

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4A

Kombinationstherapie mit FOLFIRI zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach vorausgangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.2 Methodik	46
4.2.1 Fragestellung	46
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	47
4.2.3 Informationsbeschaffung	49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	51
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	52
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	55
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	71
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	74
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	84
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	84
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	85
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT	86
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT	91
4.3.1.3.1.3 Tumorbewertung – RCT.....	96

4.3.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, EQ-5D) – RCT	100
4.3.1.3.1.5	Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) – RCT	121
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	140
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	160
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben - RCT	169
4.3.1.3.2.2	Progressionsfreies Überleben - RCT	173
4.3.1.3.2.3	Tumorbewertung - RCT	176
4.3.1.3.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT.....	179
4.3.1.3.2.5	Symptomatik - RCT.....	208
4.3.1.3.2.6	Unerwünschte Ereignisse - RCT	236
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	273
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	280
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	280
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	280
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	281
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	281
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	281
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	284
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	284
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	284
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	285
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	285
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	285
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	287
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	287
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	287
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	288
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	288
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	288
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	289
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	289
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	289
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	289
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	290
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	314
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	314
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	314
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	314
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	315

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	315
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	316
4.7	Referenzliste.....	316
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	324
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	328
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	331
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	332
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	338
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	350

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI	39
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	49
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	86
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	88
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Überlebensraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	89
Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben	91
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-19: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	93
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Tumorbewertung	96

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumorbewertung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Tumorbewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	98
Tabelle 4-23: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität	100
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-25: QLQ-C30 Compliance (ITT-Population)	103
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	104
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Körperliche Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	105
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Rollenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	106
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Emotionale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	107
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Kognitive Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	108
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Soziale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	109
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-33: Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deutschland vs. den Rest der Welt.....	112
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-35: Häufige unerwünschte Ereignisse während der ersten 30 Tage unter Studientherapie (Auftreten $\geq 10\%$) mit Gruppenunterschied $\geq 5\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	118
Tabelle 4-36: Mukositis/Stomatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	119

Tabelle 4-37: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	120
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)	121
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Appetitverlust) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	123
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Diarrhö) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	124
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Dyspnoe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	125
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Schlaflosigkeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	126
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	127
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Schmerzen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	128
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Verstopfung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	129
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	130
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	131
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	137
Tabelle 4-50: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse	140
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	142
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure, TTF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	149
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (jeglichen Grades) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	150
Tabelle 4-55: Auftreten einer Proteinurie nach CTCAE-Grad bei weißen und asiatischen Patienten	157
Tabelle 4-56: Häufige unerwünschte Ereignisse (Auftreten $\geq 10\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	158

Tabelle 4-57: Randomisierte Patienten pro Land.....	163
Tabelle 4-58: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (1).....	164
Tabelle 4-59: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (2).....	165
Tabelle 4-60: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (3).....	166
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-62: Verteilung einer Post-Discontinuation-Therapy im Anschluss an die Studientherapie nach Geschlecht und Studienarm	169
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für objektive Ansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	176
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	177
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigenden Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigenden Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: arterielle Thromboembolien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: venöse Thromboembolien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Blutungen / Hämorrhagien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Hypertonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Infusionsreaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Proteinurie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Leberschädigung/-versagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	281
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	282
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	282
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	283
Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	283
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	285
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	286
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	286
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	288
Tabelle 4-91: Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab+FOLFIRI gegenüber Placebo+FOLFIRI auf Endpunktebene	303
Tabelle 4-92: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI	308
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	314
Tabelle 4-94: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier	316
Tabelle 4-95: Ovid: Suchstrategie EMBASE 1947 bis 08. Januar 2016	325
Tabelle 4-96: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 bis present (11. Januar 2016)	326
Tabelle 4-97: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis Dezember 2015	327
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RAISE	339

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RAISE 351

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab	73
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT (ITT-Population).....	90
Abbildung 4: Kaplan-Meier- Kurve für progressionsfreies Überleben aus RCT (ITT-Population)	94
Abbildung 5: Kaplan-Meier- Kurve für globalen Gesundheitsstatus aus RCT (ITT-Population)	113
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT (ITT-Population)....	113
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion aus RCT (ITT-Population)	114
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT (ITT-Population)	114
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT (ITT-Population).....	115
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT (ITT-Population).....	115
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue aus RCT (ITT-Population).....	132
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen aus RCT (ITT-Population)	133
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen aus RCT (ITT-Population).....	133
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT (ITT-Population)	134
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT (ITT-Population).....	134
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT (ITT-Population).....	135
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT (ITT-Population).....	135
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT (ITT-Population)	136
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust (Preferred Term: appetite disorder) aus RCT (ITT-Population).....	138
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (Preferred Term: Fatigue) aus RCT (ITT-Population)	139
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Safety-Population)	143
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population).....	143
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Safety-Population)	144
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT (Safety-Population).....	144

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Safety-Population, nicht symptomatische Ereignisse).....	146
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Safety-Population, symptomatische Ereignisse).....	146
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT (Safety-Population, nicht symptomatische Ereignisse) ..	147
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT (Safety-Population, symptomatische Ereignisse)	148
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT (Safety-Population)	152
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Safety-Population)	152
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen aus RCT (Safety-Population).....	153
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Safety-Population).....	154
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie aus RCT (Safety-Population).....	155
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Infusionsreaktionen aus RCT (Safety-Population)	156
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT (Safety-Population).....	157
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie: weiße Patienten aus RCT (Safety-Population)	158
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population)	170
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)	171
Abbildung 39: Forest-Plot der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (unstratifiziert) aus RCT (ITT-Population)	172
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monate (ITT-Population)	174
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ≥ 6 Monate (ITT-Population)	174
Abbildung 42: Forest-Plot der Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben (unstratifiziert) aus RCT (ITT-Population)	175
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe:Männer (ITT-Population)	185
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)	186
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe: Nordamerika (ITT-Population)	186

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe: Europa (ITT-Population).....	187
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe: Rest der Welt (ITT-Population)	187
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe: Deutschland (ITT-Population)	188
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe: Rest der Welt (ITT-Population)	188
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population).....	189
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)	189
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: KRAS Mutant (ITT-Population)	190
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: KRAS Wildtyp (ITT-Population).....	190
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (ITT-Population)	191
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (ITT-Population)	191
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (ITT-Population).....	192
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population)	192
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)	193
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: ja (ITT-Population).....	193
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: nein (ITT-Population).....	194
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population).....	194
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)	195
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: <65 Jahre (ITT-Population).....	195
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre (ITT-Population).....	196
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie: <6 Monate (ITT-Population).....	196

Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie: ≥ 6 Monate (ITT-Population).....	197
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (ITT-Population).....	197
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (ITT-Population).....	198
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (ITT-Population).....	198
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: ja (ITT-Population).....	199
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: nein (ITT-Population).....	199
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population).....	200
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population).....	200
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: < 65 Jahre (ITT-Population).....	201
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre (ITT-Population).....	201
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (ITT-Population).....	202
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (ITT-Population).....	202
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (ITT-Population).....	203
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Primärtumor: Kolon (ITT-Population).....	203
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Primärtumor: Rektum (ITT-Population).....	204
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: < 65 Jahre (ITT-Population).....	204
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre (ITT-Population).....	205
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: Nordamerika (ITT-Population).....	205
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: Europa (ITT-Population).....	206
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: Rest der Welt (ITT-Population).....	206

Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: Primärtumor: Kolon (ITT-Population).....	207
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: Primärtumor: Rektum (ITT-Population)	207
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population)	215
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)	215
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT, Subgruppe: <65 Jahre (ITT-Population)	216
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT, Subgruppe: ≥65 Jahre (ITT-Population)	216
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Kolon (ITT-Population).....	217
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Rektum (ITT-Population)	217
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (ITT-Population).....	218
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (ITT-Population).....	218
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥3 (ITT-Population).....	219
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: CEA <200 µg/L (ITT-Population)	219
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: CEA 200 µg/L (ITT-Population)	220
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression <3 Monate (ITT-Population).....	220
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ≥3 Monate (ITT-Population).....	221
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Deutschland (ITT-Population)	221
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Rest der Welt (ITT-Population)	222
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population)	222
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)	223
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (ITT-Population).....	223

Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (ITT-Population).....	224
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (ITT-Population).....	224
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT, Subgruppe: KRAS Mutant (ITT-Population)	225
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT, Subgruppe: KRAS Wildtyp (ITT-Population)	225
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Kolon (ITT-Population).....	226
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Rektum (ITT-Population)	226
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT, Subgruppe: Deutschland (ITT-Population)	227
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT, Subgruppe: Rest der Welt (ITT-Population).....	227
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monate (ITT-Population).....	228
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ≥ 6 Monate (ITT-Population).....	228
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population)	229
Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)	229
Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT, Subgruppe: <65 Jahre (ITT-Population)	230
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre (ITT-Population)	230
Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: ja (ITT-Population).....	231
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: nein (ITT-Population).....	231
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen aus RCT, Subgruppe: <65 Jahre (ITT-Population).....	232
Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen aus RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre (ITT-Population).....	232
Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen aus RCT, Subgruppe: ECOG 0 (ITT-Population)	233
Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen aus RCT, Subgruppe: ECOG ≥ 1 (ITT-Population)	233

Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue aus RCT, Subgruppe: Nordamerika (ITT-Population)	234
Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue aus RCT, Subgruppe: Europa (ITT-Population)	234
Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue aus RCT, Subgruppe: andere Regionen (ITT-Population)	235
Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (Safety-Population)	237
Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (Safety-Population)	237
Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (Safety-Population)	238
Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: ja (Safety-Population)	238
Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: nein (Safety-Population)	239
Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: Männer (Safety-Population)	240
Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: Frauen (Safety-Population)	240
Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT, Subgruppe: ECOG 0 (Safety-Population)	242
Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT, Subgruppe: ECOG 1 (Safety-Population)	242
Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT, ausschließlich Lebermetastasen: ja (Safety-Population)	243
Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT, ausschließlich Lebermetastasen: nein (Safety-Population)	243
Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT, Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression: < 3 Monate (Safety-Population)	244
Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT, Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression: ≥ 3 Monate (Safety-Population)	244
Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT, Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression: < 3 Monate (Safety-Population)	246
Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT, Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression: ≥ 3 Monate (Safety-Population)	246
Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für arterielle Thromboembolien aus RCT, Subgruppe < 65 Jahre (Safety-Population)	247

Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für arterielle Thromboembolien aus RCT, Subgruppe ≥ 65 Jahre (Safety-Population)	248
Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für venöse Thromboembolien aus RCT, Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression < 3 Monate (Safety-Population).....	249
Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für venöse Thromboembolien aus RCT, Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ≥ 3 Monate (Safety-Population).....	249
Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (Safety-Population)	251
Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (Safety-Population)	251
Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (Safety-Population).....	252
Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe ausschließlich Lebermetastasen: ja (Safety-Population).....	252
Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe ausschließlich Lebermetastasen: nein (Safety-Population).....	253
Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe: Deutschland (Safety-Population)	253
Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe: Rest der Welt (Safety-Population)	254
Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: Alter < 65 Jahre (Safety-Population)	256
Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre (Safety-Population)	256
Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (Safety-Population)	257
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (Safety-Population)	257
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (Safety-Population)	258
Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: ja (Safety-Population)	258
Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: nein (Safety-Population)	259
Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie aus RCT, Subgruppe: Männer (Safety-Population)	260
Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie aus RCT, Subgruppe: Frauen (Safety-Population)	260

Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Kolon (Safety-Population)	261
Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Rektum (Safety-Population)	261
Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für Infusionsreaktion aus RCT, Subgruppe: KRAS-Status: Mutant (Safety-Population)	262
Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für Infusionsreaktion aus RCT, Subgruppe: KRAS-Status: Wildtyp (Safety-Population)	263
Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: Nordamerika (Safety-Population)	264
Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: Europa (Safety-Population)	264
Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: andere Region (Safety-Population)	265
Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Kolon (Safety-Population)	265
Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Rektum (Safety-Population)	266
Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: CEA <200 µg/L (Safety-Population)	266
Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: CEA ≥200 µg/L (Safety-Population)	267
Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Männer (Safety-Population)	269
Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Frauen (Safety-Population)	269
Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie: <6 Monate (Safety-Population)	270
Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie: ≥6 Monate (Safety-Population)	270
Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (Safety-Population)	271
Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (Safety-Population)	271
Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe ≥3 (Safety-Population)	272

Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Kolon (Safety-Population)	272
Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Rektum (Safety-Population).....	273
Abbildung 184: Flow-Chart zur Studie RAISE	349

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AE	Adverse Event
CEA	Carcinoembryonic antigen (Carzinoembryonales Antigen)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Elektronische Case Report Form
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Gesundheitsfragebogen
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FOLFIRI	Kombinationstherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan
FOLFOX	Kombinationstherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (Gute klinische Praxis)
HR	Hazard ratio
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IgG1	Immunoglobulin G Subtyp 1
INR	International Normalised Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interaktives Voice-Response-System
KG	Körpergewicht

KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed-Treatment-Comparison
OR	Odds ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PDT	Post-Discontinuation-Therapy
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTF	Time to Treatment Failure
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	VEGF-Rezeptor
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU), Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom, die während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eine Tumorprogression aufweisen, gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) FOLFIRI.

Die Bewertung erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf Basis der die Zulassung begründenden Studie im Anwendungsgebiet.

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel wurde über die Plattform Ovid in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt.

Zusätzlich wurde für das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgte in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization [WHO]: <http://apps.who.int/trialsearch/>), EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl von für die Nutzenbewertung gemäß der Fragestellung relevanten Studien wurden folgende Ein- / Ausschlusskriterien festgelegt:

Population

Es werden die Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI in Frage kommen: erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom, die während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eine Tumorprogression aufweisen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab und FOLFIRI. Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung für Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht (KG) und sieht eine zweiwöchentliche intravenöse Gabe vor. Die Dosierung von FOLFIRI beträgt entsprechend der RAISE Studie:

Irinotecan 180 mg/m² Körperoberfläche (KOF), Folinsäure 400 mg/m² KOF, 5-FU Bolus 400 mg/m² KOF sowie 5-FU 2400 mg/m² KOF über 46-48 Stunden jeweils als intravenöse Gabe am Tag der Verabreichung von Ramucirumab.

Vergleichstherapie

Gemäß Beschluss des G-BA vom 26. Februar 2015 wurde die Kombinationschemotherapie aus 5-FU, Folinsäure und Irinotecan als ZVT zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms in Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) in der Zweitlinientherapie festgelegt.

Endpunkte

Laut § 35b Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Absatz 7 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (Nebenwirkungen) zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien sollte in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sofern Evidenz dieser Güte gefunden wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe von der Evaluierung ausgeschlossen.

Studiendauer

Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten von Tumorprogression oder nicht tolerabler Toxizität) wird die Studiendauer nicht als einschränkendes Kriterium zur Studienauswahl herangezogen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der hier diskutierten Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Die in die Bewertung einfließenden Studien wurden gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials) für RCT beschrieben. Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die Ergebnisse der patientenrelevanten

Endpunkte wurden anhand der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Time-to-event-Endpunkte wurden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Wenn berechenbar, wurden mediane Überlebensdauern dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren angegeben.

Für dichotome Endpunkte, wie z. B. die Ansprechrate, wurden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich wurden hier das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet. Soweit in den relevanten Studienberichten bzw. Publikationen verfügbar, wurden adjustierte Schätzer verwendet, wie z. B. das OR aus einer logistischen Regression. Andernfalls wurde auf nicht-adjustierte Schätzer, z. T. aus eigener Berechnung, zurückgegriffen. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden adjustierte Effektschätzer wegen der höheren quantitativen Ergebnissicherheit (Präzision) gegenüber nicht-adjustierten bevorzugt.

Alle Endpunkte, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden, wurden als direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Da nur eine Studie im Studienpool für die Nutzenbewertung vorlag (RAISE Studie), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen wurden, sofern sie im Studienbericht oder anderen Quelldokumenten berichtet waren, präsentiert.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese beruhten nach Möglichkeit auf statistischen Modellen, wie etwa einer stratifizierten Cox-Regression. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Es wurden sowohl die im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenanalysen als auch für weitere Endpunkte Post-hoc-Analysen berichtet.

Da zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI mit der RAISE Studie eine direkt vergleichende RCT im Vergleich zur vom G-BA benannten vorgegebenen ZVT FOLFIRI vorlag, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI in Frage kommen: erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom, die während oder nach

vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eine Tumorprogression aufweisen. Es handelt sich also um die Therapie von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und begrenzter Lebenszeit.

Anhand der systematischen Literaturrecherche und der Registersuche konnte eine relevante RCT für das Anwendungsgebiet identifiziert werden, die RAISE Studie.

Die zulassungsbegründende RAISE Studie ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI gegenüber Placebo in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogression während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

Die Intervention in der RAISE Studie bestand aus der Ramucirumab+FOLFIRI-Therapie sowie einer Placebo+FOLFIRI-Vergleichstherapie im Kontrollarm. Die Behandlung erfolgte in einem zweiwöchigen Behandlungszyklus.

Ramucirumab bzw. die gleiche Menge Placebo wurden an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus als 60-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Die Dosierung von Ramucirumab entsprach 8 mg/kg KG. FOLFIRI wurde jeweils intravenös über 46-48 Stunden am Tag der Verabreichung von Ramucirumab bzw. Placebo gegeben. Die Dosierung von FOLFIRI betrug: Irinotecan 180 mg/m² Körperoberfläche (KOF), Folinsäure 400 mg/m² KOF, 5-FU Bolus 400 mg/m² KOF sowie 5-FU 2400 mg/m² KOF.

Es wurden 536 Patienten in den Ramucirumab-Arm und 536 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika vs. Europa vs. alle anderen Regionen), Kirsten Rat Sarcoma (KRAS)-Status (Mutation vs. Wildtyp) und Zeit bis zur Progression nach Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate). Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika vergleichbar.

Die Methodik der RAISE Zulassungsstudie entspricht den internationalen Standards evidenzbasierter Medizin. Die RAISE Zulassungsstudie vergleicht die Intervention Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI mit Placebo in Kombination mit FOLFIRI im Rahmen einer doppelblinden Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingeschätzt. Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, Tumorbewertung, Symptomatik mittels der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 Symptomskalen und unerwünschte Ereignisse) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (gemessen mittels der EORTC QLQ-C30, Skalen für gesundheitsbezogene Lebensqualität) abgeleitet. Die Validität dieser Endpunkte wird als hoch eingeschätzt.

Das Verzerrungspotential wird für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumorbewertung als gering eingestuft, für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30, die Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und den unerwünschten Ereignissen wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI anhand der RAISE Studie somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse sowie einem niedrigen Verzerrungspotential, für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumorbewertung die Ableitung von Hinweisen zu. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30, Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und unerwünschte Ereignisse können aufgrund des erhöhten Verzerrungspotentials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Gesamtüberleben

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben untersucht. Im Beobachtungszeitraum der RAISE Studie ergab sich für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab: Das mediane Überleben war unter Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung mit 13,3 Monaten um 1,6 Monate länger als mit der Placebo+FOLFIRI-Behandlung (11,7 Monate). Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, da das Gesamtüberleben für Patienten unter der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung statistisch signifikant verbessert wurde. Das Sterberisiko war für Patienten in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe um ca. 16% niedriger als in der Vergleichsgruppe (HR [95%-KI]: 0,84 [0,73;0,98]). Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen den statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ramucirumab+FOLFIRI aus der primären Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ramucirumab+FOLFIRI für die Gesamtpopulation beansprucht, da sich dieser Vorteil als bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt.

Progressionsfreies Überleben

Für Patienten im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm ergab sich in der RAISE Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+FOLFIRI. Die Behandlung mit Ramucirumab+FOLFIRI resultierte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo+FOLFIRI in einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 21% (HR [95%-KI]: 0,79 [0,70;0,90]). Im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm lag die Dauer des progressionsfreien Überlebens bei 5,7 Monaten im Vergleich zu 4,5 Monaten im

Placebo+FOLFIRI-Arm. Das angesichts einer Risikoreduktion von 21% statistisch signifikant verlängerte progressionsfreie Überleben bedeutet einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen unter Ramucirumab+FOLFIRI. Alle Sensitivitätsanalysen bestätigen diesen statistisch signifikanten Vorteil.

Das progressionsfreie Überleben ist ein wichtiger und überzeugender klinischer Endpunkt in konfirmatorischen Studien, da die Verzögerung und/oder Verschlechterung der Symptomatik für den Patienten von unmittelbarer Bedeutung ist. Die Zulassungsbehörden Food and Drug Administration (FDA) in den USA und die European Medicines Agency (EMA) erachten das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Nachweis eines Nutzens und haben bereits mehrere Arzneimittel unter anderem auf Basis einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zugelassen. Die Wahrnehmung des Tumoransprechens bzw. das Ausbleiben der Krankheitsprogression kann unmittelbare körperliche und psychische Auswirkungen auf den Patienten haben, und dies sowohl bei einer Verlängerung des Gesamtüberlebens wie auch in Fällen, wenn keine Lebensverlängerung mehr erreicht werden kann. Die Stabilisierung oder Reduktion von Symptomen und/oder das Hinauszögern von Folgebehandlungen mit möglichen weiteren Nebenwirkungen verdeutlichen den unmittelbaren Nutzen, den eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für den Patienten haben kann. Die EMA-Leitlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ weist außerdem ebenfalls auf den Nutzen eines verlängerten progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) für die Patienten hin. Auf Grund der aufgeführten Argumente und der Bedeutung für den einzelnen Patienten wird das PFS als patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Dossier angesehen.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ramucirumab+FOLFIRI für die Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Tumorbewertung

Von den 536 Patienten, die der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung zugeteilt waren, erreichte kein Patient ein komplettes und 72 Patienten ein teilweises Ansprechen. In der Placebo+FOLFIRI-Gruppe erreichten 2 von 536 Patienten ein komplettes und 65 Patienten ein teilweises Ansprechen. Die Gesamtansprechrates (komplettes+teilweises Ansprechen) lag mit 13,4% in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe numerisch höher als in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe (12,5%, OR [95%-KI]: 1,09 [0,76;1,55]). In der Subgruppenauswertung der objektiven Ansprechrates zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Neben dem kompletten und teilweisen Ansprechen fließt in die Krankheitskontrollrate noch die Stabilität der Erkrankung mit ein. Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 325 Patienten in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe und 302 Patienten in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe zusätzlich zu den oben genannten Patienten mit einer partiellen oder kompletten Remission. Die Krankheitskontrollrate ist damit mit 74,1% unter Ramucirumab+FOLFIRI numerisch höher als unter Placebo+FOLFIRI mit 68,6%, zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied (OR [95%-KI]: 1,29 [0,99;1,69]). Für Patienten <65 Jahre, Patienten mit einer Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monaten und Patienten mit einem Primärtumor im Rektum, zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+FOLFIRI gegenüber Placebo+FOLFIRI. Da sich diese Subgruppen nicht für alle Endpunkte als Effektmodifikatoren erwiesen haben, wird formal kein getrennter Zusatznutzen für die einzelnen Subgruppen abgeleitet, jedoch sollten die positiven Effekte in der Gesamtschau berücksichtigt werden.

Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation, in der keine Heilung zu erwarten ist, sondern in der eine Verlängerung des Überlebens, die Linderung der Symptome und der Erhalt bzw. die Steigerung der Lebensqualität des Patienten Ziele der Therapie sind. In diesem Stadium ist eine Stabilisierung der Erkrankung von großer Bedeutung und für den Patienten direkt relevant. Die Nachricht, dass die Krankheit nicht fortschreitet, wirkt sich positiv auf die Psyche der Patienten und somit auf deren Allgemeinzustand aus. Zudem gibt es beim Kolorektalkarzinom Hinweise darauf, dass sich ein gutes Ansprechen positiv auf die Überlebenszeit auswirkt. Daher werden die objektive Ansprechrates und die Krankheitskontrollrate als klinische und patientenrelevante Endpunkte beim Kolorektalkarzinom für die Nutzenbewertung von Ramucirumab herangezogen.

Fazit für den Endpunkt Tumorbewertung:

Für die objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate wird in der Gesamtschau **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Initial wurde unter Ramucirumab+FOLFIRI ein Nachteil in der Zeit bis zur Verschlechterung in einzelnen Skalen festgestellt. Bei Betrachtung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nahm die Anzahl an Skalen mit statistisch signifikanten Unterschieden jedoch stark ab. Bei dieser Analyse war ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten vom Ramucirumab+FOLFIRI nur für die emotionale Funktion zu beobachten (HR [95%-KI]: 1,25 [1,00;1,56]). Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass trotz der initialen Verschlechterung in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe in einzelnen Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 keine dauerhafte Verschlechterung in den meisten Skalen im Vergleich zur Placebo+FOLFIRI-Gruppe vorlag.

Sowohl für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus wie auch der emotionalen Funktion in den Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich Subgruppeneffekte, die für die Gewichtung des Einflusses einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI auf die Gesamtpopulation berücksichtigt werden sollten.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Betrachtung Deutschland vs. den Rest der Welt ($p=0,1663$). Für die deutsche Subgruppe fand sich kein Unterschied des globalen Gesundheitsstatus im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen (HR [95%-KI]: 0,84 [0,36;1,95], $p=0,6744$), während dieser für den Rest der Welt besteht¹. Zudem zeigte der Punktschätzer in die andere Richtung (HR<1) als der Gesamteffekt in der Studie. Ein negativer Einfluss ergibt sich nicht zwangsläufig für die deutsche Subgruppe. Daher und unter Berücksichtigung, dass für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung kein signifikanter Behandlungsunterschied besteht, wird für diese Skala des QLQ-C30 kein Zusatznutzen abgeleitet.

Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation durch die Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ($p=0,0251$). Des Weiteren ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Vorliegen von ausschließlich Lebermetastasen ($p=0,1265$).

Während sich für die Subgruppe der Patienten mit Metastasen auch außerhalb der Leber kein Unterschied zur Gesamtpopulation zeigte, fand sich für die Gruppe der Patienten mit einer auf die Leber eingegrenzten Metastasierung ($n=92$ [17,2%] bzw. 95 [17,7%]) im Gegensatz zur Gesamtpopulation eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion mit einem HR<1, ohne dass statistische Signifikanz erreicht wurde (HR [95%-KI]: 0,93 [0,58;1,47], $p=0,7452$). Dieser fehlende Nachteil der Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI sollte für die Ableitung eines potentiellen negativen Effektes durch eine Ramucirumab+FOLFIRI-Therapie auf die emotionale Funktion in der Gesamtpopulation einbezogen werden.

Das Gleiche trifft für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion in der Subgruppe Zeit bis zur Progression seit Beginn einer Erstlinien-Therapie <6 Monate ($n=125$ [23,3%] bzw. $n=129$ [24,1%]) zu. Auch hier fand sich eine deutliche Verlängerung des Medians unter Ramucirumab+FOLFIRI (HR [95%-KI]: 0,87 [0,58;1,28], $p=0,4710$), so dass auch dies in die Gewichtung des Einflusses einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI auf die Gesamtpopulation einbezogen werden sollte.

¹ Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland besser beurteilen zu können, wurde post hoc die Subgruppenauswertung Deutschland vs. Rest der Welt durchgeführt. Rest der Welt umfasst die Länder, in denen Patienten an der Studie teilgenommen haben, mit Ausnahme von Deutschland (siehe Tabelle 4-7, Ort und Zeitraum der Durchführung)

Weitere Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen in den Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 wurden als nicht fazitrelevant erachtet.

Gemeinsam mit dem erhöhten Verzerrungspotential und den heterogenen Subgruppenergebnissen wird ein potentieller Nachteil einer Ramucirumab-FOLFIRI-Therapie im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI zumindest in Frage gestellt und ist mit großer Unsicherheit behaftet.

Fazit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität):

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) wird für die emotionale Funktion formal ein geringerer Nutzen im Sinne eines Schadens mit dem Ausmaß gering abgeleitet. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials besteht maximal ein Anhaltspunkt hierfür. Zudem muss zur genaueren Einordnung beachtet werden, dass die Subgruppenanalysen zeigten, dass für die Subgruppe der Patienten mit einer auf die Leber beschränkten Erkrankung und die Subgruppe der Patienten mit einer Zeit bis zur Progression seit Beginn der Ersterkrankung <6 Monate kein Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI besteht, was zu einem Hinweis bzw. Beleg auf eine Interaktion führt. Dies schwächt die Aussage des Anhaltspunkts eines formal geringeren Nutzens weiter ab, so dass aufgrund der Unsicherheit der Ergebnisse letztendlich kein Zusatznutzen bzw. kein geringerer Nutzen abgeleitet wird.

Bezüglich der Skalen zu globalem Gesundheitsstatus, körperlicher Funktion, Rollenfunktion, kognitiver Funktion und sozialer Funktion zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, daher wird hier **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

In der Gesamtschau für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) wird **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Weder im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm noch im Placebo+FOLFIRI-Arm war eine Änderung in der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS) zu beobachten. Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Fazit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D):

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) wird in der Gesamtschau **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Symptomatik (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

Initial wurde unter Ramucirumab+FOLFIRI ein Nachteil in der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in einzelnen Skalen festgestellt. Bei Betrachtung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nahm die Anzahl an Skalen mit statistisch signifikanten Unterschieden jedoch stark ab. Bei dieser Analyse war ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied

zuungunsten vom Ramucirumab+FOLFIRI für Fatigue (HR [95%-KI]: 1,21 [1,03;1,42]) und Appetitverlust (HR [95%-KI]: 1,29 [1,07;1,57]) zu beobachten. Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass, trotz der initialen Verschlechterung in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe in einigen Skalen der Symptomatik des QLQ-C30, diese transient war und keine dauerhafte Verschlechterung in den meisten Skalen im Vergleich zur Placebo+FOLFIRI-Gruppe vorlag. Bei der Betrachtung der entsprechenden Preferred Terms zeigte sich für Appetitverlust ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI (HR [95%-KI]: 1,396 [1,127;1,730]), für Fatigue bestand der statistisch signifikante Nachteil aus der QLQ-C30-Auswertung hingegen in der Auswertung des entsprechenden Preferred Terms nicht (HR [95%-KI]: 1,154 [0,980;1,359]). Für die Fatigue zeigt sich somit kein konsistenter Effekt, weshalb keine gesicherte Aussage zu diesem Symptom möglich ist.

Bei den Subgruppenanalysen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung einer Diarrhö ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ($p=0,0098$), sowie für die Subgruppenanalyse Deutschland gegen den Rest der Welt ($p=0,0494$).

Für die Subgruppe der unter einer Erstlinien-Therapie rasch progredienten Patienten (<3 Monate von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression) ergab sich eine deutliche und statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö (Ramucirumab+FOLFIRI 4,90 Monate vs. Placebo+FOLFIRI 3,02 Monate, HR [95%-KI] 0,47 [0,28;0,82], $p=0,0059$), während in der Patientengruppe mit einem Progress ≥ 3 Monate kein Unterschied bestand (HR [95%-KI] 1,05 [0,88;1,25], $p=0,5877$). Der Vorteil in Bezug auf das Auftreten einer Diarrhö ist für die Subgruppe der rasch progredienten Patienten für die Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit relevant.

Die Subgruppenanalyse für Deutschland zeigte in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI, während dieser in der Subgruppe Rest der Welt nicht zu beobachten war (HR [95%-KI]: 2,41 [1,02;5,67] vs. 0,93 [0,79;1,10]). Die Fazitrelevanz ist auf Grund der sehr kleinen Stichprobe in der deutschen Subgruppe und vor dem Hintergrund der oben gezeigten fehlenden Konsistenz und Konstanz der Analysen zur Symptomatik im Rahmen der Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EORTC-QLQ-C30 nur schwer einzuschätzen.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen war ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,1434$) und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) ($p=0,0354$) zu beobachten. Sowohl für die Subgruppe der jüngeren Patienten (<65 Jahre) wie auch für die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ergab sich ein signifikanter Vorteil in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI (Alter <65 Jahre: HR [95%-KI]: 0,79 [0,64;0,97], $p=0,0277$; ECOG-PS=0: HR [95%-KI]: 0,74 [0,59;0,93], $p=0,0111$). Für die jeweils andere Subgruppe bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede

(Alter ≥ 65 Jahre: HR [95%-KI]: 1,01 [0,78;1,32]; ECOG-PS=1: HR [95%-KI]: 1,05 [0,83;1,32]). Diese Vorteile für Ramucirumab+FOLFIRI sollten bei der Gesamtschau der Symptomatik berücksichtigt werden.

Weitere Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen in den Symptomskalen des QLQ-C30 wurden als nicht fazitrelevant erachtet.

Trotz der statistischen Signifikanz in der Gesamtpopulation wurde kein Zusatznutzen bzw. kein geringerer Nutzen abgeleitet, da es sich hier um nicht schwerwiegende Symptome handelt. Die Ausgangswerte lagen in allen Symptomskalen des QLQ-C30 unter 40. Bei einer möglichen Spannweite von 0 (keine Symptomatik) bis 100 (maximale Symptomatik) wird daher davon ausgegangen, dass zumeist eine weniger ausgeprägte Symptomatik bei den Patienten der RAISE Studie vorlag. Zudem zeigten die Responderanalysen, dass durch die Kombination von Ramucirumab mit FOLFIRI keine klinisch relevante, anhaltende oder ausgeprägte Verschlechterung oder Verbesserung der Symptomatik gemessen an Hand des EORTC QLQ-C30 verursacht wird.

Fazit für den Endpunkt Symptomatik (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Symptomskalen):

Für die Symptomatik (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) wird in der Gesamtschau auch vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotentials, der Subgruppenergebnisse und der geschilderten Unterschiede bei der supportiven Therapie **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichteten, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (98,7% im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm vs. 98,3% im Placebo+FOLFIRI-Arm). Bei unterschiedlicher langer Therapiedauer und somit Zeit unter Beobachtung war die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (35,7% vs. 31,1% im Placebo+FOLFIRI-Arm), unerwünschten Ereignissen vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 (79,0% vs. 62,3%) und Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (29,1% vs. 13,3%) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm erhöht. Da jedoch die Behandlungszeit unter Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI länger war, sind die Inzidenzraten verzerrt. Daher wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses untersucht. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses, sowie die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigten keinen Behandlungsunterschied ($p=0,3719$ bzw. $p=0,3128$). Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 3 und die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses war im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm jeweils kürzer mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied gegenüber dem Placebo+FOLFIRI-Arm (jeweils $p<0,0001$). Die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 und die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten wurden post hoc in die Kategorien asymptomatisch (Laborereignisse, siehe Abschnitt

4.3.1.3.1.6) und symptomatisch eingeteilt. Bei der Analyse zeigte sich, dass der Unterschied sowohl in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥ 3 als auch der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses stärker durch Laborparameter getrieben ist (Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥ 3 asymptomatisch: HR [95%-KI]: 1,713 [1,413;2,077], symptomatisch: HR [95%-KI]: 1,389 [1,172;1,646], Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses asymptomatisch: HR [95%-KI]: 2,797 [1,897;4,123], symptomatisch: HR [95%-KI]: 1,831 [1,251;2,760]).

Die in der RAISE Studie am häufigsten und unter Ramucirumab+FOLFIRI häufiger aufgetretenen Ereignisse vom Grad ≥ 3 waren Neutropenie und Hypertonie. Sowohl Neutropenie als auch Hypertonie zählen zu den häufigeren Nebenwirkungen unter Ramucirumab sowie allgemein unter Therapien, die in den vaskulär endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) / vaskulär endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR) Signalweg eingreifen. Zudem treten Neutropenie und Hypertonie auch als Nebenwirkungen einer Chemotherapie, darunter auch unter den einzelnen Wirkstoffen des FOLFIRI-Regimes, auf. Darüber hinaus handelt es sich bei Neutropenie und Hypertonie um Laborauffälligkeiten bzw. klinisch erhobene Messwerte, die vom Patienten nicht direkt als Symptom wahrgenommen werden können. Sollten klinische Symptome wie Infektionen oder neutropenes Fieber aufgetreten sein, so wurden diese als Adverse Events (AE) dokumentiert. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die klinische Relevanz des unerwünschten Ereignisses Neutropenie bei nicht gesteigerter Infektionsrate / Rate neutropenen Fiebers und des unerwünschten Ereignisses Hypertonie vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung und der eingeschränkten Prognose der Patienten gering ist.

Die nach naiver Rate häufigsten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse jeglichen Grades waren Blutungen / Hämorrhagien (43,9% vs. 22,7% im Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Arm), Hypertonie (26,1% vs. 8,5%), gastrointestinale Blutungen (12,3% vs. 6,8%), Proteinurie (17,0% vs. 4,5%) und Leberschädigung / -versagen (11,5% vs. 9,5%). Hypertonie und Proteinurie sind Ereignisse, die bekanntermaßen unter Therapien auftreten, die in den VEGF- / VEGFR-Signalweg eingreifen. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigte sich ein signifikanter Nachteil von Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI in den Kategorien: Blutungen / Hämorrhagien, Blutungen / Hämorrhagien - gastrointestinale Blutungen, Hypertonie, Infusionsreaktionen und Proteinurie. Im Folgenden werden diese Ereignisse im Detail diskutiert.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI ($p < 0,0001$). Am häufigsten trat dabei Nasenbluten vom Grad 1 oder 2 auf (33,5% vs. 15,0% in der Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Gruppe). Es wurde kein Nasenbluten vom Grad ≥ 3 beobachtet. Das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom Grad ≥ 3 war hingegen in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (2,5% vs. 1,7%). Die Post-hoc-Auswertung hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie vom Grad ≥ 3 zeigte analog keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR

[95%-KI]: 1,332 [0,568;3,124]). Insgesamt wurden im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm ein Patient mit mindestens einer Blutung / Hämorrhagie vom Grad 4 und drei Patienten mit einem Ereignis vom Grad 5 beobachtet, wohingegen im Placebo+FOLFIRI-Arm vier Patienten mit Grad 4 und ein Patient mit Grad 5 beobachtet wurden. Bei 14 bzw. 6 Patienten (2,6% bzw. 1,1% der Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Gruppe) wurde die Dosis aufgrund einer Blutung / Hämorrhagie angepasst oder die Patienten brachen die Therapie (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI) aufgrund von Blutungen / Hämorrhagien ab.

Ramucirumab ist eine antiangiogene Substanz und weist als solche möglicherweise das Potential auf, das Risiko für Blutungen allgemein zu erhöhen. Eine mögliche Erklärung für das erhöhte Blutungsrisiko bzw. das häufige Auftreten von Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 in der RAISE Studie könnte im antiangiogenen Mechanismus von Ramucirumab begründet liegen. Im Gegensatz zum vermehrten Auftreten von Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 kam es jedoch nur zu einem geringen Auftreten von schweren Blutungen; das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom CTCAE-Grad ≥ 3 war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (2,5% vs. 1,7%). Ein begünstigender Faktor für das zahlenmäßig hohe Auftreten von Nasenbluten könnte ein Einfluss auf die Schleimhaut der Nase sein, die relativ exponiert und reich an Kapillaren ist. Zudem ist zu beachten, dass bei einem höheren Anteil der Patienten unter Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI eine niedriggradige Stomatitis / Mukositis auftrat, was zusätzlich einen begünstigenden Faktor darstellt. Nasenbluten wurde in die Fachinformation unter „Nebenwirkungen“ (Abschnitt 4.8) aufgenommen.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten lag bei gastrointestinalen Blutungen ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI vor ($p=0,0056$). Die Raten an schweren Ereignissen (Grad ≥ 3) war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen (1,9% vs. 1,1%). Auch hier zeigte die Post-hoc-Auswertung hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer gastrointestinalen Blutung vom Grad ≥ 3 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,561 [0,565;4,310]). Aufgrund gastrointestinaler Blutungen mussten jeweils vier Patienten pro Behandlungsgruppe ihre Dosis anpassen oder die Behandlung (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI) beenden. Kolorektalkarzinome selbst verursachen gastrointestinale Blutungen, die unter anderem als eines der ersten klinischen Anzeichen gelten. Im Zuge der Therapien ist bekannt, dass es sowohl bei zielgerichteten Therapien, die in den VEGF- / VEGFR-Signalweg eingreifen, als auch bei Chemotherapien zu einem häufigeren Auftreten von gastrointestinalen Blutungen kommen kann. Daher ist es wahrscheinlich, dass die Patienten bereits vor Eintritt in die RAISE Studie aufgrund der Erkrankung selbst und / oder aufgrund der Vortherapien an gastrointestinalen Blutungen litten. Aufgrund der gewonnen Erkenntnisse wurde im Abschnitt 4.4 der Fachinformation („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) unter „Schwere Blutung“ ein Warnhinweis zu den schweren gastrointestinalen Blutungen aufgenommen.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypertonie zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI ($p<0,0001$).

Das Auftreten einer Hypertonie vom Grad ≥ 3 war höher in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe (10,8% vs. 2,8%). Ein Patient erlitt ein Ereignis vom Grad 4 in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe (hypertensive Krise), in keinem der beiden Behandlungsarme wurde ein Ereignis vom Grad 5 berichtet. Aufgrund einer Hypertonie mussten 22 Patienten (4,2%) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm ihre Dosis anpassen oder die Behandlung (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI) beenden. Im Placebo+FOLFIRI-Arm betraf dies einen Patienten (0,2%). Hypertonie ist ein bekanntes unerwünschtes Ereignis bei Substanzen, die in den VEGF- / VEGFR-Signalweg eingreifen und wurde auch in den abgeschlossenen Phase-I- und Phase-II-Studien zu Ramucirumab beobachtet. Die Hypertonie wird wahrscheinlich durch eine Hemmung der Produktion von Stickstoffmonoxid verursacht. Das in der RAISE Studie beobachtete vermehrte Auftreten von Hypertonie im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm war somit ebenso zu erwarten wie der Zusammenhang mit der Ramucirumab-Exposition. Die in der RAISE Studie aufgetretenen Hypertonien wurden durch den Einsatz von antihypertensiven Standardmedikamenten adäquat behandelt. In der Gesamtschau ist die klinische Relevanz einer üblicherweise einfach und gut behandelbaren Hypertonie von größtenteils CTCAE-Grad 1-3, die klinisch asymptomatisch ist, bei Patienten mit einer schlechten Prognose nicht bekannt und nur schwer einzuschätzen. Auch hier wurde ein Warnhinweis in die Fachinformation zu Ramucirumab 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 werden muss.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Infusionsreaktion lag ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI vor ($p=0,0283$). Insgesamt traten wenige Infusionsreaktionen in beiden Behandlungsarmen auf (5,9% vs. 3,0%). Auch Ereignisse vom Grad 3 wurden selten und mit vergleichbarer Häufigkeit in den Behandlungsarmen berichtet (0,8% vs. 0,4%). Es traten keine Infusionsreaktionen vom Grad 4 oder 5 in der Studie auf. Insgesamt kam es aufgrund von Infusionsreaktionen zu wenigen Dosismodifikationen oder Therapieabbrüchen (1,3% vs. 0,6% im Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Arm). Die klinische Relevanz der numerisch nur geringen Steigerung von Infusionsreaktionen, die zudem nur für CTCAE-Grad 1-2 unterschiedlich häufig auftraten, ist gering. In anderen klinischen Studien mit Ramucirumab wurden infusionsbedingte Reaktionen bereits berichtet. Daher wird empfohlen, die Patienten während der Infusion auf Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion zu beobachten. Ein entsprechender Hinweis ist in Abschnitt 4.2 („Dosierung und Art der Anwendung“) der Fachinformation zu Ramucirumab eingefügt.

Auch für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Proteinurie lag ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI vor ($p<0,0001$). Das Auftreten von Grad ≥ 3 -Proteinurien war höher in der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlungsgruppe (3,0% vs. 0,2%, exakter Fisher-Test: $p<0,05$). Ein nephrotisches Syndrom wurde für drei Patienten im Ramucirumab-FOLFIRI-Arm und für keinen Patienten im Placebo+FOLFIRI-Arm berichtet. Aufgrund von Proteinurie wurde bei 19 Patienten (3,6%) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm die Dosis angepasst oder die Therapie abgebrochen (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI).

Im Placebo+FOLFIRI-Arm betraf dies sechs Patienten (1,1%). Hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit zeigte sich, dass bei weißen Patienten im Vergleich zu asiatischen Patienten weniger höhergradige Proteinurien aufgetreten sind. Die klinische Relevanz einer Proteinurie bei Patienten mit einer schlechten Prognose aufgrund ihrer malignen Erkrankung ist nicht bekannt bzw. fraglich; dieses Ereignis steht auch in keinem Zusammenhang mit Hypertonie oder der Dauer der Ramucirumab-Exposition. Proteinurie zählt neben Blutungen ebenfalls zu den unerwünschten Ereignissen, deren vermehrtes Auftreten unter einer antiangiogenen Therapie bekannt sind. Im Abschnitt 4.2 („Dosierung und Art der Anwendung“) der Fachinformation zu Ramucirumab wurden entsprechende Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung einer Proteinurie aufgenommen.

Allgemein zeigt die Betrachtung der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, dass die beobachteten Effekte in der Regel klinisch asymptomatisch sind, niedriggradig waren und geringe Auswirkungen auf das Wohlbefinden und die Behandlung (Dosismodifikationen) hatten. Zudem wurden die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse größtenteils in der Fachinformation von Ramucirumab vermerkt, um eine frühe Diagnose und Behandlung zu ermöglichen.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten der anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurde kein Behandlungsunterschied festgestellt.

In der Subgruppenauswertung für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse:

Bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich **kein größerer oder geringerer Schaden** durch Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI. Bei den symptomatischen unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein **Anhaltspunkt auf einen größeren Schaden geringen bis beträchtlichen Ausmaßes** und bei den Therapieabbrüchen aufgrund eines symptomatischen unerwünschten Ereignisses ein **Anhaltspunkt auf einen größeren Schaden geringen Ausmaßes**.

Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse zeigte sich ein **Anhaltspunkt auf einen größeren Schaden** durch Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI beträchtlichen Ausmaßes in den Kategorien Blutungen / Hämorrhagien, Blutungen / Hämorrhagien - gastrointestinale Blutungen, Hypertonie und Proteinurie. Für die Kategorien arterielle Thromboembolien, venöse Thromboembolien, Infusionsreaktionen und Leberschädigung / -versagen zeigte sich **kein größerer oder geringerer Schaden** durch Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI.

Zusammenfassend wird für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse formal ein geringerer Nutzen im Sinne eines **Schadens geringen bis beträchtlichen Ausmaßes (Anhaltspunkt)** abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Gemäß der Zulassung kommen für die Behandlung mit einer Ramucirumab-Kombinationstherapie mit FOLFIRI erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin in Frage [1]. Es handelt sich also um die Therapie von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten und begrenzter Lebenszeit.

Ramucirumab verlängert in dieser Indikation des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Tumorprogress signifikant das Überleben der Patienten. Dieser patientenrelevante Vorteil für die Kombinationstherapie mit Ramucirumab+FOLFIRI in der Endpunktkategorie Mortalität wird als ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß eingestuft (Hinweis), da sich dieser Vorteil als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt. Des Weiteren erzielte Ramucirumab bei diesen Patienten für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ebenfalls einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes (Hinweis), der sich in einem patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung schwerwiegender Symptome widerspiegelt.

Den für die wichtigen Wirksamkeits-Endpunkte gezeigten, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen steht eine gesteigerte Belastung durch die Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI gegenüber. Sowohl bei den schwerwiegenden bzw. schweren Nebenwirkungen als auch bei den nicht schwerwiegenden bzw. nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich Anhaltspunkte für einen größeren Schaden geringen bis beträchtlichen Ausmaßes für Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI. Dabei sind die unter Ramucirumab+FOLFIRI bisher beobachteten Nebenwirkungen sämtlich bereits aus anderen klinischen Studien mit Ramucirumab dokumentiert. Aufgrund dessen wurden entsprechende Warnhinweise und Empfehlungen in die Fachinformation von Ramucirumab aufgenommen. Die Nebenwirkungen sind zum größten Teil durch rechtzeitiges therapeutisches Eingreifen beherrschbar und wirken sich im Falle von Laborparametern nicht auf das spürbare Empfinden der Patienten aus. Zusammenfassend kann man feststellen, dass die hier im Rahmen einer gesteigerten Belastung unter einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI beobachteten Nebenwirkungen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Ramucirumab entsprechen und in der Regel angemessen kontrollierbar bzw. von nicht vollständig einzuschätzender klinischer Relevanz waren.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich nur in der emotionalen Funktion ein Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI, der jedoch in relevanten Subgruppen nicht bestand. Die weiteren erhobenen Skalen zeigten keinen Unterschied zwischen Ramucirumab+FOLFIRI gegenüber Placebo+FOLFIRI. Daher wird für die

gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Gesamtschau auch vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotentials kein Zusatznutzen beansprucht.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die anhand der RAISE Studie erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft. Im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse sowie einem niedrigen Verzerrungspotential, können für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumorbewertung Hinweise abgeleitet werden. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30, Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und unerwünschte Ereignisse können aufgrund des erhöhten Verzerrungspotentials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI

Zusatznutzen für Ramucirumab+FOLFIRI nach Endpunkten	Schaden für Ramucirumab+FOLFIRI nach Endpunkten
<p>Mortalität: Endpunkt: Gesamtüberleben Ausmaß des ZN: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Morbidität: schwerwiegende bzw. schwere Symptome: Endpunkt: progressionsfreies Überleben Ausmaß des ZN: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Morbidität: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 Ausmaß des ZN bei symptomatischen Ereignissen: größerer Schaden (beträchtlich) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p> <p>Morbidität: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses Ausmaß des ZN bei symptomatischen Ereignissen: größerer Schaden (gering) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p> <p>Endpunkt: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Blutungen / Hämorrhagien, Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen, Hypertonie, Proteinurie) Ausmaß des ZN: größerer Schaden (beträchtlich) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30, ZN: Zusatznutzen</p>	

In der Gesamtschau des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens (Tabelle 4-1) ergibt sich ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** für Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI, dessen Ausmaß als **gering** eingestuft wird. Diese Einstufung beruht darauf, dass es unter einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI bei Patienten mit einem Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens kommt. Die Beurteilung eines größeren Schadens ist bei Patienten in dieser Behandlungssituation und schlechter Prognose schwer einzuschätzen. Die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind durch eine rechtzeitige Medikation in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle handhabbar. Im Falle der Laborparameter werden keine direkt patientenrelevanten Symptome verursacht und die Lebensqualität der Patienten nicht beeinträchtigt. Daher werden die Nebenwirkungen in Gewichtung gegenüber dem Überlebensvorteil als weniger relevant angesehen. In der Gesamtbetrachtung werden die positiven Effekte zur Mortalität und Morbidität unter Berücksichtigung der negativen Ergebnisse zu den Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation als gering eingestuft.

Die Prognose von Darmkrebspatienten im fortgeschrittenen Stadium ist mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von ca. 15% sehr eingeschränkt. Das Kolorektalkarzinom ist nur durch die komplette chirurgische Resektion heilbar, dabei entscheidet das Stadium des Tumors bei Erstdiagnose in erster Linie über die gewählte Therapieoption. Im fortgeschrittenen metastasierten Krankheitsstadium ist die Chemotherapie der zentrale Pfeiler der Therapie. Vor allem im palliativen Bereich kann die Chemotherapie den weiteren Krankheitsverlauf verzögern und das Überleben verlängern. Bedingt durch lange Symptomlosigkeit und die geringe Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen wird das Kolorektalkarzinom oft erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert; bei Diagnosestellung sind im Mittel Frauen 75 und Männer 71 Jahre alt.

Es besteht ein hoher Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen für Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Als spezifischer Antikörper gegen den VEGFR-2 bietet Ramucirumab die Möglichkeit, in dieser Situation aktiv und effektiv zu sein, auch wenn sich durch eine antiangiogene Therapie gegen einen Liganden eine Resistenz entwickelt hat. Die Wahl der Therapie, welche nach Progress in dieser Situation verabreicht wird, richtet sich zunächst nach der therapeutischen Vorbehandlung. Dabei werden häufig unterstützend zu Chemotherapie-Regimen monoklonale Antikörper als zielgerichtete Therapien gegeben. Als erste gegen den VEGFR-2 zugelassene zielgerichtete Therapie bietet Ramucirumab in dieser Therapielinie einen deutlichen Therapiefortschritt für die Patienten, der das Überleben signifikant verlängert.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Ramucirumab herangezogenen RAISE Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns grundsätzlich durch die vergleichbaren Patientenpopulationen gegeben.

Der Anteil der weißen Patienten in der RAISE Studie lag bei 76,0% und wird damit als ausreichend für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext betrachtet.

In Hinblick auf die Epidemiologie haben Männer im Vergleich zu Frauen eine erhöhte Inzidenz für Darmkrebs. Gemäß den Angaben des Robert Koch Instituts erkrankten im Jahre 2010 etwa 34.000 Männer und 29.000 Frauen neu an Darmkrebs. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind ebenfalls in der Studienpopulation von RAISE abgebildet (Männer 57,4%, Frauen 42,6%).

Darmkrebs entsteht vor allem bei Personen, die älter als 55 Jahre sind; das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose liegt mit 71 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch. Über die Hälfte der Betroffenen erkrankt nach dem 70. Lebensjahr, lediglich 10% vor dem 55. Lebensjahr. Mit einer Altersspanne von 21 bis 87 Jahren und einem medianen Alter von 62 Jahren sind die in die RAISE Studie eingeschlossenen Patienten altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar. Die Tatsache, dass in der RAISE Studie die Patienten im Schnitt noch etwas jünger sind, erklärt sich dadurch, dass im Normalfall auch im Versorgungsalltag nur solche Patienten die Voraussetzungen für eine Folgetherapie erfüllen, die in der Regel vergleichsweise gesundheitlich fitter, stabiler und häufig jünger sind als die Patienten, die keiner weiteren Therapie zugeführt werden. Auch die europäische Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt, dass nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Folgetherapie angeboten werden soll. Dies ist vor dem Hintergrund der Erkrankung und deren Prognose und unter Berücksichtigung der vorliegenden Komorbiditäten zu sehen. Das mediane Alter der Patienten in der RAISE Studie dürfte damit nahe des medianen Alters der Patienten liegen, die in der deutschen Versorgungsrealität eine Folgetherapie erhalten, da man davon ausgehen kann, dass diese Patienten im Durchschnitt jünger sind, als es epidemiologische Erhebungen zum Alter bei Erstdiagnose der Krankheit annehmen lassen.

Obwohl die Studienpopulation der RAISE Studie Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 einschloss, handelte es sich dabei um vorbehandelte Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, die zu einem großen Teil viele prognostisch ungünstige Faktoren aufwies: Bei 23,7% der Patienten wurde eine Progression der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten nach dem Beginn der Erstlinien-Therapie beobachtet. Bei nahezu allen Patienten konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden (99,4%) und bei ca. einem Drittel der Patienten fanden sich mindestens drei von Metastasen betroffene Gewebe / Organe. 15,5% der Patienten wiesen Metastasen im Peritoneum auf. Die Betrachtung der Zeit bis zur Krankheitsprogression und das Ausmaß einer peritonealen Metastasierung können jeweils als

prognostische Faktoren herangezogen werden und zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population um Patienten mit schlechter Prognose handelte. Zudem wird die hohe Morbidität der Patienten der RAISE Studie durch die Darstellung der unerwünschten Ereignisse deutlich. Das mediane Überleben der Patienten unter Placebo+FOLFIRI-Behandlung betrug 11,7 Monate und war damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Überlebenszeiten unter einer Chemotherapie in vergleichbaren Phase-III-Studien. Auch aufgrund der geringen Zeitspanne des Überlebens ist davon auszugehen, dass die Morbidität der Patienten trotz des noch erhaltenen Gesundheitsstatus von ECOG-PS 0-1 sehr ausgeprägt war.

Die deutsche S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ und die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) empfehlen vor allem Kombinationstherapien bestehend aus einem Fluoropyrimidin (5-FU / Folinsäure, Capecitabin) und einem weiteren Zytostatikum (Irinotecan, Oxaliplatin), in Kombination mit einem zielgerichteten Wirkstoff gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal growth factor receptor, EGFR) (Cetuximab, Panitumumab) oder gegen VEGF (Bevacizumab) als Regime zur Behandlung beim fortgeschrittenen und / oder metastasierten Kolorektalkarzinom. Dabei wird das optimale Therapieregime durch den Allgemeinzustand des Patienten, bestehende Komorbiditäten, die Vortherapie, eventuell bestehende Erwartungen und Bedürfnisse des Patienten, sowie dem KRAS-Mutationsstatus bestimmt. Bei der Therapie nach Progress unter / nach einer Therapie aus Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin hängt die Wahl des Therapie-Regimes sowohl von vorangegangenen Therapien und der therapiefreien Zeit als auch von der individuellen Patientensituation und dem jeweiligen Therapieziel ab.

Die in der RAISE Studie untersuchten Patienten repräsentieren folglich eine typische klinische Studienpopulation in der Indikation des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms, deren Erkrankung trotz einer wie in den Leitlinien empfohlenen Erstlinien-Chemotherapie weiter voranschreitet. Die Einteilung der Patienten nach Tumorlokalisierung und Stadium erfolgte in der RAISE Studie nach der in Deutschland anerkannten Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation. Bezüglich Alter und ethnischer Zugehörigkeit weicht die Studienpopulation der RAISE Studie geringfügig von der deutschen Zielpopulation ab, jedoch liegen keine fazitrelevanten Interaktionen in den entsprechenden Subgruppen für die analysierten Endpunkte vor. Obwohl in der RAISE Studie nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 eingeschlossen waren, handelte es sich um Patienten mit schlechter Prognose und ausgeprägter Morbidität. Bisher liegen für Ramucirumab keine Daten für Patienten mit einem ECOG-PS >1 vor.

Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten sind großteils auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Im Folgenden wird die Übertragbarkeit für jeden Endpunkt erläutert und bei Vorliegen von eingeschränkter Übertragbarkeit die Details diskutiert:

Die Mortalität ist eine patientenrelevante Zielgröße, die laut Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Besonders in der Onkologie ist das Gesamtüberleben einer der

wichtigsten Endpunkte und wurde in der RAISE Zulassungsstudie als primärer Endpunkt erhoben. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse sind damit für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Auch in der Subgruppenanalyse bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt zeigte sich kein Hinweis oder Beleg auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ($p=0,5066$). Der Vorteil im Gesamtüberleben für die Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt lag im Bereich der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,862 [0,746;0,997]), der Effekt für Patienten aus deutschen Zentren fiel mit einem HR [95%-KI] von 0,651 [0,324;1,308] noch deutlicher aus, ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant. Die beobachteten Ergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Das progressionsfreie Überleben war in der RAISE Studie operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und radiologisch dokumentierter Progression oder Tod aus jeglicher Ursache (das frühere Ereignis). Die Tumorprogression wurde anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Erhebung von Todesfällen unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Eine Beurteilung des Therapieansprechens bzw. einer Progression findet auch in der gängigen medizinischen Praxis über bildgebende Verfahren statt. Zusätzlich wurde in der RAISE Studie das progressionsfreie Überleben bei verblindetem Design durch den Prüfarzt erhoben und entspricht damit der ärztlichen Routine in Deutschland. Auf eine zentrale Beurteilung wurde verzichtet, da das progressionsfreie Überleben sekundärer und nicht primärer Endpunkt war.

Analog zum Gesamtüberleben zeigte sich auch in der Subgruppenanalyse für das progressionsfreie Überleben bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt kein Hinweis oder Beleg auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p=0,4439$). Der Vorteil im progressionsfreien Überleben für die Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt liegt im Bereich der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,805 [0,708;0,916]), der Effekt für Patienten aus deutschen Zentren fällt mit einem HR [95%-KI] von 0,615 [0,325;1,165] noch deutlicher aus, ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant. Die beobachteten Ergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der vorliegenden Situation stellt die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität ein Therapieziel der palliativen Behandlung dar. Das progressionsfreie Überleben trägt über eine Reduktion der Symptome und eine Verlängerung der Symptomkontrolle direkt zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei. Es wird daher empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren, um den Patienten nicht wirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. In der Praxis wird außerdem wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Die Kombination aus

progressionsfreiem Überleben und in dieser Studie ebenfalls erhobenen Symptomen / Nebenwirkungen sowie Lebensqualität ergibt ein komplettes klinisches Bild, so dass die Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

In der RAISE Studie wurden die Krankheitskontrolle und das Ansprechen durch den Prüfarzt nach RECIST erhoben, was einem weit verbreiteten Standard in der Onkologie entspricht. Eine Beurteilung des Therapieansprechens und damit der Krankheitskontrolle bzw. einer Progression findet auch in der medizinischen Praxis statt und entspricht der ärztlichen Routine in Deutschland. Die Ergebnisse sind somit für den Endpunkt Tumorbewertung relevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Subgruppenanalyse bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die objektive Ansprechrates (p=0,120, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.3). Die Ergebnisse beider Subgruppen bestätigen das Ergebnis der Gesamtpopulation. Für die Krankheitskontrollrate zeigte sich kein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation in der Subgruppenanalyse Deutschland vs. Rest der Welt (p=0,652). Die beobachteten Ergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Praxis wird wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Der EORTC QLQ-C30 steht als standardisiertes Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten zur Verfügung. Daneben wird der EQ-5D als verlässliches und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen. Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) sind daher grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Jedoch finden sich, wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 erläutert, Anzeichen dafür, dass sich die beobachteten Ergebnisse aus der Gesamtpopulation nicht unbedingt in der Subgruppe der deutschen Patienten widerspiegeln. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion und die Zeit bis zur Verschlechterung der Verstopfung etwa konnte für die Subgruppe des deutschen Versorgungskontextes kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied und somit auch kein nachteiliger Effekt für Ramucirumab+FOLFIRI gegenüber Placebo+FOLFIRI festgestellt werden. Die Übertragbarkeit dieser konkreten Ergebnisse kann somit in Frage gestellt werden.

Nebenwirkungen sind insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Eine Erfassung von therapiebedingten Nebenwirkungen findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung üblicherweise regelhaft statt.

Mit Ausnahme von Blutungen / Hämorrhagien (p=0,1282) zeigte sich in der Subgruppenanalyse bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt kein Hinweis oder Beleg auf eine Effektmodifikation für die einzelnen Operationalisierungen von unerwünschten Ereignissen.

Für die deutsche Subgruppe fand sich kein Unterschied der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen, während dieser für die sonstige Studienpopulation besteht. Da dieser negative Einfluss für die deutsche Subgruppe nicht gezeigt werden konnte, ist die Übertragbarkeit für die hier in Diskussion stehende deutsche Versorgungsrealität fraglich.

Fazit zur Übertragbarkeit

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Population der RAISE Studie ist vergleichbar mit den deutschen Patienten in der Zielpopulation und es zeigten sich in den Studienergebnissen bezüglich der Unterschiede in den Populationen keine fazitrelevanten Subgruppeneffekte für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumorbewertung. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse kann die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext jedoch nicht abschließend beurteilt werden.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ramucirumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der an den VEGFR-2 bindet, welcher unter anderem auf der Oberfläche von Endothelzellen der Blutgefäße zu finden ist.

Die Wachstumsfaktoren VEGF A-D sind die wesentlichen Signalvermittler, die über eine Bindung an VEGFR die Neubildung von Gefäßen stimulieren (Neoangiogenese), wobei VEGF-A das wichtigste Molekül für die Stimulation der Neoangiogenese darstellt. Um eine Blutversorgung durch die Neubildung von Blutgefäßen zu erreichen, produzieren Tumorzellen u.a. VEGF-A und sezernieren es in die Umgebung. Durch die nicht-aktivierende Bindung von Ramucirumab an den VEGFR-2 wird die Bindung von VEGF-A und anderer VEGF-Moleküle an den VEGFR-2 sowie dessen ligandenabhängige Aktivierung blockiert, wodurch unter anderem die Neoangiogenese verhindert wird. Durch diese antiangiogene Wirkung von Ramucirumab wird das Tumorstadium verlangsamt oder gestoppt [2-4].

Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom angewendet, die während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eine Tumorprogression aufweisen [1].

Basis für die europäische Zulassung war die randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie RAISE. Die RAISE Studie untersucht Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom, die während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eine Tumorprogression aufweisen.

Die vom G-BA im Beratungsgespräch vom 26. Februar 2015 (Beratungsanforderung 2015-B-001) festgelegte ZVT zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI ist die Kombinationschemotherapie aus FOLFIRI [5].

Fragestellung:

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom, die während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eine Tumorprogression aufweisen, gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT FOLFIRI [5].

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf Basis der die Zulassung begründenden Studie im Anwendungsgebiet.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Population

Es werden die Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI in Frage kommen: erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom, die während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eine Tumorprogression aufweisen [1].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab und FOLFIRI. Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung für Ramucirumab beträgt 8 mg/kg KG und sieht eine zweiwöchentliche intravenöse Gabe vor. Die Dosierung von FOLFIRI beträgt entsprechend der RAISE Studie: Irinotecan 180 mg/m² KOF, Folinsäure 400 mg/m² KOF, 5-FU Bolus 400 mg/m² KOF sowie 5-FU 2400 mg/m² KOF über 46-48 Stunden jeweils als intravenöse Gabe am Tag der Verabreichung von Ramucirumab [1].

Vergleichstherapie

Gemäß Beschluss des G-BA vom 26. Februar 2015 wurde die Kombinationschemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) als ZVT zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms festgelegt [5].

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA [6-7] sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (Nebenwirkungen) zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien sollte in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sofern Evidenz dieser Güte gefunden wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe von der Evaluierung ausgeschlossen.

Studiendauer

Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten von Tumorprogression oder nicht tolerabler Toxizität) wird die Studiendauer nicht als einschränkendes Kriterium zur Studienauswahl herangezogen.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patienten-population	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom, die während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eine Tumorprogression aufweisen	1	Patienten ohne Vorbehandlung Kinder und Jugendliche Andere onkologische Erkrankungen oder Karzinome	1
Intervention	Ramucirumab 8 mg/kg KG intravenös einmal alle zwei Wochen in Kombination mit FOLFIRI	2	Andere Intervention, andere Kombinationen, Monotherapie oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichs-therapie	FOLFIRI	3	Andere Interventionen	3
Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes werden berichtet	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht randomisierte Studien, Case Reports	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	Review-Artikel, Conference Abstracts. Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt.	7

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; FOLFIRI: 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan; KG: Körpergewicht, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel wird über die Plattform Ovid in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede Datenbank wird eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgt in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>), EU Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/>) sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>).

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel werden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Dies wird unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien werden mit dem Studienpool abgeglichen und neue, für die Fragestellung relevante Studien werden entsprechend im Studienpool aufgenommen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der hier diskutierten Studien wird das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfo wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für alle bezüglich der gegebenen Fragestellung relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheits-spezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- geografische Region
- ethnische Zugehörigkeit
- ECOG-PS
- Krankheitsstatus bei Erstdiagnose

- KRAS-Status bei Studienbeginn
- Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie
- Lokalisation der Metastasen
- Anzahl an Patienten mit ausschließlich Lebermetastasen
- messbare Erkrankung
- Lokalisation des Primärtumors
- Carzinoembryonales Antigen (Carcinoembryonic antigen, CEA)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe
- Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur letzten Bevacizumab-Dosis
- Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression
- Zeit von der letzten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression
- sowie eine Kombination der drei letztgenannten Charakteristika.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Time-to-event-Endpunkte werden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Wenn diese berechenbar sind, werden mediane Überlebensdauern dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das HR mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren angegeben.

Für dichotome Endpunkte, wie z. B. die Ansprechrate, werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das OR, das RR und die RD berichtet. Soweit in den relevanten Studienberichten bzw. Publikationen verfügbar, werden adjustierte Schätzer verwendet, wie z. B. das OR aus einer logistischen Regression. Andernfalls wird auf nicht-adjustierte Schätzer, z. T. aus eigener Berechnung, zurückgegriffen. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden adjustierte Effektschätzer, wegen der höheren quantitativen Ergebnissicherheit (Präzision) gegenüber nicht-adjustierten bevorzugt.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ramucirumab erfolgt mittels der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben

- Tumorbewertung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; EQ-5D)
- Symptomatik (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)
- Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden bei der Betrachtung unerwünschter Ereignisse zusätzlich zu den naiven Proportionen die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen verglichen.

Die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte wird im Folgenden begründet.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und war der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie für das in diesem Dossier beschriebene Anwendungsgebiet [8]. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem metastasierten Kolorektalkarzinom ohne Perspektive auf Heilung. Das Gesamtüberleben wird in RCT als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum einer klinischen Studie dar. Die eindeutige Definition und Dokumentation, sowie die implizierte Risiko / Nutzen-Abwägung dieses Parameters führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird [9-11]. Die Prognose von Darmkrebspatienten hängt primär vom Stadium der Diagnose ab: während im lokalisierten Stadium die relative 5-Jahres-Überlebensrate etwa 90% beträgt, beträgt sie nur noch ca. 15%, wenn bereits Fernmetastasen vorliegen [12-13]. Aufgrund dieser schlechten Prognose und des relativ kurzen Überlebens eines Patienten im metastasierten Stadium nach der Diagnose, ist das Heranziehen der Gesamtüberlebensrate im Indikationsgebiet ein äußerst verlässlicher Parameter, um die Wirksamkeit von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI zu demonstrieren.

Um der komplexen Situation gerecht zu werden, in der sich ein Patient befindet, werden in klinischen Studien der Onkologie neben dem Endpunkt Mortalität insbesondere auch solche zur Morbidität berücksichtigt. Das Erfassen dieser Endpunkte ermöglicht die Darstellung und Quantifizierung der durch die Erkrankung bedingten Beschwerden und Komplikationen [9,14].

Für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens ist das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Lebensqualität maßgeblich [7]. Entsprechend werden im Folgenden zusätzlich zu dem Endpunkt Gesamtüberleben patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die sich auf eine

Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine Verringerung von Nebenwirkungen beziehen.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wird als Zeitspanne zwischen Beginn der Randomisierung in einer klinischen Studie und dem objektiven Fortschreiten der Erkrankung oder dem Eintreten des Todes eines Patienten definiert [9,15]. Speziell in der Indikation metastasiertes Kolorektalkarzinom gilt das progressionsfreie Überleben als valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und ist allgemein anerkannt, so dass von einer Übertragbarkeit von Ergebnissen zum PFS auf das OS ausgegangen werden kann [16-21]. Im vorliegenden Dossier wird das PFS nicht als Surrogat, sondern als patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Das progressionsfreie Überleben ist ein wichtiger und überzeugender klinischer Endpunkt in konfirmatorischen Studien, da die Verzögerung und/oder Verschlechterung der Symptomatik für den Patienten von unmittelbarer Bedeutung ist [22]. Die Zulassungsbehörden FDA in den USA und die EMA erachten das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Nachweis eines Nutzens und haben bereits mehrere Arzneimittel unter anderem auf Basis einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zugelassen [9-10,23-24]. Trotz der Diskussion über die Anerkennung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung in Deutschland wird es vom IQWiG bisher ausschließlich als Surrogatendpunkt angesehen [11]. Dem steht die Tatsache entgegen, dass die Wahrnehmung des Tumoransprechens bzw. das Ausbleiben der Krankheitsprogression unmittelbare körperliche und psychische Auswirkungen auf den Patienten haben, und dies sowohl bei einer Verlängerung des Gesamtüberlebens wie auch in Fällen, wenn keine Lebensverlängerung mehr erreicht werden kann [14]. Die Stabilisierung oder Reduktion von Symptomen und/oder das Hinauszögern von Folgebehandlungen mit möglichen weiteren Nebenwirkungen verdeutlichen den unmittelbaren Nutzen, den eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für den Patienten haben kann [14,25]. Zudem zeigte sich bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen ein positiver Effekt einer verzögerten Krebsprogression auf die Lebensqualität der Patienten [26-27], einem Parameter, der als absolut patientenrelevant angesehen wird. Auf Grund der aufgeführten Argumente und der Bedeutung für den einzelnen Patienten wird das PFS als patientenrelevanter Endpunkt im Dossier präsentiert.

Neben dem Gesamtüberleben wird im vorliegenden Dossier daher das progressionsfreie Überleben als weiterer patientenrelevanter Endpunkt dargestellt. Die Kriterien, die laut EMA für die Ermittlung der Krankheitsprogression herangezogen werden, sollten etablierten objektiven Bewertungsmethoden in der Onkologie entsprechen [15]. Die Bestimmung des progressionsfreien Überlebens basiert hier auf objektiven bildgebenden Kriterien (RECIST). Die Darstellung des progressionsfreien Überlebens fällt in den Bereich „Symptomatik der Erkrankung“.

Tumorbewertung

Die objektive Ansprechrate entspricht dem Anteil an Patienten, die teilweise oder komplett auf die Behandlung ansprechen. Zur Erhebung des Ansprechens wird die Verringerung der

Tumorlast gemessen und stellt somit einen Parameter dar, der die direkte Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels bestimmt [10]. Die Erhebung der objektiven Ansprechrate durch eine objektive Bewertung nach RECIST Version 1.1 entspricht einem weit verbreiteten Standard in der Onkologie [24,28]. Die RECIST-Kriterien wurden vom National Cancer Institute definiert und umfassen Ansprechen, Stabilität der Erkrankung und Progression. Die objektive Ansprechrate dient in vielen Studien als primärer Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit und als Basis für die Erteilung der Zulassung durch die FDA [10,23]. Wie auch das progressionsfreie Überleben gilt die objektive Ansprechrate laut IQWiG als nicht direkt durch den Patienten erfahrbar und somit als Surrogatendpunkt [11]. Dennoch ist davon auszugehen, dass eine Verbesserung der objektiven Ansprechrate durch die Verkleinerung des Tumors auch die Symptomatik verringern kann [29-30]. Zudem gibt es beim Kolorektalkarzinom Hinweise darauf, dass sich ein gutes Ansprechen positiv auf die Überlebenszeit auswirkt [21,31-32].

Zusätzlich zur objektiven Ansprechrate wird auch die Krankheitskontrollrate dargestellt. Die Krankheitskontrollrate entspricht dem Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung an der Gesamtpopulation. Hier werden also im Unterschied zur objektiven Ansprechrate zusätzlich Patienten berücksichtigt, die keine signifikanten Veränderungen im Wachstum des Tumors aufweisen. Dieser Endpunkt wird als besonders relevant bei schnell fortschreitenden Krebserkrankungen mit schlechter Prognose angesehen und scheint bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dem Gesamtüberleben assoziiert zu sein [19].

Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation, in der keine Heilung zu erwarten ist, sondern in der eine Verlängerung des Überlebens, die Linderung der Symptome und der Erhalt bzw. die Steigerung der Lebensqualität des Patienten Ziele der Therapie sind [33-34]. In diesem Stadium ist eine Stabilisierung der Erkrankung von großer Bedeutung und für den Patienten direkt relevant. Die Nachricht, dass die Krankheit nicht fortschreitet, wirkt sich positiv auf die Psyche der Patienten und somit auf deren Allgemeinzustand aus.

Daher werden die objektive Ansprechrate und die Krankheitskontrollrate als klinische und patientenrelevante Endpunkte beim Kolorektalkarzinom für die Nutzenbewertung von Ramucirumab im Bereich „Symptomatik der Erkrankung“ herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; EQ-5D)

Neben der Symptomatik wird der EORTC QLQ-C30 auch für die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann eine Prognose über das Gesamtüberleben eines Krebspatienten liefern [35]. Der EORTC QLQ-C30 steht als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten zur Verfügung [36]. Um die gesundheitsbezogenen Messungen zu unterstützen, wurde außerdem der von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelte Fragebogen EQ-5D herangezogen.

Dieser Fragebogen ist ein nicht-spezifisches, standardisiertes Instrument zur Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustandes [37]. Basierend auf einer Referenzbevölkerung aus dem Vereinigten Königreich (United Kingdom) liegt der Wertebereich des Index zwischen -0,59 und 1,00, wobei höhere Werte einem besseren Gesundheitszustand entsprechen [38]. Hier werden die Punkte Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen / Beschwerden und Angst / Depressionen abgefragt. Der Wertebereich der VAS, die den persönlichen aktuellen Gesundheitszustand beurteilt, reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert jeweils einem besseren Gesundheitszustand entspricht. Der generische EQ-5D Fragebogen ist ein verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigte gute Evidenz [37,39-40]. Neben dem Gesamtüberleben und den unerwünschten Wirkungen der Therapie sind die Symptomatik der Erkrankung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vom IQWiG anerkannte Endpunkte (Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“, [11]).

Symptomatik (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

Eine Erfassung der Symptomatik der Erkrankung der Patienten ist eine notwendige und wichtige Komponente im Rahmen interventioneller klinischer Studien. Für die valide Erfassung der Symptomatik kann die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung z. B. anhand standardisierter Fragebögen verwendet werden. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde von der EORTC zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten erstellt [36]. Anhand der 15 Symptomskalen, die jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100 haben, wird der Schweregrad der Symptomatik eingestuft. Ein höherer Wert deutet in den Symptomskalen auf eine höhere, stärker ausgeprägte oder belastende Symptomatik hin. Die Erfassung dieses Endpunktes erfolgt subjektiv, unbeeinflusst durch außen und durch Selbstzuordnung. Der Fragebogen ist in der Onkologie etabliert [36,41-43]. Er wurde bereits für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit einem Kolorektalkarzinom herangezogen und hat eine hohe Validität und Verlässlichkeit [44-45]. Für die einzelnen Skalen dieses Fragebogens wurden minimal important differences (MID) im Sinne einer klinischen Relevanzschwelle von zehn Punkten identifiziert [46-47], anhand derer im vorliegenden Dossier die Quantifizierung des Zusatznutzens für diesen patientenrelevanten Endpunkt abgeleitet wird. Die MID wurden und werden in vielen Untersuchungen zur Lebensqualität, in welchen dieser generische und vielfach eingesetzte Fragebogen eingesetzt wurde, herangezogen. Die MID werden eingesetzt, um klinisch signifikante Unterschiede zu definieren, da vorausgesetzt wird, dass eine Veränderung der ermittelten Summenscores für die Funktions- und Symptomsubskalen nur dann von klinischer Bedeutung ist, wenn ein gewisser Schwellenwert überschritten wird. Hierbei ist es unerheblich, ob die Veränderung positiv oder negativ ausfällt. Während eine formale Validierung nur für wenige Tumorentitäten tatsächlich erfolgt ist, wird der Fragebogen für eine Vielzahl von Lebensqualitäts-Untersuchungen eingesetzt und die Ergebnisse in der wissenschaftlichen Literatur auch unter Einbeziehung der MID berichtet, so dass die MID faktisch als anerkannt betrachtet wird.

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils obligat. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice, GCP, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH E6) erstellt [48]. In diesem Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan berichteten unerwünschten Ereignisse in freier Textform („verbatim“) erfasst und dokumentiert, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular im Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse umfasst jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt, wobei das unerwünschte Ereignis nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen muss [48]. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Ereignisse sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung [9]. Die Erhebung dieses Endpunktes ist konzeptionell auf ein möglichst vollständiges Erfassen des Sicherheitsprofils ausgelegt. Somit beschreiben die Daten des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wesentlich die Lebensrealität des Patienten und dienen unter anderem zum Nachweis des Nutzens einer Therapie. Nach Meinung des IQWiG zählt die Vermeidung von Nebenwirkungen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen [49].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet vor, weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wird. Daher wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren, wie z. B. hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus Einzelstudien angewiesen. Sensitivitätsanalysen werden, sofern sie im Studienbericht oder anderen Quelldokumenten berichtet sind, präsentiert.

Die primäre Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben war stratifiziert nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Diese umfassten die geografische Region, den KRAS-Status und die Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie. Für die primäre Analyse wurde, wie im Analyseplan vorgesehen, die Stratifizierung gemäß Dokumentation im elektronischen Case Report Form (eCRF) herangezogen.

Als Sensitivitätsanalysen werden für den primären Endpunkt Gesamtüberleben folgende Variationen in der Stratifizierung betrachtet:

- unstratifiziert
- Stratifizierung gemäß Dokumentation im interaktiven Voice-Response-System (IVRS)
- Stratifizierung nach potentiellen prognostischen Faktoren (ausgewählt durch eine schrittweise Cox-Regression)

Da die primäre Auswertung auf der ITT-Population basiert, wird als Sensitivitätsanalyse zusätzlich das Per-Protokoll-Set herangezogen und die primäre Analyse (stratifiziert) auf Basis dieses Analysesets wiederholt.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben werden analog zum Gesamtüberleben unstratifizierte Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zudem werden Variationen hinsichtlich der Definitionen von Progression und Zensierung untersucht (Details siehe Tabelle 4-19).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht

werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Diese beruhen nach Möglichkeit auf statistischen Modellen, wie etwa einer stratifizierten Cox-Regression.

Laut IQWiG-Methodenpapier liefert ein p-Wert $<0,2$ in einem Interaktionstest einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Liegt der p-Wert unter 0,05, so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Effektmodifikation) [49]. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Liegen lediglich Hinweise auf eine Effektmodifikation vor, werden die einzelnen Subgruppenergebnisse stets in Zusammenhang mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation interpretiert. Folgende Subgruppen sind im Studienprotokoll für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben präspezifiziert:

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

- Geografische Region (Europa vs. Nordamerika vs. andere)⁸
- Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate)⁸
- KRAS-Status (Mutant vs. Wildtyp)⁸
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. asiatisch vs. sonstige)
- ECOG-PS (0 vs. ≥1)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (1 vs. 2 vs. ≥3)
- Ausschließlich Lebermetastasen (ja vs. nein)
- Lokalisation des Primärtumors (Kolon vs. Rektum)
- Carzinoembryonales Antigen (CEA <200 µg/L vs. ≥200 µg/L)
- Charakteristika der Bevacizumab-Vorbehandlung:
 - Zeit von erster bis letzter Bevacizumab-Dosis (<3 Monate vs. ≥3 Monate)
 - Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression (<3 Monate vs. ≥3 Monate)
 - Zeit von letzter Bevacizumab-Dosis bis zur Progression (≤3 Monate vs. >3 Monate)
 - Kombination der drei vorgenannten Faktoren (alle 3 Faktoren treffen zu vs. <3 Faktoren treffen zu)

Die Randomisierung in der Studie erfolgte stratifiziert nach geografischer Region, KRAS-Status und Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie. Dabei wurde, wie im Analyseplan vorgesehen, einerseits die Stratifizierung gemäß Dokumentation im eCRF und als Sensitivitätsanalyse die Stratifizierung gemäß Dokumentation im IVRS berücksichtigt.

Die Indikation Kombinationstherapie für erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom, die während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eine Tumorprogression aufweisen, beschreibt bereits eine Population im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Daher ist eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere bzw. -stadium nicht sinnvoll.

⁸ Stratifizierungsfaktor

Da die Studie nach geografischer Region stratifiziert randomisiert wurde, ist diese Auswertung belastbarer als eine Post-hoc-Analyse nach Ländern und Zentren. Außerdem erscheint eine Analyse auf Länderebene nicht sinnvoll, da zum Teil sehr geringe Patientenzahlen in den einzelnen Ländern beobachtet wurden (siehe Tabelle 4-57). Auf eine Darstellung der Subgruppen nach Ländern und Zentren wird daher ebenfalls verzichtet.

Für alle a priori definierten Subgruppenanalysen werden ausschließlich solche Trennpunkte verwendet, die im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Eine ausführliche Diskussion der Wahl der Trennpunkte findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.

Bei Vorliegen einer Interaktion (Hinweis oder Beleg) werden die Ergebnisse separat für jede Subgruppe berichtet. Die Darstellung dazu erfolgt analog zu den Endpunktergebnissen.

Die oben genannten Subgruppenanalysen wurden im Studienbericht für die Endpunkte Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) und progressionsfreies Überleben (sekundärer Endpunkt) durchgeführt. Diese Vielzahl an Subgruppen wurde untersucht, um die Konsistenz der Wirksamkeit über verschiedenste Subgruppen hinweg zu zeigen, und um ggfs. Faktoren zu identifizieren, die prädiktiv für einen Behandlungseffekt von Ramucirumab sind. Aus medizinischer Sicht ist es jedoch nicht angezeigt, diese Vielzahl an Subgruppenanalysen post hoc für alle Endpunkte zu wiederholen, da keine relevanten Unterschiede zu erwarten sind. Zudem würde dabei im Vergleich zur Fallzahl eine große Zahl an Post-hoc-Subgruppenanalysen durchgeführt, was hinsichtlich des multiplen Testproblems kritisch zu sehen ist. Da die Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt, mit der Anzahl der durchgeführten Tests steigt, ist auch mit den hier durchgeführten Analysen mit einer Reihe von zufällig signifikanten Interaktionstests zu rechnen. Die Ergebnisse werden daher vorrangig inhaltlich diskutiert und die Fazitrelevanz individuell betrachtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch

⁹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹², sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹³ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für die Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet eine direkt vergleichende Studie mit der ZVT FOLFIRI vorliegt, wird auf die Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
RAISE (I4T-MC-JVBB)	ja	ja	laufend ¹	Ein Behandlungszyklus umfasste zwei Wochen (± drei Tage). Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Noncompliance, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Prüfarztes.	Ramucirumab+ FOLFIRI Placebo +FOLFIRI
NCT01111604 (I4Y-IE-JCDB)	nein	ja	abgeschlossen	Ein Behandlungszyklus umfasste zwei Wochen (± drei Tage). Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Noncompliance, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Prüfarztes.	Ramucirumab+ mFOLFOX-6 Icrucumab+ mFOLFOX-6+ mFOLFOX-6
¹ basierend auf Last Patient Visit (LPV) mFOLFOX: modifizierte Folsäure/Fluoruracil (5-FU)/Oxaliplatin					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-3 haben den Stand vom 06. Januar 2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT01111604 (I4Y-IE-JCDB)	Es handelt sich hierbei um eine Phase-II-Studie in der Zweitlinien-Therapie des Kolorektalkarzinoms (nach Irinotecan-basierter Erstlinien-Therapie), bei der Ramucirumab in der Kombination mit mFOLFOX-6 nicht zulassungskonform gegeben wird.
mFOLFOX: modifizierte Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Oxaliplatin	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

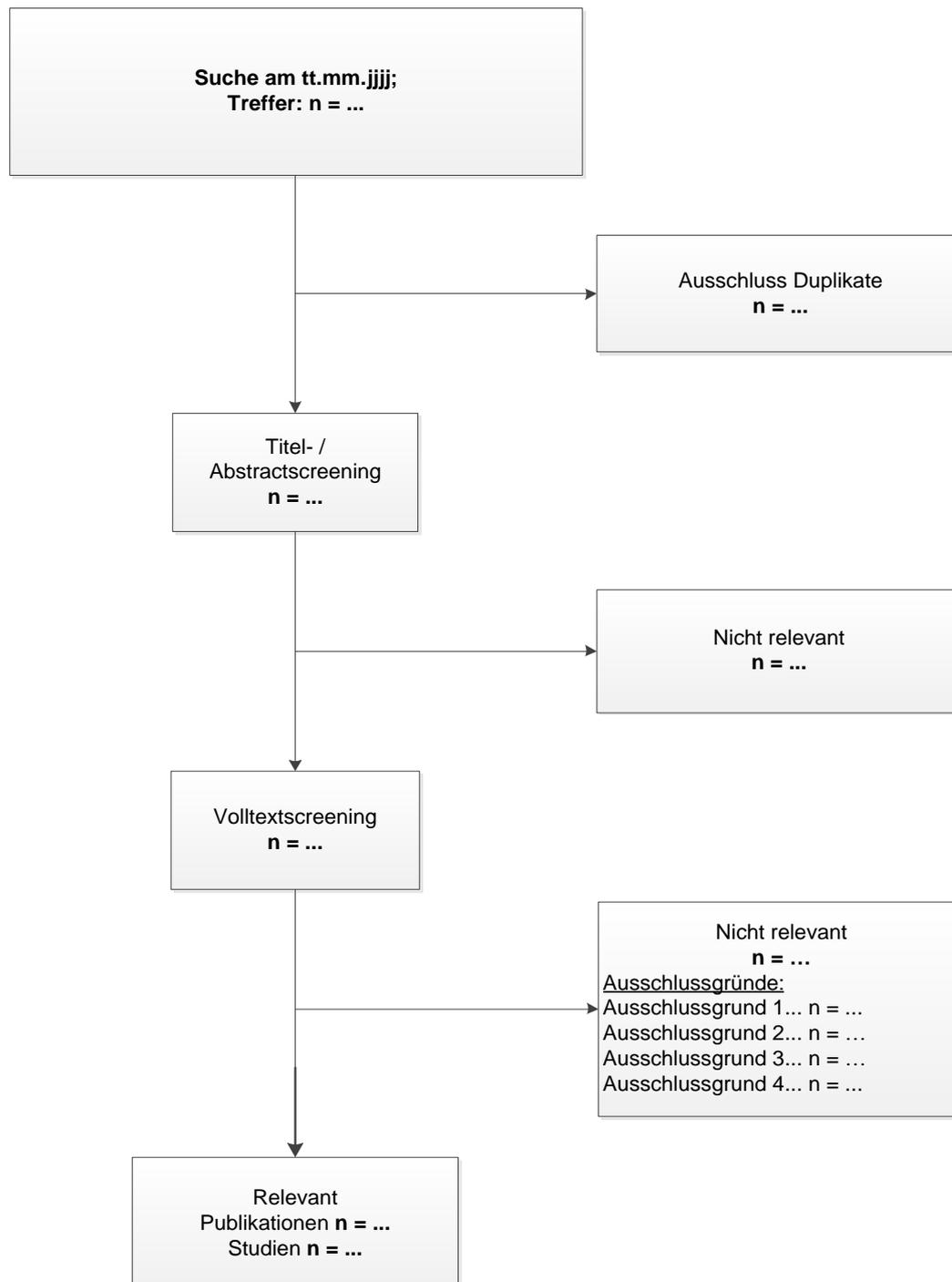


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 11. Januar 2016 wurde eine umfassende bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 104 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

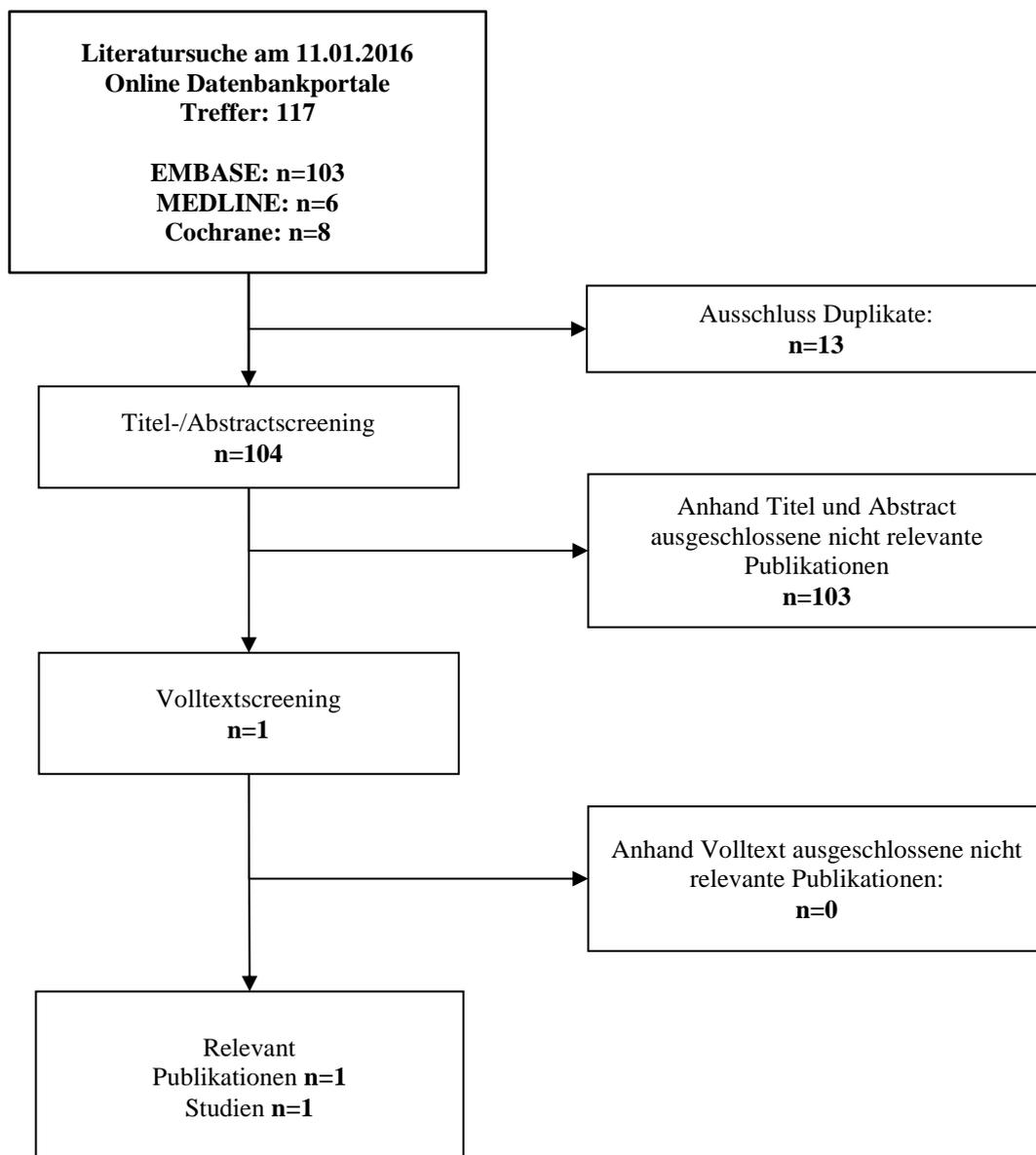


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab in Kombinationstherapie mit FOLFIRI identifizierte eine relevante Publikation, in der die Daten der RAISE Studie präsentiert werden. Bei der Publikation handelt es sich um Tabernero et al. [50].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RAISE (I4T-MC- JVBB)	clinicaltrials.gov [NCT01183780] [51] EU-CTR [EudraCT Nummer 2010-021037-32] [52] ICTRP [NCT01183780] [53] und [EUCTR2010-021037- 32-FR] [54] PharmNet.Bund [2010- 021037-32] [55]	ja	ja	laufend ^b
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: basierend auf Last Patient Visit (LPV)</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-5 haben den Stand vom 11. Januar 2016

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
RAISE (I4T-MC-JVBB)	ja	ja	nein	ja [8]	ja [51-55]	ja [50]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung. Tabelle 4-9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen RAISE Studie.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RAISE (I4T-MC- JVBB)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolonkarzinom mit Tumorprogression während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin	Ramucirumab+ FOLFIRI (n=536) Placebo+ FOLFIRI (n=536)	<u>Behandlung:</u> Ein Behandlungszyklus umfasste zwei Wochen (±3 Tage). Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Noncompliance, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Prüfarztes <u>Nachbeobachtung:</u> mindestens alle drei Monate (±14 Tage) auf Überlebensstatus und folgende systemische Therapien und Progression. Die Nachbeobachtung wurde so lange fortgesetzt, wie der Patient am Leben war oder bis die Studie beendet wurde.	international, multizentrisch in 224 Zentren (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Indien, Israel, Italien, Japan, Korea, Niederlande, Österreich Portugal, Rumänien, Schweden, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA inklusive Puerto Rico) 12/2010 – 07/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben; <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben objektive Ansprechrate Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D) Sicherheit
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Gesundheitsfragebogen; FOLFIRI: Folsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; QLQ-C30: Fragebogen zur Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
RAISE (I4T-MC- JVBB)	<p>Ramucirumab 8 mg/kg (IV) über etwa 60 Minuten an Tag 1 jedes Zyklus gefolgt von einer einstündigen Beobachtungsphase nach der ersten und zweiten Infusion gefolgt von FOLFIRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Irinotecan: 180 mg/m² IV über 90 (±10) Minuten, eine Stunde nach Beendigung der Ramucirumab / Placebo-Infusion bei Beobachtungsphase bzw. gleich im Anschluss, falls keine Beobachtung notwendig; gefolgt von - Folinsäure: 400 mg/m² IV über 120 (±10) Minuten (konnte parallel zu Irinotecan über einen separaten intervenösen Zugang verabreicht werden); gefolgt von - 5-FU: 400 mg/m² Bolus IV über zwei bis vier Minuten gefolgt von - 5-FU: 2400 mg/m² IV über 46 bis 48 Stunden 	<p>Gleiche Menge Placebo intravenös (IV) über etwa 60 Minuten an Tag 1 jedes Zyklus gefolgt von einer einstündigen Beobachtungsphase nach der ersten und zweiten Infusion gefolgt von FOLFIRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Irinotecan: 180 mg/m² IV über 90 (±10) Minuten, eine Stunde nach Beendigung der Ramucirumab / Placebo-Infusion bei Beobachtungsphase bzw. gleich im Anschluss, falls keine Beobachtung notwendig; gefolgt von - Folinsäure: 400 mg/m² IV über 120 (±10) Minuten (konnte parallel zu Irinotecan über einen separaten intervenösen Zugang verabreicht werden); gefolgt von - 5-FU: 400 mg/m² Bolus IV über zwei bis vier Minuten gefolgt von - 5-FU: 2400 mg/m² IV über 46 bis 48 Stunden 	<p>Die erste Dosis Studienmedikation wurde ≤7 Tage nach Randomisierung verabreicht. Ein Behandlungszyklus umfasste zwei Wochen. Die Patienten erhielten die Studienmedikation bis zur Progression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Feststellung einer mangelnden Therapietreue oder Rücknahme der Einwilligungserklärung durch den Patienten oder den behandelnden Arzt</p>
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; IV: intravenös			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536	Placebo+FOLFIRI N=536
Alter in Jahren		
Median (Spannweite)	62,0 (21-83)	62,0 (33-87)
Geschlecht		
Frauen / Männer, n (%)	247 (46,1) / 289 (53,9)	210 (39,2) / 326 (60,8)
Geographische Region ^{a,b} , n (%)		
Europa	235 (43,8)	235 (43,8)
Nordamerika	143 (26,7)	143 (26,7)
Andere Regionen	158 (29,5)	158 (29,5)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
weiß	405 (75,6)	410 (76,5)
schwarz oder afroamerikanisch	14 (2,6)	16 (3,0)
asiatisch	111 (20,7)	103 (19,2)
Ureinwohner Nordamerikas oder Alaskas	0	1 (0,2)
Ureinwohner Hawaiis oder einer anderen pazifischen Insel	1 (0,2)	1 (0,2)
Mehrfachzugehörigkeit		
andere	3 (0,6)	0
	2 (0,4)	5 (0,9)
ECOG-PS, n (%)		
0	263 (49,1)	259 (48,3)
1	268 (50,0)	273 (50,9)
2	1 (0,2)	1 (0,2)
3	0	1 (0,2)
fehlend	4 (0,7)	2 (0,4)
Krankheitsstatus bei Erstdiagnose, n (%)		
Stadium I-IIIc	129 (24,1)	128 (23,9)
Stadium IV	406 (75,7)	408 (76,1)
fehlend	1 (0,2)	0
KRAS-Status bei Studienbeginn ^{a,b} , n (%)		
Mutation	269 (50,2)	261 (48,7)
Wild-Typ	267 (49,8)	275 (51,3)
Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ^{a,b} , n (%)		
<6 Monate	125 (23,3)	129 (24,1)
≥6 Monate	411 (76,7)	407 (75,9)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536	Placebo+FOLFIRI N=536
Lokalisation der Metastasen ^c , n (%)		
Leber	396 (73,9)	403 (75,2)
Lunge	294 (54,9)	293 (54,7)
Lymphknoten	158 (29,5)	185 (34,5)
Bauchfell	82 (15,3)	84 (15,7)
Gastrointestinaltrakt	72 (13,4)	79 (14,7)
Knochen	46 (8,6)	40 (7,5)
Ausschließlich Lebermetastasen, n (%)		
nein	444 (82,8)	441 (82,3)
ja	92 (17,2)	95 (17,7)
Dauer der Erkrankung in Monaten		
Median (Spannweite)	14,3 (1,3-210,2)	13,0 (0,3-186,5)
Messbare Erkrankung ^{c,d} , n (%)		
ja	518 (96,6)	513 (95,7)
nein	18 (3,4)	23 (4,3)
Lokalisation des Primärtumors, n (%)		
Kolon	358 (66,8)	358 (66,8)
Rektum	174 (32,5)	171 (31,9)
kolorektal	4 (0,7)	7 (1,3)
CEA, n (%)		
<200 µg/L	389 (72,6)	393 (73,3)
≥200 µg/L	108 (20,1)	107 (20,0)
fehlend	39 (7,3)	36 (6,7)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, n (%)		
1	171 (31,9)	157 (29,3)
2	205 (38,2)	194 (36,2)
≥3	157 (29,3)	182 (34,0)
fehlend	3 (0,6)	3 (0,6)
Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur letzten Bevacizumab-Dosis		
≥3 Monate	458 (85,4)	431 (80,4)
<3 Monate	73 (13,6)	101 (18,8)
fehlend	5 (0,9)	4 (0,7)
Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression		
≥3 Monate	472 (88,1)	468 (87,3)
<3 Monate	55 (10,3)	60 (11,2)
fehlend	9 (1,7)	8 (1,5)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536	Placebo+FOLFIRI N=536
Zeit von der letzten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression		
≤3 Monate	437 (81,5)	422 (78,7)
>3 Monate	90 (16,8)	106 (19,8)
fehlend	9 (1,7)	8 (1,5)
Vorheriger Bevacizumab-Gebrauch		
Alle 3 Faktoren vorhanden ^e	377 (70,3)	350 (65,3)
<3 Faktoren vorhanden ^f	159 (29,7)	186 (34,7)
CEA: Carcinoembryonales Antigen; CRF: Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; IVRS: Interactive Voice Response System; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; n: Anzahl an Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten a: Stratifizierungsfaktor b: Aus CRF-Angaben, sofern vorhanden, sonst aus IVRS-Angaben c: Aus einer radiografischen Untersuchung zu Baseline d: Messbare Erkrankung liegt vor, falls mindestens eine Zielläsion zu Baseline vorliegt e: Alle drei Faktoren vorhanden: Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur letzten Bevacizumab-Dosis ≥3 Monate, Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ≥3 Monate, Zeit von letzten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ≤3 Monate f: Mindestens einer der in c aufgelisteten Faktoren ist nicht erfüllt		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studienbeschreibung

Die zulassungsbegründende RAISE Studie ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogression während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Die Behandlung erfolgte in zweiwöchentlichen Zyklen.

Es wurden 536 Patienten in den Ramucirumab-Arm und 536 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika vs. Europa vs. alle anderen Regionen), KRAS-Status (Mutation vs. Wildtyp) und Zeit bis zur Progression nach Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate). Das mediane Alter lag in beiden Gruppen bei 62,0 Jahren. Der Frauenanteil war im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm mit 46,1% etwas höher als im Placebo+FOLFIRI-Arm (39,2%). Im Ramucirumab-Arm hatten 49,1% der Patienten einen ECOG-PS von 0, in der Placebo-Gruppe waren es 48,3%. Die Verteilung der ethnischen Zugehörigkeit war zwischen den Studienarmen ausgeglichen (Ramucirumab vs. Placebo-Arm: 75,6% vs. 76,5% weiß,

20,7% vs. 19,2% asiatisch, 2,6% vs. 3,0% schwarz oder afro-amerikanisch). Bei Erstdiagnose befanden sich in beiden Armen etwa 76% der Patienten im Stadium IV. Zu Studienbeginn wiesen 50,2% der Patienten aus dem Ramucirumab-Arm und 48,7% der Patienten aus dem Placebo-Arm eine Mutation im KRAS-Status auf.

Die Verteilung der Lokalisation der Metastasen ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Es traten vorwiegend Metastasen in der Leber (über 70%) und der Lunge (über 50%), sowie in Lymphknoten (30-35%) auf. Ausschließlich Lebermetastasen hatten 17,2% der Patienten im Ramucirumab-Arm und 17,7% im Placebo-Arm. In beiden Gruppen konnte bei über 95% der Patienten eine messbare Erkrankung festgestellt werden. Bei 66,8% der Patienten in beiden Behandlungsarmen lag der Primärtumor im Kolon. Ein CEA von ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ konnte bei jeweils 20% der Patienten in beiden Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Insgesamt waren im Ramucirumab-Arm bei 29,3% der Patienten drei oder mehr Organe / Gewebe von Metastasen betroffen, im Placebo-Arm lag dieser Anteil bei 34,0%. Die Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur letzten Bevacizumab-Dosis, die Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression und die Zeit von der letzten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika vergleichbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Ramucirumab herangezogenen RAISE Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns grundsätzlich durch die vergleichbaren Patientenpopulation (76,0% Weiße) gegeben. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ und den Leitlinien der DGHO "Kolonkarzinom" und "Rektumkarzinom" ist im Allgemeinen in der Tumor gerichteten palliativen Therapie eine systemische fluoropyrimidinhaltige Kombinationstherapie mit Oxaliplatin oder Irinotecan indiziert (Erstlinie) [33-34,56]. Auch die mögliche Ergänzung der Erstlinien-Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab findet Erwähnung. Bei fast allen Patienten, die wegen eines metastasierten Kolorektalkarzinoms mit einer palliativen Chemotherapie behandelt werden, tritt im Verlauf der Behandlung eine Tumorprogression auf. In diesem Fall stellt nach den Empfehlungen der deutschen Leitlinien eine Irinotecan-basierte Zweitlinientherapie die erste Wahl im Anschluss an eine Oxaliplatin-basierte Erstlinien-Therapie dar [33-34,56]. In der RAISE Studie wurden Patienten mit Ramucirumab+FOLFIRI oder Placebo+FOLFIRI behandelt, die nach der empfohlenen fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie mit Oxaliplatin und Bevacizumab in der Erstlinie eine Krankheitsprogression erfahren hatten.

Die in der RAISE Studie untersuchten Patienten repräsentieren folglich eine typische klinische Studienpopulation in der Indikation des metastasierten Kolorektalkarzinoms, deren Erkrankung trotz einer, wie in den deutschen Leitlinien empfohlenen, Chemotherapie der Erstlinie weiter voranschreitet. Des Weiteren erfolgte die Einteilung der Patienten nach

Tumorlokalisation und Stadium nach der in Deutschland anerkannten TNM-Klassifikation [33-34,56]. Sowohl die Vorbehandlung als auch die Klassifikation der Studienpopulation in der RAISE Studie entsprechen demzufolge dem deutschen Versorgungskontext und erlauben eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse. Im Hinblick auf die Epidemiologie haben Männer im Vergleich zu Frauen eine erhöhte Inzidenz für Darmkrebs (ICD-10 C18-C21). Angaben des Robert Koch Instituts zur Folge erkrankten im Jahre 2010 etwa 34.000 Männer und 29.000 Frauen neu an Darmkrebs [57]. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind ebenfalls in der Studienpopulation von RAISE abgebildet (Männer 57,4%, Frauen 42,6%). Darmkrebs entsteht vor allem bei Personen, die älter als 55 Jahre sind; das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose jeglichen Stadiums und ohne Berücksichtigung, ob und welche Therapien tatsächlich erfolgen, liegt mit 71 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch. Über die Hälfte der Betroffenen erkrankt nach dem 70. Lebensjahr, lediglich 10% vor dem 55. Lebensjahr [57]. Mit einer Altersspanne von 21 bis 87 Jahren und einem medianen Alter von 62 Jahren sind die in die RAISE Studie eingeschlossenen Patienten altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden, tatsächlich mit einer Immunchemo-Kombinationstherapie behandelten Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar. Die Tatsache, dass in der RAISE Studie die Patienten im Schnitt geringfügig jünger sind, erklärt sich dadurch, dass auch im Versorgungsalltag normalerweise nur solche Patienten die Voraussetzungen für eine Folgetherapie mit einer Immunchemo-Kombination erfüllen, die in der Regel vergleichsweise gesundheitlich fitter, stabiler und häufig jünger sind als die Patienten, die keiner weiteren oder einer weniger intensiven Therapie zugeführt werden. Auch die ESMO empfiehlt, dass nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand, eine Folgetherapie angeboten werden soll [58].

Obwohl die Studienpopulation der RAISE Studie Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 einschloss, handelte es sich dabei um vorbehandelte Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, die zu einem großen Teil viele prognostisch ungünstige Faktoren aufwies: Bei 23,7% der Patienten wurde eine Progression der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten nach dem Beginn der Erstlinien-Therapie beobachtet. Bei nahezu allen Patienten konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden (99,4%) und bei ca. einem Drittel der Patienten fanden sich mindestens drei von Metastasen betroffene Gewebe / Organe. 15,5% der Patienten wiesen Metastasen im Peritoneum auf. Die Betrachtung der Zeit bis zur Krankheitsprogression und das Ausmaß einer peritonealen Metastasierung können jeweils als prognostische Faktoren herangezogen werden [59] und zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population um Patienten mit schlechter Prognose handelte.

Zudem wird die hohe Morbidität der Patienten der RAISE Studie durch die Darstellung der unerwünschten Ereignisse deutlich. Das mediane Überleben der Patienten unter Placebo+FOLFIRI-Behandlung betrug 11,7 Monate und war damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Überlebenszeiten unter einer Chemotherapie in vergleichbaren Phase-III-Studien [60-63]. Auch aufgrund der geringen Zeitspanne des Überlebens ist davon auszugehen, dass die Morbidität der Patienten trotz des noch erhaltenen Gesundheitsstatus von ECOG-PS 0-1 sehr ausgeprägt war.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RAISE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die RAISE Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IVRS. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika vs. Europa vs. alle anderen Regionen), KRAS-Status (Mutation vs. Wildtyp) und Zeit bis zur Progression nach Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate). Die Verblindung erfolgte adäquat über ein passendes Placebo und die verblindete Zuteilung mittels IVRS. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotential für die RAISE Studie als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumorbewertung
RAISE	ja	ja	ja

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; EQ-5D)	Unerwünschte Ereignisse
RAISE	ja	ja	ja
EQ-5D: Gesundheitsfragebogen; QLQ-C30: Fragebogen zur Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität			

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes Endpunkts in einem separaten Abschnitt untersucht. Alle hier präsentierten Daten sind dem Studienbericht [8] oder dem Zusatzdokument mit weiteren Analysen [64] entnommen.

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
RAISE	Das Gesamtüberleben war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben oder Lost-to-Follow-Up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in der RAISE Studie. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Diese umfassten die geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. alle anderen Regionen), KRAS-Status (Mutation vs. Wildtyp) und Zeit bis zur Progression nach Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate). Als Effektschätzer wurde sowohl das unadjustierte als auch das adjustierte HR aus dem Cox Proportional Hazard Model dargestellt. Adjustiert wurden die HRs nach den Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung. Dabei wurde, wie im Analyseplan vorgesehen, einerseits die Stratifizierung gemäß Dokumentation im eCRF und als Sensitivitätsanalyse die Stratifizierung gemäß Dokumentation im IVRS-System berücksichtigt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Da der Endpunkt Gesamtüberleben anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
primäre Analyse (stratifiziert^a)	372/ 536	13,3 [12,4;14,5]	397/ 536	11,7 [10,8;12,7]	0,84 [0,73;0,98] 0,0219 ^b
Sensitivitätsanalysen – präspezifiziert					
Unstratifiziert	372/ 536	13,3 [12,4;14,5]	397/ 536	11,7 [10,8;12,7]	0,85 [0,74;0,98] 0,0291 ^c
Stratifiziert nach IVRS ^d	372/ 536	13,3 [12,4;14,5]	397/ 536	11,7 [10,8;12,7]	0,85 [0,73;0,98] 0,0233 ^b
Stratifiziert nach potenziellen prognostischen Faktoren ^e	nb/ 493	nb	nb/ 496	nb	0,84 [0,73;0,98] 0,0245 ^f
Per Protokoll (stratifiziert ^a)	357/ 504	13,3 [12,2;14,6]	374/ 502	11,7 [10,8;12,7]	0,85 [0,73;0,99] 0,0324 ^b
<p>FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; IVRS: interactive voice response system; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; nb: nicht berichtet a: stratifiziert nach Case Report Form (CRF): geografische Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien- Therapie, KRAS-Mutationsstatus b: stratifizierter Log-rank p-Wert c: unstratifizierter Log-rank p-Wert d: aufgrund kleiner Abweichungen zwischen den IVRS / IWRS-Daten und den CRF-Daten wurde als Sensitivitätsanalyse eine stratifizierte Analyse mit den im IVRS angegebenen Stratifizierungsparametern durchgeführt e: Berechnung mittels eines Cox Proportional Hazards Modells und einer schrittweisen Selektion der prognostischen Faktoren; eingeschlossene Faktoren im finalen Modell: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, ECOG-PS, Tumor KRAS-Mutationsstatus, Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, ausschließlich Lebermetastasen, CEA f: Wald p-Wert</p>					

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Überlebensraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	N	% [95%-KI]	N	% [95%-KI]	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a
6-Monats- Überlebensrate	536	81,6 [78,0;84,7]	536	77,7 [73,9;81,1]	3,9 [-1,0;8,8] 0,1184
12-Monats- Überlebensrate	536	55,9 [51,4;60,1]	536	48,2 [43,7;52,4]	7,7 [1,6;13,8] 0,0139

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
a: basierend auf einer Normalverteilungsapproximation für die Differenz der Raten

Insgesamt wurden 372 Todesfälle (69,4%) in der Ramucirumab-Gruppe und 397 Todesfälle (74,1%) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Unter einer Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung war das mediane Überleben mit 13,3 Monaten um 1,6 Monate länger als bei der Behandlung mit Placebo+FOLFIRI (11,7 Monate). Das Gesamtüberleben war für Patienten unter der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung statistisch signifikant verbessert und somit wurde der primäre Endpunkt der Studie erreicht. Das Sterberisiko war für Patienten der Ramucirumab-Gruppe um ca. 16% niedriger als in der Vergleichsgruppe (HR [95%-KI]: 0,84 [0,73;0,98]). In Abbildung 3 ist die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs dargestellt. Es zeigt sich eine frühe Separation der beiden Kurven, die bis zum Studienende hinweg anhält.

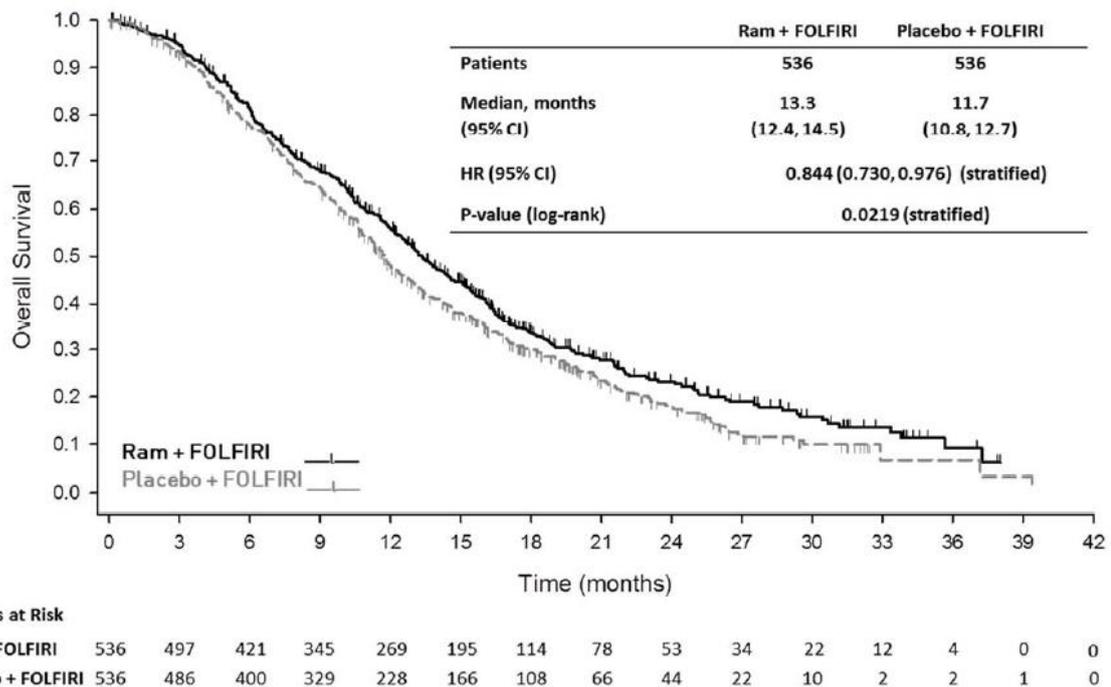


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT (ITT-Population)

Die Robustheit der Ergebnisse für das Gesamtüberleben wurde anhand einer Reihe prä-spezifizierter Sensitivitätsanalysen überprüft. Alle Sensitivitätsanalysen bestätigten den statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ramucirumab+FOLFIRI aus der primären Analyse (Tabelle 4-15).

Die 6-Monats-Überlebensrate lag in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe um fast 4% höher als in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe (81,6% vs. 77,7%, Differenz [95%-KI]: 3,9 [-1,0;8,8]). Nach zwölf Monaten lag die Überlebensrate signifikant um ca. 8% höher (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI: 55,9% vs. 48,2%, Differenz [95%-KI]: 7,7 [1,6;13,8]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Mortalität ist eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG [49] und G-BA [7] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Besonders in der Onkologie ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Endpunkte und wurde in der RAISE Zulassungsstudie als primärer Endpunkt erhoben. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse sind damit für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Auch in der Subgruppenanalyse bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt zeigte sich kein Hinweis oder Beleg auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ($p=0,5066$). Der Vorteil im Gesamtüberleben für die Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt lag im Bereich der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,862 [0,746;0,997]), der Effekt für Patienten aus deutschen Zentren fiel mit einem HR [95%-KI] von 0,651 [0,324;1,308] noch deutlicher aus, ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant. Die beobachteten Ergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
RAISE	<p>Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt aufgenommen und war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und radiografischer Progression oder Tod aus jeglicher Ursache (das jeweils frühere Ereignis).</p> <p>Für Patienten, die ohne zuvor berichtete Tumorprogression starben, wurde eine Progression am Tag des Todes angenommen. Patienten, die keine Tumorprogression hatten und nicht starben, wurden zum Zeitpunkt der letzten ordnungsgemäßen radiologischen Tumorbewertung zensiert. Patienten, die Lost-to-follow-up waren, wurden ebenfalls zum Zeitpunkt der letzten ordnungsgemäßen radiologischen Tumorbewertung zensiert.</p> <p>Es wurden bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) verwendet, die zu Baseline und alle sechs Wochen (\pm drei Tage) in den ersten 36 Wochen der Behandlung und danach alle zwölf Wochen (\pm drei Tage) bis zur Progression oder dem Studienabbruch aus anderen Gründen als Progression oder dem Studienende durchgeführt wurden.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das progressionsfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt der RAISE Studie. Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Das progressionsfreie Überleben wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Als Effektschätzer wird sowohl das unadjustierte als auch das adjustierte HR aus dem Cox Proportional Hazard Model dargestellt, wobei ebenfalls nach den Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung adjustiert wurde. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
primäre Analyse (stratifiziert^a)	476/536	5,7 [5,5;6,2]	494/536	4,5 [4,2;5,4]	0,79 [0,70;0,90] 0,0005 ^b
Sensitivitätsanalysen					
Unstratifiziert	476/536	5,7 [5,5;6,2]	494/536	4,5 [4,2;5,4]	0,80 [0,70;0,90] 0,0004 ^c
Progression und Zensurierung zwischen zwei Visiten ^d	476/536	5,6 [5,5;5,7]	494/536	4,2 [4,1;4,8]	0,80 [0,70;0,91] 0,0007 ^b
Neue Krebstherapie ^e	432/536	5,7 [5,5;6,2]	475/536	4,4 [4,2;5,3]	0,77 [0,68;0,88] 0,0001 ^b
Fehlende Untersuchung als Progression ^f	416/536	5,7 [5,6;6,3]	438/536	4,4 [4,2;5,4]	0,75 [0,65;0,86] <0,0001 ^b
Lost-to-follow-up als Ereignis ^g	492/536	5,6 [5,4;5,9]	504/536	4,4 [4,2;5,3]	0,80 [0,71;0,91] 0,0007 ^b
Lost-to-follow-up als Ereignis nur in der Ramucirumab+ FOLFIRI-Gruppe ^h	492/536	5,6 [5,4;5,9]	494/536	4,5 [4,2;5,4]	0,82 [0,72;0,93] 0,0025 ^b
Per Protokoll (stratifiziert ^a)	459/504	5,6 [5,5;6,1]	468/502	4,5 [4,2;5,5]	0,80 [0,70;0,91] 0,0010 ^b
Stratifizierung nach IVRS	476/536	5,7 [5,5;6,2]	494/536	4,5 [4,2;5,4]	0,79 [0,70;0,90] 0,0004 ^b
Stratifiziert nach potenziellen prognostischen Faktoren ⁱ	nb/493	nb	nb/496	nb	0,77 [0,67;0,88] <0,0001 ⁱ
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; nb: nicht berichtet a. stratifiziert nach CRF: geografische Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, KRAS-Mutationsstatus b. stratifizierter Log-Rank p-Wert c. unstratifizierter Log-Rank p-Wert d. Falls eine Progression zwischen zwei Visiten dokumentiert wurde, wird die Progression der früheren Visite					

zugeschrieben. Falls eine Zensurierung zwischen zwei Visiten dokumentiert wurde, wird diese der späteren Visite zugeschrieben.

e: Bei Beginn einer neuer Krebstherapie wird der Patient als zensiert betrachtet.

f: Bei Progression oder Tod nach zwei oder mehr fehlenden Tumoruntersuchungen, wurde zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung oder zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Zensurierung angenommen

g: Wenn der Patient als lost-to-follow-up ohne Progression dokumentiert wurde, wird eine Progression für den nächsten vereinbarten Termin der Visite angenommen (=ungünstiger Fall)

h: Wenn der Patient als lost-to-follow-up ohne Progression dokumentiert wurde, wird dieses Ereignis in der Ramucirumab-Gruppe als Progression und in der Vergleichsgruppe als Zensurierung für den nächsten vereinbarten Termin der Visite gewertet (=ungünstigster Vergleich)

i: Wald p-Wert

j: Berechnung mittels eines Cox Proportional Hazards Modells und einer schrittweisen Selektion der prognostischen Faktoren; eingeschlossene Faktoren im finalen Modell: ECOG-PS, Tumor KRAS-Mutationsstatus, Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, ausschließlich Lebermetastasen, CEA, vorheriger Gebrauch von Bevacizumab

In der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe wurden 476 Ereignisse (Tod oder Progression, 88,8%) dokumentiert, in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe wurden 494 Ereignisse (92,2%) dokumentiert. Die Behandlung mit Ramucirumab+FOLFIRI zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 21% (HR [95%-KI]: 0,79 [0,70;0,90]). In der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 5,7 Monaten und war damit 1,2 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+FOLFIRI (4,5 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs zum progressionsfreien Überleben sind in Abbildung 4 dargestellt.

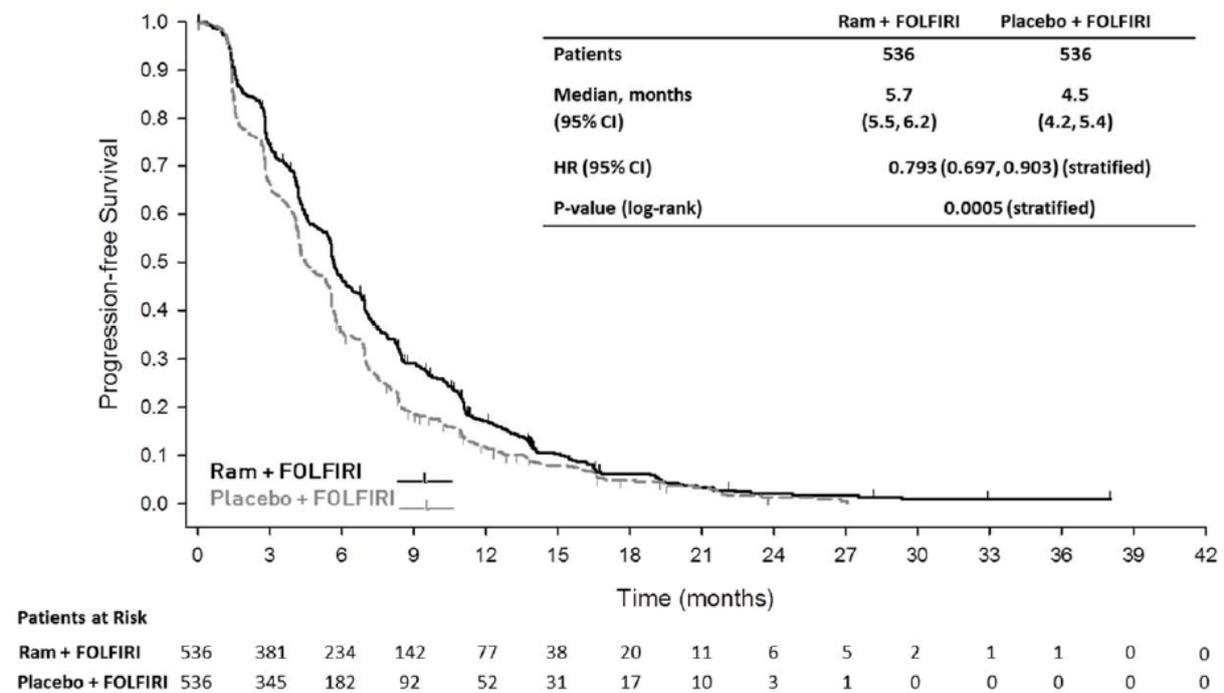


Abbildung 4: Kaplan-Meier- Kurve für progressionsfreies Überleben aus RCT (ITT-Population)

Die Robustheit der Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben wurde anhand einer Reihe von Sensitivitätsanalysen überprüft. Alle Sensitivitätsanalysen bestätigen den statistisch signifikanten Vorteil von Ramucirumab+FOLFIRI im progressionsfreien Überleben aus der primären Analyse (Tabelle 4-19).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

Das progressionsfreie Überleben war in der RAISE Studie operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und radiografischer Progression oder Tod aus jeglicher Ursache (das frühere). Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Erhebung von Todesfällen unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Eine Beurteilung des Therapieansprechens findet auch in der medizinischen Praxis über bildgebende Verfahren statt, um eine Progression festzustellen. Zusätzlich wurde in der RAISE Studie das progressionsfreie Überleben bei verblindetem Design durch den Prüfarzt erhoben und entspricht damit der ärztlichen Routine in Deutschland. Auf eine zentrale Beurteilung wurde verzichtet, da das progressionsfreie Überleben sekundärer und nicht primärer Endpunkt war.

In der vorliegenden Situation stellt die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität ein Therapieziel der palliativen Behandlung dar. Das progressionsfreie Überleben trägt über eine Reduktion der Symptome und eine Verlängerung der Symptomkontrolle direkt zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei. Es wird daher empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren, auch um den Patienten nicht wirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. In der Praxis wird außerdem wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Die Kombination aus progressionsfreiem Überleben und in dieser Studie ebenfalls erhobenen Symptomen / Nebenwirkungen sowie Lebensqualität ergibt ein komplettes klinisches Bild, so

dass die Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Analog zum Gesamtüberleben zeigte sich auch in der Subgruppenanalyse für das progressionsfreie Überleben bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt kein Hinweis oder Beleg auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p=0,4439$). Der Vorteil im progressionsfreien Überleben für die Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt liegt im Bereich der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,805 [0,708;0,916]), der Effekt für Patienten aus deutschen Zentren fällt mit einem HR [95%-KI] von 0,615 [0,325;1,165] noch deutlicher aus, ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant. Die beobachteten Ergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Tumorbewertung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Tumorbewertung

Studie	Operationalisierung
RAISE	Die objektive Ansprechrare war operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) als bestes Gesamtansprechen. Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Krankheitskontrollrate war operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen. Patienten, deren Ansprechen nicht untersucht wurde, wurden als Nichtansprecher gezählt und in die Berechnung der Ansprechrare bzw. der Krankheitskontrollrate einbezogen.
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumorbewertung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Tumorbewertung anhand der objektiven Ansprechrate und der Krankheitskontrollrate wurde in den beiden Gruppen basierend auf der ITT-Population mittels adjustiertem Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verglichen, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Tumorbewertung als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Tumorbewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+ FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)		
	N	Personen mit Ansprechen	N	Personen mit Ansprechen	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
Ansprechen n (%)							
CR		0 (0,0)		2 (0,4)			
PR		72 (13,4)		65 (12,1)			
SD	536	325 (60,6)	536	302 (56,3)			
PD		87 (16,2)		134 (25,0)			
Unbekannt		2 (0,4)		2 (0,4)			
Nicht erfolgt		50 (9,3)		31 (5,8)			
Objektive Ansprechrate (CR+PR) n (%) [95%-KI]	536	72 (13,4) [10,7;16,6]	536	67 (12,5) [9,8;15,6]	1,09 [0,76;1,55] 0,6495 ^a 0,6336 ^b	1,07 [0,79;1,47] 0,6495 ^a	0,01 [-0,03;0,05] 0,6494 ^a
Krankheits- kontrollrate (CR+PR+SD) n (%) [95%-KI]	536	397 (74,1) [70,1;77,7]	536	369 (68,8) [64,7;72,7]	1,29 [0,99;1,69] 0,0586 ^a 0,0587 ^b	1,08 [1,00;1,16] 0,0588 ^a	0,05 [-0,00;0,11] 0,0579 ^a
ARR: absolute Risikoreduktion; CR: complete response; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; RR: relatives Risiko; SD: Stable Disease a: nicht-adjustiert b: adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert							

Von den 536 Patienten, die der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung zugeteilt waren, erreichte kein Patient ein komplettes und 72 Patienten ein teilweises Ansprechen. In der Placebo+FOLFIRI-Gruppe erreichten 2 von 536 Patienten ein komplettes und 65 Patienten ein teilweises Ansprechen. Die Gesamtansprechrate in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe liegt mit 13,4% numerisch etwas höher als in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe (12,5%, OR [95%-KI]: 1,09 [0,76;1,55]), ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 325 Patienten in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe und 302 Patienten in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe. Die Krankheitskontrollrate war mit 74,1% in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe numerisch

höher als in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe (68,8%), war jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich (OR [95%-KI]: 1,29 [0,99;1,69]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

In der RAISE Studie wurden die Krankheitskontrolle und das Ansprechen durch den Prüfarzt nach RECIST erhoben, was einem weit verbreiteten Standard in der Onkologie entspricht [24]. Eine Beurteilung des Therapieansprechens und damit der Krankheitskontrolle bzw. einer Progression findet auch in der medizinischen Praxis statt und entspricht der ärztlichen Routine in Deutschland. Die Ergebnisse sind somit für den Endpunkt Tumorbewertung relevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Subgruppenanalyse bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die objektive Ansprechrates (p=0,120, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.3). Die Ergebnisse beider Subgruppen bestätigen das Ergebnis der Gesamtpopulation. Für die Krankheitskontrollrate zeigte sich kein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation in der Subgruppenanalyse Deutschland vs. Rest der Welt (p=0,652). Die beobachteten Ergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, EQ-5D) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
RAISE	<p>Zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Version 3.0) verwendet, der krebstypisch auf 15 Skalen die Lebensqualität und Symptomatik misst. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert in Bezug auf die allgemeine Lebensqualität einer höheren Lebensqualität und in Bezug auf Symptome stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte wird als klinisch relevant angesehen [47].</p> <p>Es wurde zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten in Responderanalysen der Anteil an Patienten verglichen, deren Wert sich im Vergleich zum Ausgangswert nicht verschlechtert (beinhaltet verbessert: Erhöhung ≥ 10 Punkte oder stabil: Erhöhung / Verringerung < 10 Punkte) vs. verschlechtert (beinhaltet verschlechtert: Verringerung ≥ 10 Punkte oder keine Daten) hat.</p> <p>Zudem wurde die Zeit bis zur Verschlechterung seit Studienbeginn in den Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (d. h. Verringerung um ≥ 10 Punkte) dargestellt. Folgte die Verschlechterung auf einen fehlenden Wert, so wurde angenommen, dass die Verschlechterung bereits zum Zeitpunkt des fehlenden Wertes eintrat. Patienten ohne Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Der EQ-5D ist ein nicht-spezifisches, standardisiertes Instrument zur Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustandes, das für die Verwendung zusammen mit anderen patientenberichteten Maßen entwickelt wurde. Der Wertebereich des Index reicht von -0,59 bis 1 (Referenzbevölkerung Vereinigtes Königreich (United Kingdom)) und der Wertebereich der VAS, die den persönlichen aktuellen Gesundheitszustand beurteilt, reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert jeweils einem besseren Gesundheitszustand entspricht.</p> <p>Jeder Patient musste die Fragebögen an Baseline, alle zwei Zyklen bis zum Zyklus 13, danach alle vier Zyklen und bei der letzten Visite ausfüllen. Die Patienten füllten zuerst den QLQ-C30 und anschließend den EQ-5D Fragebogen aus. Die Fragebögen wurden jeweils vor Kontakt mit dem Arzt, qualifiziertem Studienpersonal oder einer medizinischen Intervention ausgefüllt. Es wird die Änderung zum Ausgangswert in der VAS zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten dargestellt. Der Index wird im Folgenden nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p>
<p>EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D: Gesundheitsfragebogen; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAISE	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein krebsspezifischer, validierter Patientenfragebogen zur Untersuchung der Symptomatik und Lebensqualität anhand 15 Skalen, die jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100 haben. Ein höherer Wert in den Skalen zur Lebensqualität deutet eine höhere Lebensqualität an.

Es wurde zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten in Responderanalysen der Anteil an Patienten verglichen, deren Wert sich im Vergleich zum Ausgangswert nicht verschlechtert (beinhaltet verbessert: Erhöhung ≥ 10 Punkte oder stabil: Erhöhung / Verringerung < 10 Punkte) vs. verschlechtert (beinhaltet verschlechtert: Verringerung ≥ 10 Punkte oder keine Daten) hat. Zudem wurde die Zeit bis zur Verschlechterung seit Studienbeginn in den Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (d. h. Verringerung um ≥ 10 Punkte) dargestellt.

Der EQ-5D ist ein nicht-spezifisches, standardisiertes Instrument zur Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustandes, das für die Verwendung zusammen mit anderen patientenberichteten Maßen entwickelt wurde. Basierend auf einer Referenzbevölkerung aus dem Vereinigten Königreich (United Kingdom) liegt der Wertebereich des Index zwischen -0,59 und 1,00 [38], wobei höhere Werte einem besseren Gesundheitszustand entsprechen. Der Wertebereich der VAS, die den persönlichen aktuellen Gesundheitszustand beurteilt, reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert jeweils einem besseren Gesundheitszustand entspricht. Da der Index nur populationsbezogen interpretierbar ist, wird auf die Darstellung im Folgenden verzichtet.

Jeder Patient sollte den Fragebogen an Baseline und alle zwei Zyklen bis zum Zyklus 13, danach alle vier Zyklen und bei der letzten Visite ausfüllen. Die Patienten füllten zuerst den QLQ-C30 und anschließend den EQ-5D Fragebogen aus. Die Fragebögen wurden jeweils vor Kontakt mit dem Arzt, qualifiziertem Studienpersonal oder einer medizinischen Intervention ausgefüllt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet.

Insgesamt füllten 98,5% der Patienten im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm und 99,3% der Patienten im Placebo+FOLFIRI-Arm mindestens einen Fragebogen aus (siehe Tabelle 4-25). 91,8% der Patienten in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe und 91,0% in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe füllten den Baseline-Fragebogen und mindestens einen Post-Baseline-Fragebogen aus, so dass sie in die Analyse der Veränderung über die Zeit eingehen konnten. Die absolute Rücklaufquote war jedoch deutlich geringer, da die mediane Behandlungsdauer im Ramucirumab-Arm 20,4 Wochen (neun Infusionen) und im Placebo-Arm 18,3 Wochen (acht Infusionen) betrug und somit viele Patienten zu den Erhebungszeitpunkten bereits aus der Studie ausgeschieden waren. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse durch unterschiedlich hohe Rücklaufquoten und unterschiedlich lange Beobachtungszeiten potentiell beeinflusst werden können, weshalb eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 4-25: QLQ-C30 Compliance (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI (N=536)				Placebo+FOLFIRI (N=536)			
	erwartet	erhalten	Compliance (erwartet)	Compliance (ITT)	erwartet	erhalten	Compliance (erwartet)	Compliance (ITT)
Baseline ^b	536	523	97,6%	97,6%	536	520	97,0%	97,0%
Zyklus 3	452	387	85,6%	72,2%	482	409	84,9%	76,3%
Zyklus 5	367	306	83,4%	57,1%	371	311	83,8%	58,0%
Zyklus 7	315	273	86,7%	50,9%	308	263	85,4%	49,1%
Zyklus 9	267	228	85,4%	42,5%	265	223	84,2%	41,6%
Zyklus 11	218	181	83,0%	33,8%	203	172	84,7%	32,1%
Zyklus 13	174	152	87,4%	28,4%	144	126	87,5%	23,5%
Zyklus 17	116	95	81,9%	17,7%	86	75	87,2%	14,0%
Zyklus 21	85	69	81,2%	12,9%	60	48	80,0%	9,0%
Zyklus 25	46	35	76,1%	6,5%	41	36	87,8%	6,7%
Zyklus 29	34	28	82,4%	5,2%	27	23	85,2%	4,3%
Zyklus 33	16	14	87,5%	2,6%	19	14	73,7%	2,6%
Zyklus 37	12	11	91,7%	2,1%	12	10	83,3%	1,9%
Zyklus 41	7	6	85,7%	1,1%	10	7	70,0%	1,3%
Zyklus 45	6	5	83,3%	0,9%	5	3	60,0%	0,6%
Behandlungs- ende	536	370	69,0%	69,0%	536	380	70,9%	70,9%
Follow-up (30 Tage)	443	313	70,7%	58,4%	452	322	71,2%	60,1%

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; ITT: Intention-to-treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
a: Die Fragebögen wurden jeweils vor Beginn des nächsten Zyklus ausgefüllt und dem entsprechenden beginnenden Zyklus zugeordnet (z. B. Zyklus 3 entspricht dem Ende von Zyklus 2).
b: Die erwartete Anzahl an Patienten zu Baseline wurde durch die Anzahl an randomisierten Patienten definiert. Die erwartete Anzahl an Patienten zu allen anderen Zeitpunkten entsprach der Anzahl an Patienten, die am Leben waren und keinen Progress hatten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	52 (9,7)	184 (34,3)	147 (27,4)	153 (28,5)	78 (14,6)	235 (43,8)	89 (16,6)	134 (25,0)	<0,001
Zyklus 5	53 (9,9)	147 (27,4)	104 (19,4)	232 (43,3)	59 (11,0)	166 (31,0)	78 (14,6)	233 (43,5)	0,119
Zyklus 7	60 (11,2)	128 (23,9)	83 (15,5)	265 (49,4)	49 (9,1)	147 (27,4)	60 (11,2)	280 (52,2)	0,610
Zyklus 9	48 (9,0)	104 (19,4)	72 (13,4)	312 (58,2)	39 (7,3)	112 (20,9)	65 (12,1)	320 (59,7)	0,946
Zyklus 11	41 (7,6)	81 (15,1)	57 (10,6)	357 (66,6)	28 (5,2)	91 (17,0)	47 (8,8)	370 (69,0)	0,826
Behandlungsende	55 (10,3)	139 (25,9)	174 (32,5)	168 (31,3)	55 (10,3)	156 (29,1)	158 (29,5)	167 (31,2)	0,284
Follow-up (30 Tage)	43 (8,0)	122 (22,8)	145 (27,1)	226 (42,2)	38 (7,1)	132 (24,6)	146 (27,2)	220 (41,0)	0,742
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Körperliche Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	30 (5,6)	241 (45,0)	112 (20,9)	153 (28,5)	43 (8,0)	274 (51,1)	87 (16,2)	132 (24,6)	0,005
Zyklus 5	31 (5,8)	187 (34,9)	86 (16,0)	232 (43,3)	41 (7,6)	207 (38,6)	56 (10,4)	232 (43,3)	0,065
Zyklus 7	37 (6,9)	154 (28,7)	80 (14,9)	265 (49,4)	33 (6,2)	180 (33,6)	46 (8,6)	277 (51,7)	0,166
Zyklus 9	31 (5,8)	136 (25,4)	58 (10,8)	311 (58,0)	21 (3,9)	142 (26,5)	55 (10,3)	318 (59,3)	0,791
Zyklus 11	30 (5,6)	106 (19,8)	44 (8,2)	356 (66,4)	21 (3,9)	114 (21,3)	31 (5,8)	370 (69,0)	0,944
Behandlungsende	35 (6,5)	188 (35,1)	144 (26,9)	169 (31,5)	43 (8,0)	190 (35,4)	137 (25,6)	166 (31,0)	0,537
Follow-up (30 Tage)	25 (4,7)	144 (26,9)	142 (26,5)	225 (42,0)	33 (6,2)	160 (29,9)	124 (23,1)	219 (40,9)	0,121
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Rollenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	57 (10,6)	157 (29,3)	170 (31,7)	152 (28,4)	89 (16,6)	195 (36,4)	120 (22,4)	132 (24,6)	<0,001
Zyklus 5	56 (10,4)	139 (25,9)	110 (20,5)	231 (43,1)	67 (12,5)	151 (28,2)	87 (16,2)	231 (43,1)	0,149
Zyklus 7	46 (8,6)	118 (22,0)	108 (20,1)	264 (49,3)	62 (11,6)	127 (23,7)	70 (13,1)	277 (51,7)	0,104
Zyklus 9	49 (9,1)	92 (17,2)	85 (15,9)	310 (57,8)	37 (6,9)	105 (19,6)	76 (14,2)	318 (59,3)	0,945
Zyklus 11	31 (5,8)	80 (14,9)	69 (12,9)	356 (66,4)	28 (5,2)	82 (15,3)	56 (10,4)	370 (69,0)	0,940
Behandlungsende	55 (10,3)	112 (20,9)	200 (37,3)	169 (31,5)	55 (10,3)	146 (27,2)	169 (31,5)	166 (31,0)	0,029
Follow-up (30 Tage)	38 (7,1)	110 (20,5)	163 (30,4)	225 (42,0)	43 (8,0)	118 (22,0)	156 (29,1)	219 (40,9)	0,381
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Emotionale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	71 (13,2)	248 (46,3)	63 (11,8)	154 (28,7)	80 (14,9)	268 (50,0)	54 (10,1)	134 (25,0)	0,068
Zyklus 5	68 (12,7)	188 (35,1)	48 (9,0)	232 (43,3)	73 (13,6)	192 (35,8)	37 (6,9)	234 (43,7)	0,582
Zyklus 7	51 (9,5)	172 (32,1)	48 (9,0)	265 (49,4)	64 (11,9)	161 (30,0)	31 (5,8)	280 (52,2)	0,901
Zyklus 9	47 (8,8)	139 (25,9)	38 (7,1)	312 (58,2)	52 (9,7)	127 (23,7)	37 (6,9)	320 (59,7)	0,652
Zyklus 11	42 (7,8)	103 (19,2)	34 (6,3)	357 (66,6)	42 (7,8)	101 (18,8)	23 (4,3)	370 (69,0)	0,890
Behandlungsende	63 (11,8)	192 (35,8)	113 (21,1)	168 (31,3)	67 (12,5)	212 (39,6)	90 (16,8)	167 (31,2)	0,143
Follow-up (30 Tage)	56 (10,4)	162 (30,2)	93 (17,4)	225 (42,0)	58 (10,8)	178 (33,2)	80 (14,9)	220 (41,0)	0,266
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Kognitive Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	67 (12,5)	214 (39,9)	102 (19,0)	153 (28,5)	77 (14,4)	241 (45,0)	84 (15,7)	134 (25,0)	0,023
Zyklus 5	50 (9,3)	173 (32,3)	81 (15,1)	232 (43,3)	56 (10,4)	175 (32,6)	72 (13,4)	233 (43,5)	0,621
Zyklus 7	59 (11,0)	139 (25,9)	73 (13,6)	265 (49,4)	44 (8,2)	153 (28,5)	59 (11,0)	280 (52,2)	0,950
Zyklus 9	37 (6,9)	124 (23,1)	64 (11,9)	311 (58,0)	38 (7,1)	119 (22,2)	59 (11,0)	320 (59,7)	0,789
Zyklus 11	36 (6,7)	99 (18,5)	44 (8,2)	357 (66,6)	27 (5,0)	93 (17,4)	46 (8,6)	370 (69,0)	0,282
Behandlungsende	55 (10,3)	177 (33,0)	136 (25,4)	168 (31,3)	66 (12,3)	182 (34,0)	121 (22,6)	167 (31,2)	0,326
Follow-up (30 Tage)	48 (9,0)	141 (26,3)	122 (22,8)	225 (42,0)	48 (9,0)	163 (30,4)	105 (19,6)	220 (41,0)	0,165
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Soziale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	78 (14,6)	174 (32,5)	131 (24,4)	153 (28,5)	86 (16,0)	201 (37,5)	114 (21,3)	135 (25,2)	0,033
Zyklus 5	74 (13,8)	135 (25,2)	95 (17,7)	232 (43,3)	59 (11,0)	167 (31,2)	75 (14,0)	235 (43,8)	0,290
Zyklus 7	61 (11,4)	113 (21,1)	96 (17,9)	266 (49,6)	52 (9,7)	133 (24,8)	70 (13,1)	281 (52,4)	0,477
Zyklus 9	54 (10,1)	101 (18,8)	70 (13,1)	311 (58,0)	43 (8,0)	105 (19,6)	67 (12,5)	321 (59,9)	0,635
Zyklus 11	39 (7,3)	84 (15,7)	55 (10,3)	358 (66,8)	35 (6,5)	84 (15,7)	46 (8,6)	371 (69,2)	0,770
Behandlungsende	63 (11,8)	137 (25,6)	167 (31,2)	169 (31,5)	57 (10,6)	170 (31,7)	142 (26,5)	167 (31,2)	0,092
Follow-up (30 Tage)	44 (8,2)	124 (23,1)	142 (26,5)	226 (42,2)	53 (9,9)	117 (21,8)	145 (27,1)	221 (41,2)	0,895
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Im Vergleich zur Placebo+FOLFIRI-Behandlung berichtete bei der ersten Erhebung ein leicht geringerer Anteil an Patienten im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm verbesserte oder stabile Scores der QLQ-C30 Symptomskalen. Ein signifikanter Nachteil am ersten Untersuchungszeitpunkt nach Studienbeginn zeigte sich für die Skalen globaler Gesundheitsstatus ($p < 0,001$), körperliche Funktion ($p = 0,005$), Rollenfunktion ($p < 0,001$), kognitive Funktion ($p = 0,023$) und soziale Funktion ($p = 0,033$). Nach dieser ersten Untersuchung nach Studienbeginn waren die Anteile an verbesserten oder stabilen Scores zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar, so dass sich keine konsistente und anhaltende Beeinflussung der Lebensqualität im Rahmen der Responderanalysen zeigte. Eine Stabilisierung kam in beiden Armen und allen Scores häufiger vor als eine Verbesserung.

Die Responderanalysen zeigen folglich, dass durch die Kombination von Ramucirumab mit FOLFIRI keine klinisch relevante, anhaltende oder ausgeprägte Verschlechterung oder Verbesserung der Lebensqualität gemessen an Hand des EORTC-QLQ-C30 verursacht wird.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung (d. h. Verringerung der Scores) um ≥ 10 Punkte dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Globaler Gesundheitsstatus	335/536	2,50 [2,04;2,99]	292/536	3,98 [3,65;4,83]	1,32 [1,13;1,55]; 0,0006
Körperliche Funktion	313/536	3,42 [2,83;3,91]	262/536	4,80 [3,91;5,98]	1,29 [1,09;1,52]; 0,0025
Rollenfunktion	372/536	2,07 [1,87;2,56]	316/536	3,22 [2,83;3,91]	1,38 [1,18;1,61]; <0,0001
Emotionale Funktion	245/536	6,47 [4,90;8,77]	195/536	8,77 [6,70;14,75]	1,24 [1,03;1,50]; 0,0260
Kognitive Funktion	298/536	4,01 [2,99;4,60]	258/536	4,27 [3,65;5,59]	1,15 [0,98;1,37]; 0,0951
Soziale Funktion	327/536	2,79 [2,27;3,42]	291/536	3,71 [2,92;4,17]	1,14 [0,98;1,34]; 0,1012
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: Stratifiziert nach Behandlung b: Stratifizierter Log-rank p-Wert					

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus, körperlichen Funktion, Rollenfunktion und emotionalen Funktion lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI vor (HR [95%-KI]: globaler Gesundheitsstatus: 1,32 [1,13;1,55]; körperliche Funktion: 1,29 [1,09;1,52]; Rollenfunktion: 1,38 [1,18;1,61], emotionale Funktion: 1,24 [1,03;1,50]). Diese Ergebnisse sollten jedoch vor dem Hintergrund der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet werden, da einzelne Unterschiede während der ersten Zyklen zu späteren Messzeitpunkten in den Responderanalysen nicht mehr nachweisbar waren (siehe Tabelle 4-34).

Hier ist festzustellen, dass, wie im Kapitel 4.3.1.3.2.4 dargestellt, ein Hinweis auf eine Effektmodifikation in der Subgruppenanalyse Deutschland vs. den Rest der Welt besteht. Für die deutsche Subgruppe findet sich kein Unterschied der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen, das HR<1 zeigt zudem in die andere Richtung als der Gesamteffekt in der Studie (Tabelle 4-33). Somit kann der in der Gesamtpopulation beobachtete Unterschied der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands für die deutsche Versorgungsrealität zumindest in Frage gestellt werden.

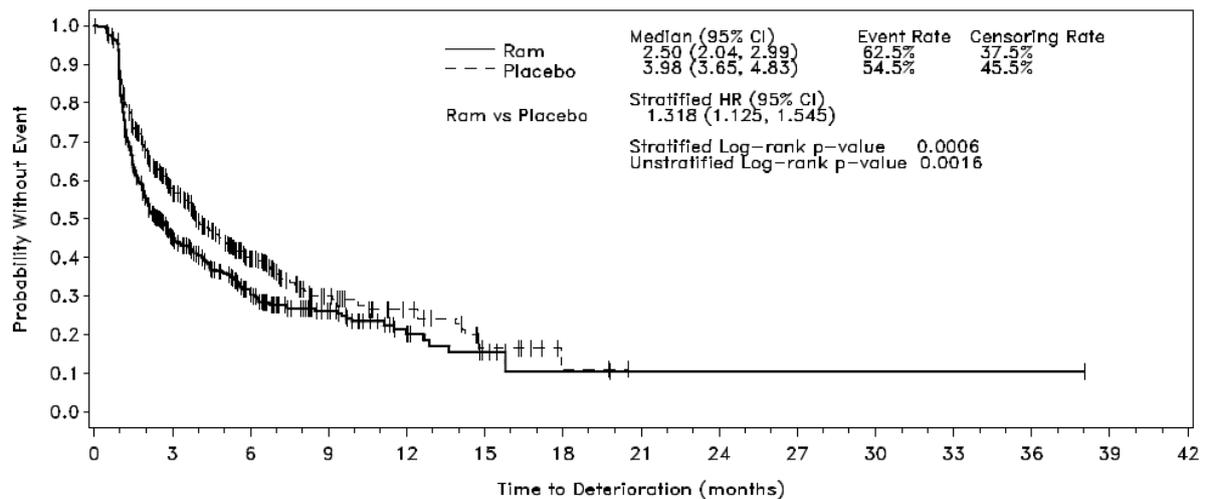
Für die Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion fand sich für die deutschen Patienten unter Ramucirumab+FOLFIRI eine Verlängerung um einen Monat (Median 3,94 vs.

2,86 Monate) im Vergleich zur Therapie mit Placebo+FOLFIRI (HR [95%-KI]: 0,757 [0,228;2,513], $p>0,05$). Die Verlängerung um einen Monat (Median), sowie das $HR<1$ durch die Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI in der deutschen Population, relativiert den in der Gesamtpopulation beobachteten Unterschied der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion für die deutsche Versorgungsrealität.

Tabelle 4-33: Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deutschland vs. den Rest der Welt

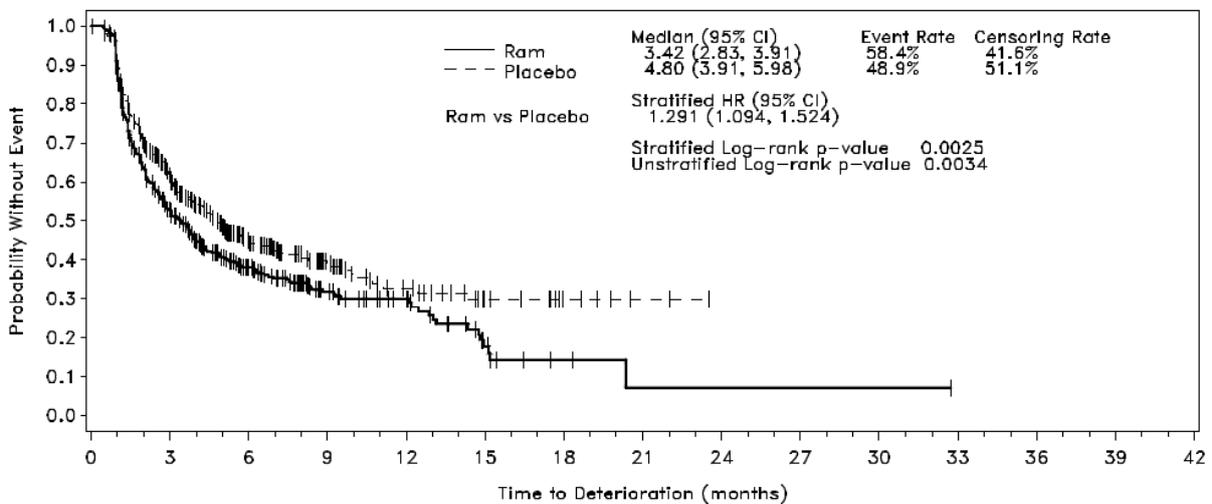
Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) HR [95%-KI], p-Wert ^a
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Globaler Gesundheitsstatus					
Deutschland	10/19	3,81 [1,94;NE]	12/25	3,91 [1,12;NE]	0,84 [0,36;1,95], 0,6744
Rest der Welt	325/517	2,37 [2,00;2,92]	280/511	3,98 [3,48;4,90]	1,32 [1,12;1,55], 0,0007
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht					
a: Log-rank p-Wert					

Die zugehörigen Kaplan-Meier- Kurven sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs für Zeiten bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel finden sich in Abbildung 5 bis Abbildung 10.



Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Ram	536	189	91	42	16	7	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0
Placebo	536	232	101	40	23	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 5: Kaplan-Meier- Kurve für globalen Gesundheitsstatus aus RCT (ITT-Population)



Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Ram	536	229	113	54	33	11	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	536	253	111	56	30	14	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT (ITT-Population)

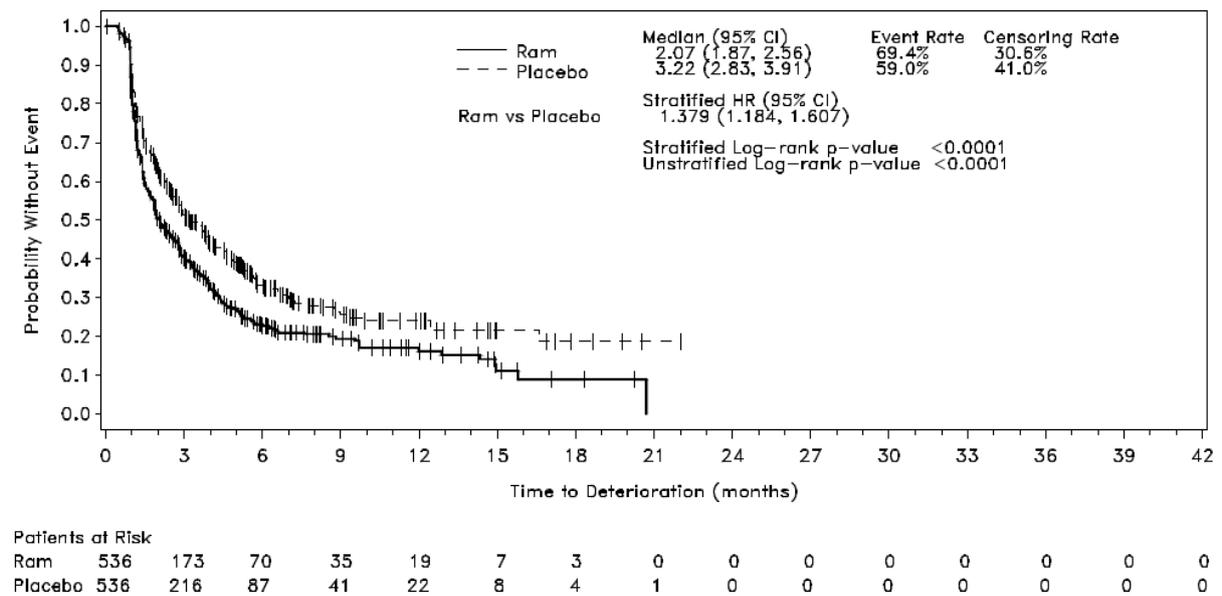


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion aus RCT (ITT-Population)

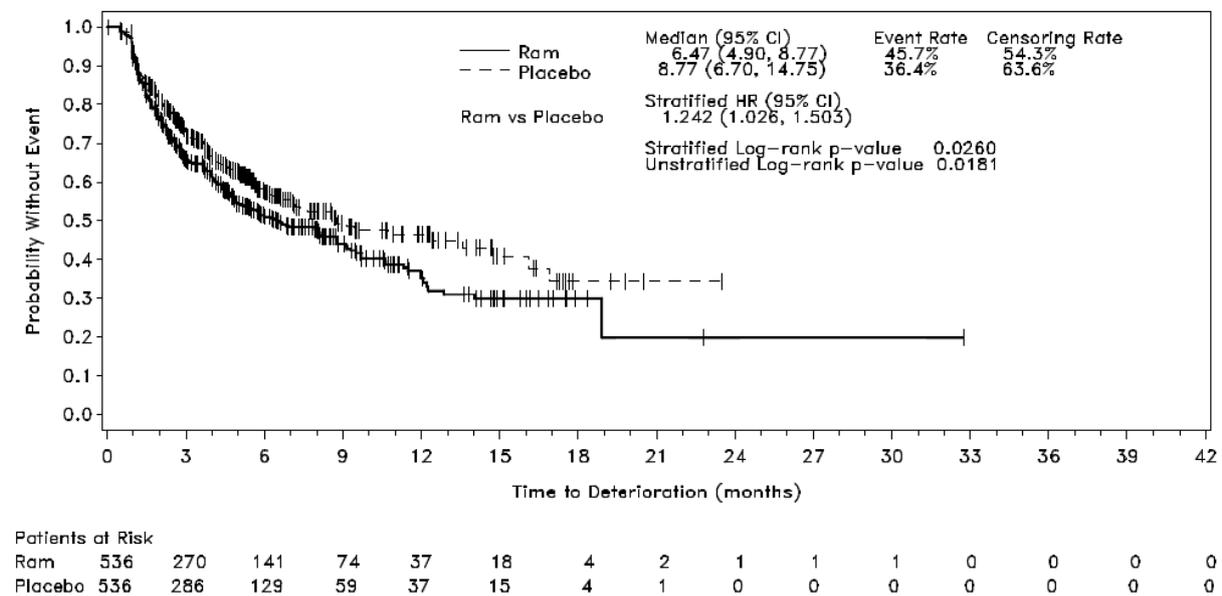


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT (ITT-Population)

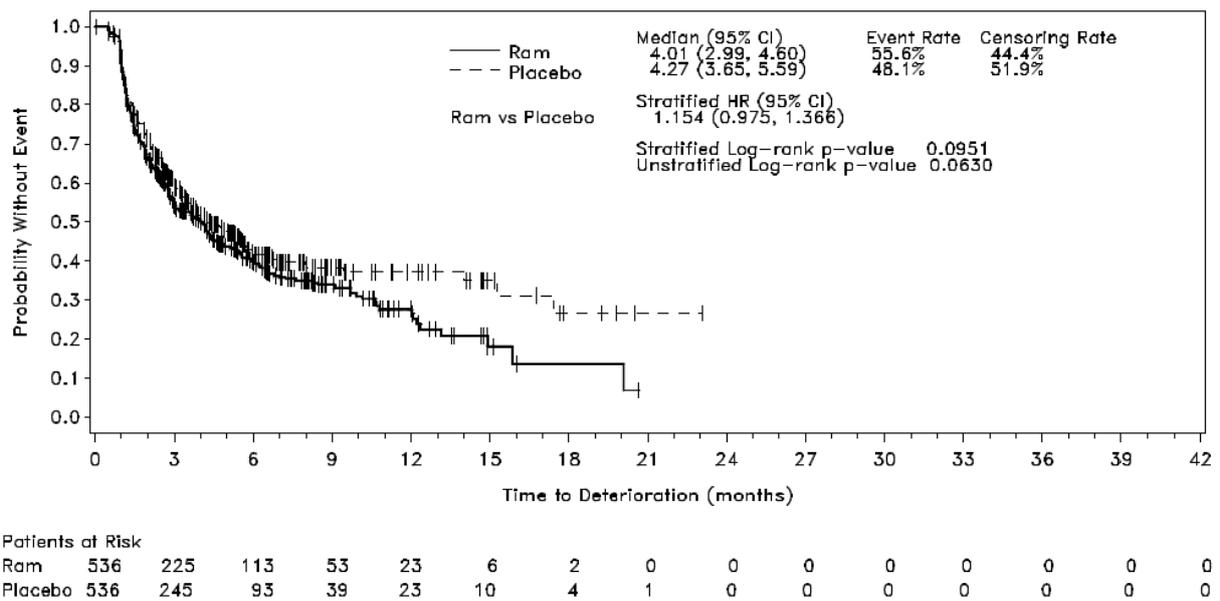


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT (ITT-Population)

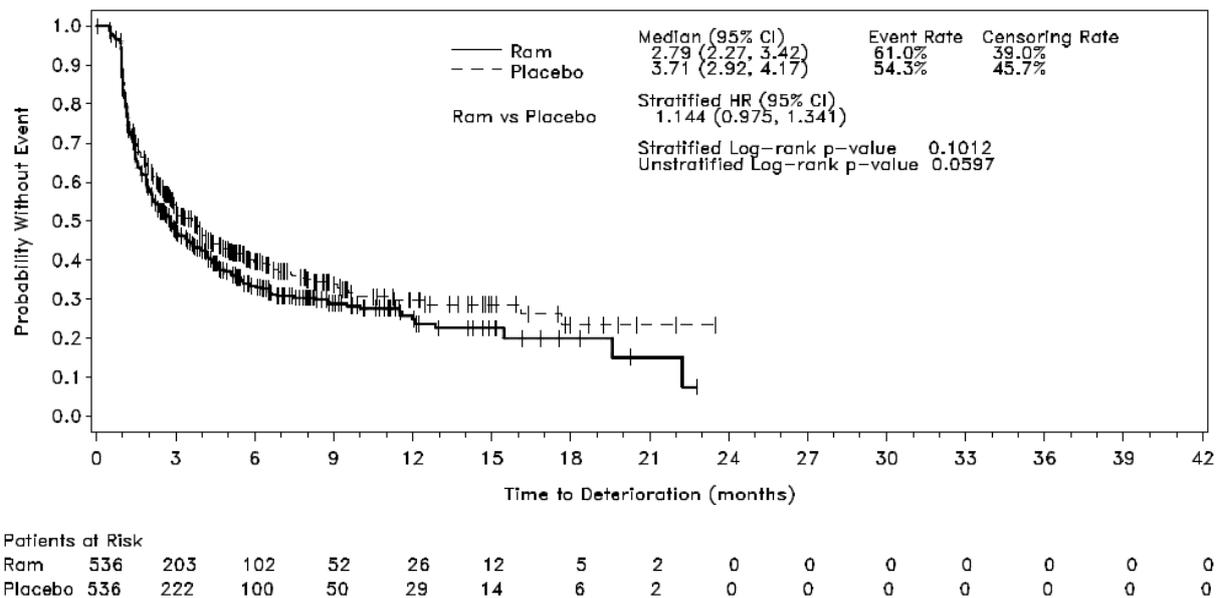


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT (ITT-Population)

Es ist anzunehmen, dass die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm transient war, da einzelne Unterschiede während der ersten Zyklen zu späteren Messzeitpunkten in den Responderanalysen nicht mehr nachweisbar waren. Aus diesem Grund wurde eine Post-hoc-Analyse berichtet, die die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung betrachtet (Tabelle 4-34).

Bei dieser Analyse wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung gemessen: Ein Patient hatte eine dauerhafte Verschlechterung in einem Score, falls sich dieser Score um ≥ 10 Punkte verschlechterte und nach diesem Zeitpunkt keine Messung ohne diese Verschlechterung auftrat. Falls ein Score nach der Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in einer weiteren Messung wieder zum Ausgangswert zurückkehrte, sich im Vergleich zum Ausgangswert verbesserte oder um < 10 Punkte verschlechterte, so wurde die Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nicht als dauerhafte Verschlechterung gewertet. Für den Fall, dass nach der ersten Verschlechterung keine Messung mehr stattfand, wurde dieser erste Zeitpunkt als dauerhafte Verschlechterung gewertet. Fand nach einer ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte eine Stabilisierung oder Verbesserung statt, auf die wieder eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte oder weitere Stabilisierung oder Verbesserung folgte, so wurde die zweite Verschlechterung als dauerhafte Verschlechterung gewertet. Eine dauerhafte Verschlechterung konnte an jedem Untersuchungszeitpunkt, der Abschlussvisite oder dem 30-Tage-Follow-Up gemessen werden. Jedoch wurde das 30-Tage-Follow-Up nicht für eine folgende Stabilisierung oder Verbesserung berücksichtigt, da dieser Messzeitpunkt durch Folgetherapien und/oder die Verbesserung von unerwünschten Ereignissen potentiell beeinflusst ist.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI]; p-Wert ^b
Globaler Gesundheitsstatus	266/536	7,69 [6,31;8,61]	237/536	7,52 [6,51; 8,15]	1,09 [0,91;1,30]; 0,3551
Körperliche Funktion	248/536	8,31 [7,16;9,49]	210/536	8,77 [7,00;10,68]	1,10 [0,91;1,33]; 0,3226
Rollenfunktion	303/536	6,01 [5,06;7,10]	269/536	5,82 [5,32;7,00]	1,07 [0,91;1,27]; 0,4071
Emotionale Funktion	195/536	10,15 [9,03;12,16]	143/536	13,63 [9,53;NE]	1,25 [1,00;1,56]; 0,0469
Kognitive Funktion	234/536	8,31 [7,39;10,15]	200/536	9,23 [7,98;10,22]	1,10 [0,91;1,34]; 0,3117
Soziale Funktion	265/536	8,05 [6,21;8,77]	231/536	7,66 [6,05;9,33]	1,10 [0,92;1,32]; 0,2859
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: Stratifiziert nach Behandlung b: Stratifizierter Log-rank p-Wert					

Die Anzahl der Skalen mit statistisch signifikanten Unterschieden ist in der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) stark reduziert.

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI war nur für die emotionale Funktion zu beobachten (HR [95%-KI]: 1,25 [1,00;1,56], $p=0,0469$), für alle anderen Skalen lag kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor. Die Übertragbarkeit des beobachteten signifikanten Unterschieds für die emotionale Funktion auf den deutschen Versorgungsalltag kann, wie oben gezeigt, zumindest in Frage gestellt werden, was in die Gesamtbeurteilung einbezogen werden sollte.

Zusammenfassend kann also davon ausgegangen werden, dass trotz der initialen Verschlechterung in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe in einigen Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 keine dauerhafte Verschlechterung in den meisten Skalen im Vergleich zur Placebo+FOLFIRI-Gruppe vorlag.

Generell ist für diese Analyse anzumerken, dass nur die Verschlechterung des Scores der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ≥ 10 Punkte als Ereignis betrachtet wird. Krankheitsprogression, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod gehen nicht als Ereignis ein. Die Schwere bzw. Relevanz dieser Ereignisse entspricht inhaltlich einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder diese Ereignisse bedingen eine Verschlechterung der Lebensqualität, weshalb die alleinige Betrachtung des QLQ-C30 zu kurz greift. Die Zensierung zum Zeitpunkt eines Behandlungszyklus auf Grund einer Progression oder Tod ignoriert die Tatsache, dass das Fortschreiten der Erkrankung letztlich eine irreversible Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutet. Progrediente, überlebende Patienten werden einer Erhebung der Lebensqualität unterzogen, welche dem Zeitpunkt „Behandlungsende“ zugeordnet wird, jedoch nicht Zeitpunkt des entsprechenden Therapiezyklus. Die Ergebnisse des Endpunktes Lebensqualität sind daher bei isolierter Betrachtung ohne Berücksichtigung der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse systematisch verzerrt.

Im Rahmen der Zulassung wurde post hoc untersucht, ob die anfängliche Verschlechterung der Lebensqualität in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen steht [65]. Dazu wurden die unerwünschten Ereignisse, die in den ersten 30 Tagen auftraten, ausgewertet. In Tabelle 4-35 sind unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades dargestellt, die bei mindestens 10% der Patienten im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm auftraten und deren Häufigkeit sich um mindestens 5% zwischen den Gruppen unterschied.

Tabelle 4-35: Häufige unerwünschte Ereignisse während der ersten 30 Tage unter Studientherapie (Auftreten $\geq 10\%$) mit Gruppenunterschied $\geq 5\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=529 n (%) jeglichen Grades	Placebo+FOLFIRI N=528 n (%) jeglichen Grades
Neutropenie	215 (40,6)	157 (29,7)
Fatigue	196 (37,1)	166 (31,4)
Stomatitis/Mukositis	145 (27,4)	83 (15,7)
Blutungen	116 (21,9)	72 (13,6)
Hypertonie	82 (15,5)	31 (5,9)
Thrombozytopenie	70 (13,2)	41 (7,8)
Diarrhö	209 (39,5)	173 (32,8)
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse		

Für die Interpretation in Zusammenhang mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die folgenden unerwünschten Ereignisse nicht herangezogen:

- Neutropenie und Thrombozytopenie sind als Laborparameter für den Patienten nicht direkt spürbar und sollten somit keine Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben.
- Fatigue kann sowohl krankheits- als auch therapiebedingt auftreten. Interventionen, die die Behandlung der Fatigue zum Ziel haben, erfolgen patientenspezifisch und können nicht zu einer generellen Empfehlung führen.
- Die häufigsten Blutungsereignisse waren Nasenbluten. Es wird angenommen, dass Nasenbluten nicht im Zusammenhang mit den verschlechterten Skalen des Gesundheitsfragenbogens steht.
- Hypertonie wird bis auf Grad 4 Hypertonie generell als asymptomatisch angenommen, weshalb eine Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unwahrscheinlich ist.
- Für die Skala Diarrhö des QLQ-C30 ergab sich in keiner Analyse ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Somit wurde nur Stomatitis/Mukositis weiter untersucht. In Tabelle 4-36 ist zu sehen, dass die häufigsten Preferred Terms dieser Kategorie Stomatitis und mukosale Entzündung im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm zu über 50% in den ersten 30 Tagen auftraten.

Tabelle 4-36: Mukositis/Stomatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI			Placebo+FOLFIRI		
	N=529 n (%)			N=528 n (%)		
	In den ersten 30 Tagen		Gesamte Studie	In den ersten 30 Tagen		Gesamte Studie
	jeglichen Grades	Grad ≥ 3	jeglichen Grades	jeglichen Grades	Grad ≥ 3	jeglichen Grades
Stomatitis/Mukositis (konsolidiert)	145 (27,4)	12 (2,3)		83 (15,7)	4 (0,8)	
Stomatitis	96 (18,1)	5 (0,9)	163 (30,8)	54 (10,2)	3 (0,6)	110 (20,8)
Mukosale Entzündung	52 (9,8)	7 (1,3)	92 (17,4)	29 (5,5)	1 (0,2)	52 (9,8)
Stomatitis aphtosa	2 (0,4)	0	3 (0,6)	1 (0,2)	0	4 (0,8)
Mukosale Infektion	1 (0,2)	0	5 (0,9)	0	0	1 (0,2)
Orale Infektion	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0	0
Orale Candidose	0	0	4 (0,8)	1 (0,2)	0	3 (0,6)
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse						

Die Rate an Patienten mit Stomatitis/Mukositis im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm betrug 27,4% in den ersten 30 Tagen, jedoch wurden in diesem Zeitraum nur 12,9% der Ramucirumab+FOLFIRI-Patienten dagegen behandelt (z. B. Mundspülungen, Antiseptika, Antimykotika). Die Häufigkeit dieser Therapien stieg im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm im weiteren Verlauf auf 21,9% an.

Dies lässt die Annahme zu, dass Stomatitis/Mukositis die Lebensqualität anfänglich beeinflusste, vor allem in den Skalen des QLQ-C30, die einen anfänglichen Behandlungsunterschied zwischen den Armen zeigten (z. B. Appetitverlust, Schmerzen, Fatigue, körperliche Funktion und globaler Gesundheitsstatus). Eine umgehende Behandlung mit einer Standardtherapie kann den Einfluss einer Stomatitis / Mukositis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität reduzieren. Daher ist eine umgehende symptomatische Behandlung bei Auftreten von Stomatitis/Mukositis angezeigt und es wurde ein entsprechender Hinweis in Abschnitt 4.4 der Summary of Product Characteristics eingefügt.

Die Ergebnisse des EQ-5D VAS sind in Tabelle 4-37 dargestellt. Insgesamt zeigen sich keine großen Veränderungen über die Zeit in beiden Behandlungsarmen.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+				Placebo+FOLFIRI			
	N	MW (SD)	N	Änderung zum Ausgangswert MW (SD)	N	MW (SD)	N	Änderung zum Ausgangswert MW (SD)
Baseline	511	70,7 (19,96)		Nicht zutreffend	503	71,3 (20,30)		Nicht zutreffend
Zyklus 3	379	69,7 (18,18)	369	-2,9 (17,31)	398	73,4 (17,76)	387	0,7 (15,89)
Zyklus 5	298	70,6 (18,97)	288	-2,1 (19,21)	305	74,2 (15,46)	295	0,7 (16,65)
Zyklus 7	269	70,4 (17,97)	260	-1,9 (18,52)	260	74,1 (17,19)	251	0,0 (17,44)
Zyklus 9	227	72,0 (17,78)	219	-0,8 (19,15)	220	71,6 (19,38)	211	-3,0 (18,82)
Zyklus 11	180	71,8 (18,58)	174	-0,5 (20,15)	170	73,1 (18,15)	162	-1,1 (18,48)
Behandlungs- ende	362	62,2 (21,86)	352	-9,5 (21,72)	371	64,7 (23,69)	354	-8,4 (20,62)
Follow-up (30 Tage)	305	64,1 (21,65)	298	-7,8 (20,06)	312	66,0 (21,45)	299	-6,8 (17,92)

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;
SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

In der Praxis wird wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden der anerkannte EORTC QLQ-C30 als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten [36] sowie der in der Onkologie weit verbreitete EQ-5D als verlässliches und valides Erhebungsinstrument herangezogen [39-40]. Die

Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sind somit grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Jedoch finden sich, wie oben bereits erläutert, Anzeichen dafür, dass sich die beobachteten Ergebnisse aus der Gesamtpopulation nicht unbedingt in der Subgruppe der deutschen Patienten widerspiegeln. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion etwa konnte für die Subgruppe des deutschen Versorgungskontextes kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied und somit kein nachteiliger Effekt für Ramucirumab+FOLFIRI gegenüber Placebo+FOLFIRI festgestellt werden. Die Übertragbarkeit dieser konkreten Ergebnisse kann somit in Frage gestellt werden und sollte bei der Ableitung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.

4.3.1.3.1.5 Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
RAISE	<p>Zur Betrachtung der Symptomatik wurden die entsprechenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Version 3.0) verwendet, der krebspezifisch auf 15 Skalen die Lebensqualität und Symptomatik misst. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert in Bezug auf die allgemeine Lebensqualität einer höheren Lebensqualität und in Bezug auf Symptome stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte wird als klinisch relevant angesehen [47].</p> <p>Es wurde zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten in Responderanalysen der Anteil an Patienten verglichen, deren Wert sich im Vergleich zum Ausgangswert nicht verschlechtert (beinhaltet verbessert: Verringerung ≥ 10 Punkte oder stabil: Erhöhung / Verringerung < 10 Punkte) vs. verschlechtert (beinhaltet verschlechtert: Erhöhung ≥ 10 Punkte oder keine Daten) hat.</p> <p>Zudem wurde die Zeit bis zur Verschlechterung seit Studienbeginn (Randomisierung) in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (d. h. Erhöhung um ≥ 10 Punkte) dargestellt. Folgte die Verschlechterung auf einen fehlenden Wert, so wurde angenommen, dass die Verschlechterung bereits zum Zeitpunkt des fehlenden Wertes eintrat. Patienten ohne Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Jeder Patient musste den Fragenbogen an Baseline, alle zwei Zyklen bis zum Zyklus 13, danach alle vier Zyklen und bei der letzten Visite ausfüllen. Die Fragebögen wurden jeweils vor Kontakt mit dem Arzt, qualifiziertem Studienpersonal oder einer medizinischen Intervention ausgefüllt.</p>
EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAISE	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein krebsspezifischer, validierter Patientenfragebogen zur Untersuchung der Symptomatik und Lebensqualität anhand 15 Skalen, die jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100 haben. Ein höherer Wert deutet in den Symptomskalen auf eine höhere, stärker ausgeprägte oder belastende Symptomatik hin. Jeder Patient sollte den Fragebogen an Baseline, alle zwei Zyklen bis zum Zyklus 13, danach alle vier Zyklen und bei der letzten Visite ausfüllen. Die Fragebögen wurden jeweils vor Kontakt mit dem Arzt, qualifiziertem Studienpersonal oder einer medizinischen Intervention ausgefüllt.

Es wurde zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten in Responderanalysen der Anteil an Patienten verglichen, deren Wert sich im Vergleich zum Ausgangswert nicht verschlechtert (d. h. verbessert: Verringerung ≥ 10 Punkte oder stabil: Erhöhung / Verringerung < 10 Punkte) vs. verschlechtert (d. h. verschlechtert: Erhöhung ≥ 10 Punkte oder keine Daten) hat. Außerdem wurde die Zeit bis zur Verschlechterung seit Studienbeginn in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte (d. h. Erhöhung um ≥ 10 Punkte) dargestellt.

Die Verblindung des Endpunkterhebers war durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Insgesamt füllten 98,5% der Patienten im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm und 99,3% der Patienten im Placebo+FOLFIRI-Arm mindestens einen Fragebogen aus. 91,8% der Patienten in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe und 91,0% in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe füllten den Baseline-Fragebogen und mindestens einen Post-Baseline-Fragebogen aus (Tabelle 4-25). Die absolute Rücklaufquote war jedoch deutlich geringer, da die mediane Behandlungsdauer im Ramucirumab-Arm 20,4 Wochen (neun Infusionen) und im Placebo-Arm 18,3 Wochen (acht Infusionen) betrug, und somit viele Patienten zu den Erhebungszeitpunkten bereits aus der Studie ausgeschieden waren. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse durch unterschiedlich hohe Rücklaufquoten und unterschiedlich lange Beobachtungszeiten potentiell beeinflusst werden können, weshalb eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Appetitverlust) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	verschlech- tert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	38 (7,1)	203 (37,9)	142 (26,5)	153 (28,5)	63 (11,8)	230 (42,9)	111 (20,7)	132 (24,6)	0,001
Zyklus 5	35 (6,5)	169 (31,5)	100 (18,7)	232 (43,3)	42 (7,8)	202 (37,7)	60 (11,2)	232 (43,3)	0,013
Zyklus 7	35 (6,5)	151 (28,2)	85 (15,9)	265 (49,4)	43 (8,0)	166 (31,0)	50 (9,3)	277 (51,7)	0,145
Zyklus 9	22 (4,1)	131 (24,4)	71 (13,2)	312 (58,2)	33 (6,2)	142 (26,5)	43 (8,0)	318 (59,3)	0,145
Zyklus 11	23 (4,3)	110 (20,5)	46 (8,6)	357 (66,6)	33 (6,2)	106 (19,8)	27 (5,0)	370 (69,0)	0,674
Behandlungsende	35 (6,5)	182 (34,0)	149 (27,8)	170 (31,7)	45 (8,4)	214 (39,9)	111 (20,7)	166 (31,0)	0,010
Follow-up (30 Tage)	27 (5,0)	157 (29,3)	127 (23,7)	225 (42,0)	37 (6,9)	171 (31,9)	108 (20,1)	220 (41,0)	0,128
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Diarrhö) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	43 (8,0)	226 (42,2)	112 (20,9)	155 (28,9)	47 (8,8)	230 (42,9)	124 (23,1)	135 (25,2)	0,625
Zyklus 5	41 (7,6)	179 (33,4)	83 (15,5)	233 (43,5)	30 (5,6)	188 (35,1)	84 (15,7)	234 (43,7)	0,901
Zyklus 7	28 (5,2)	169 (31,5)	72 (13,4)	267 (49,8)	28 (5,2)	160 (29,9)	68 (12,7)	280 (52,2)	0,567
Zyklus 9	37 (6,9)	126 (23,5)	60 (11,2)	313 (58,4)	22 (4,1)	127 (23,7)	67 (12,5)	320 (59,7)	0,347
Zyklus 11	17 (3,2)	106 (19,8)	55 (10,3)	358 (66,8)	20 (3,7)	105 (19,6)	41 (7,6)	370 (69,0)	0,885
Behandlungsende	38 (7,1)	207 (38,6)	121 (22,6)	170 (31,7)	36 (6,7)	228 (42,5)	104 (19,4)	168 (31,3)	0,245
Follow-up (30 Tage)	40 (7,5)	191 (35,6)	79 (14,7)	226 (42,2)	35 (6,5)	204 (38,1)	77 (14,4)	220 (41,0)	0,622
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Dyspnoe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	35 (6,5)	265 (49,4)	81 (15,1)	155 (28,9)	40 (7,5)	295 (55,0)	67 (12,5)	134 (25,0)	0,030
Zyklus 5	27 (5,0)	222 (41,4)	55 (10,3)	232 (43,3)	34 (6,3)	212 (39,6)	59 (11,0)	231 (43,1)	0,854
Zyklus 7	34 (6,3)	188 (35,1)	47 (8,8)	267 (49,8)	21 (3,9)	186 (34,7)	51 (9,5)	278 (51,9)	0,350
Zyklus 9	26 (4,9)	156 (29,1)	43 (8,0)	311 (58,0)	23 (4,3)	151 (28,2)	43 (8,0)	319 (59,5)	0,604
Zyklus 11	25 (4,7)	124 (23,1)	31 (5,8)	356 (66,4)	19 (3,5)	116 (21,6)	31 (5,8)	370 (69,0)	0,333
Behandlungsende	45 (8,4)	219 (40,9)	104 (19,4)	168 (31,3)	43 (8,0)	223 (41,6)	103 (19,2)	167 (31,2)	0,903
Follow-up (30 Tage)	27 (5,0)	185 (34,5)	100 (18,7)	224 (41,8)	33 (6,2)	192 (35,8)	92 (17,2)	219 (40,9)	0,419
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Schlaflosigkeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	78 (14,6)	217 (40,5)	87 (16,2)	154 (28,7)	77 (14,4)	237 (44,2)	88 (16,4)	134 (25,0)	0,241
Zyklus 5	72 (13,4)	176 (32,8)	56 (10,4)	232 (43,3)	55 (10,3)	188 (35,1)	60 (11,2)	233 (43,5)	0,759
Zyklus 7	64 (11,9)	153 (28,5)	53 (9,9)	266 (49,6)	52 (9,7)	156 (29,1)	49 (9,1)	279 (52,1)	0,574
Zyklus 9	57 (10,6)	115 (21,5)	53 (9,9)	311 (58,0)	30 (5,6)	125 (23,3)	63 (11,8)	318 (59,3)	0,259
Zyklus 11	53 (9,9)	95 (17,7)	32 (6,0)	356 (66,4)	32 (6,0)	98 (18,3)	35 (6,5)	371 (69,2)	0,210
Behandlungsende	82 (15,3)	174 (32,5)	110 (20,5)	170 (31,7)	59 (11,0)	220 (41,0)	92 (17,2)	165 (30,8)	0,160
Follow-up (30 Tage)	70 (13,1)	168 (31,3)	73 (13,6)	225 (42,0)	50 (9,3)	168 (31,3)	98 (18,3)	220 (41,0)	0,217
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	37 (6,9)	252 (47,0)	95 (17,7)	152 (28,4)	34 (6,3)	244 (45,5)	125 (23,3)	133 (24,8)	0,501
Zyklus 5	33 (6,2)	196 (36,6)	75 (14,0)	232 (43,3)	30 (5,6)	172 (32,1)	103 (19,2)	231 (43,1)	0,093
Zyklus 7	31 (5,8)	171 (31,9)	69 (12,9)	265 (49,4)	30 (5,6)	154 (28,7)	75 (14,0)	277 (51,7)	0,252
Zyklus 9	25 (4,7)	147 (27,4)	54 (10,1)	310 (57,8)	18 (3,4)	130 (24,3)	70 (13,1)	318 (59,3)	0,109
Zyklus 11	21 (3,9)	116 (21,6)	43 (8,0)	356 (66,4)	17 (3,2)	104 (19,4)	45 (8,4)	370 (69,0)	0,253
Behandlungsende	35 (6,5)	231 (43,1)	101 (18,8)	169 (31,5)	33 (6,2)	234 (43,7)	103 (19,2)	166 (31,0)	0,951
Follow-up (30 Tage)	31 (5,8)	205 (38,2)	75 (14,0)	225 (42,0)	29 (5,4)	176 (32,8)	112 (20,9)	219 (40,9)	0,054
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Schmerzen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	94 (17,5)	158 (29,5)	133 (24,8)	151 (28,2)	98 (18,3)	204 (38,1)	102 (19,0)	132 (24,6)	0,002
Zyklus 5	87 (16,2)	134 (25,0)	84 (15,7)	231 (43,1)	85 (15,9)	161 (30,0)	58 (10,8)	232 (43,3)	0,124
Zyklus 7	74 (13,8)	128 (23,9)	69 (12,9)	265 (49,4)	78 (14,6)	137 (25,6)	43 (8,0)	278 (51,9)	0,415
Zyklus 9	68 (12,7)	98 (18,3)	60 (11,2)	310 (57,8)	60 (11,2)	94 (17,5)	64 (11,9)	318 (59,3)	0,423
Zyklus 11	50 (9,3)	87 (16,2)	43 (8,0)	356 (66,4)	49 (9,1)	79 (14,7)	38 (7,1)	370 (69,0)	0,524
Behandlungsende	71 (13,2)	152 (28,4)	146 (27,2)	167 (31,2)	74 (13,8)	168 (31,3)	128 (23,9)	166 (31,0)	0,242
Follow-up (30 Tage)	66 (12,3)	119 (22,2)	126 (23,5)	225 (42,0)	49 (9,1)	131 (24,4)	137 (25,6)	219 (40,9)	0,747
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Verstopfung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	48 (9,0)	241 (45,0)	89 (16,6)	158 (29,5)	61 (11,4)	255 (47,6)	84 (15,7)	136 (25,4)	0,096
Zyklus 5	37 (6,9)	189 (35,3)	74 (13,8)	236 (44,0)	49 (9,1)	192 (35,8)	62 (11,6)	233 (43,5)	0,356
Zyklus 7	40 (7,5)	164 (30,6)	64 (11,9)	268 (50,0)	46 (8,6)	161 (30,0)	50 (9,3)	279 (52,1)	0,851
Zyklus 9	28 (5,2)	150 (28,0)	46 (8,6)	312 (58,2)	35 (6,5)	145 (27,1)	34 (6,3)	322 (60,1)	0,897
Zyklus 11	26 (4,9)	111 (20,7)	41 (7,6)	358 (66,8)	37 (6,9)	109 (20,3)	20 (3,7)	370 (69,0)	0,533
Behandlungsende	48 (9,0)	223 (41,6)	94 (17,5)	171 (31,9)	61 (11,4)	223 (41,6)	84 (15,7)	168 (31,3)	0,427
Follow-up (30 Tage)	37 (6,9)	200 (37,3)	72 (13,4)	227 (42,4)	58 (10,8)	184 (34,3)	73 (13,6)	221 (41,2)	0,759
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536				Placebo+FOLFIRI N=536				Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) p-Wert ^a
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	verbessert n (%)	stabil n (%)	ver- schlechtert n (%)	fehlende Werte n (%)	
Zyklus 3	70 (13,1)	102 (19,0)	213 (39,7)	151 (28,2)	99 (18,5)	150 (28,0)	155 (28,9)	132 (24,6)	<0,001
Zyklus 5	74 (13,8)	84 (15,7)	147 (27,4)	231 (43,1)	87 (16,2)	110 (20,5)	108 (20,1)	231 (43,1)	0,011
Zyklus 7	71 (13,2)	67 (12,5)	133 (24,8)	265 (49,4)	73 (13,6)	87 (16,2)	99 (18,5)	277 (51,7)	0,134
Zyklus 9	61 (11,4)	53 (9,9)	112 (20,9)	310 (57,8)	63 (11,8)	64 (11,9)	91 (17,0)	318 (59,3)	0,342
Zyklus 11	47 (8,8)	51 (9,5)	82 (15,3)	356 (66,4)	48 (9,0)	52 (9,7)	66 (12,3)	370 (69,0)	0,875
Behandlungsende	65 (12,1)	93 (17,4)	210 (39,2)	168 (31,3)	92 (17,2)	102 (19,0)	176 (32,8)	166 (31,0)	0,019
Follow-up (30 Tage)	64 (11,9)	74 (13,8)	174 (32,5)	224 (41,8)	69 (12,9)	88 (16,4)	160 (29,9)	219 (40,9)	0,194
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test; Vergleich von "verbessert" / "stabil" vs. "verschlechtert" / "fehlende Werte" zwischen den Behandlungsgruppen									

Im Vergleich zur Placebo+FOLFIRI-Behandlung berichtete über den Behandlungsverlauf ein vergleichbarer Anteil der Patienten im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm verbesserte oder stabile Scores der QLQ-C30 Symptomskalen. Nur zu einzelnen Untersuchungszeitpunkten lag zu Beginn ein signifikanter Nachteil in den Skalen Appetitverlust, Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe vor, ohne dass diese Veränderungen anhaltend gewesen wären. Weiterhin ergeben sich Erklärungen für die beobachteten Differenzen auf Grund des zufälligen unterschiedlichen Einsatzes supportiver Maßnahmen zwischen den verblindeten Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Nach den ersten zwei Erhebungen nach Studienbeginn waren die Anteile an verbesserten oder stabilen Scores zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Eine Stabilisierung kam in beiden Armen und allen Scores häufiger vor als eine Verbesserung.

Die Responderanalysen zeigen folglich, dass durch die Kombination von Ramucirumab mit FOLFIRI keine klinisch relevante, anhaltende oder ausgeprägte Verschlechterung oder Verbesserung der Symptomatik gemessen an Hand des EORTC QLQ-C30 verursacht wird.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung (d. h. Erhöhung der Scores) um ≥ 10 Punkte dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

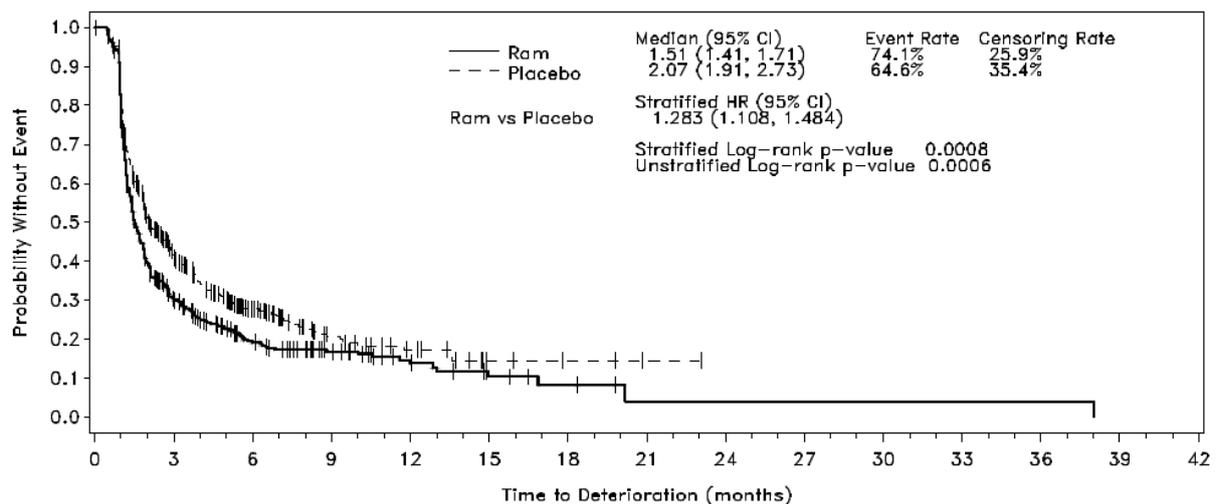
Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) HR ^a [95%-KI]; p-Wert ^b
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Fatigue	397/536	1,51 [1,41;1,71]	346/536	2,07 [1,91;2,73]	1,28 [1,11;1,48]; 0,0008
Übelkeit und Erbrechen	284/536	4,14 [3,09;5,29]	291/536	3,02 [2,73;3,91]	0,87 [0,74;1,03]; 0,1100
Schmerzen	324/536	2,89 [2,50;3,98]	296/536	4,24 [3,71;5,03]	1,17 [1,00;1,37]; 0,0549
Dyspnoe	248/536	6,31 [4,90;8,54]	225/536	7,43 [5,29;9,89]	1,11 [0,93;1,34]; 0,2519
Schlaflosigkeit	245/536	5,55 [4,50;8,11]	246/536	5,68 [4,50;7,62]	0,98 [0,82;1,17]; 0,8020
Appetitverlust	338/536	2,56 [2,10;2,89]	269/536	4,90 [3,94;5,59]	1,43 [1,22;1,68]; <0,0001
Verstopfung	259/536	4,63 [3,98;5,72]	224/536	7,39 [6,34;10,18]	1,22 [1,02;1,46]; 0,0312
Diarrhö	286/536	3,98 [3,09;4,80]	281/536	4,21 [3,06;5,32]	0,96 [0,81;1,13]; 0,6360
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: Stratifiziert b: Stratifizierter Log-rank p-Wert					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs finden sich in Abbildung 11 bis Abbildung 18. Für die Zeit bis zur

Verschlechterung der Fatigue, Appetitverlust und Verstopfung lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI vor (HR [95%-KI]: Fatigue: 1,28 [1,11;1,48]; Appetitverlust: 1,43 [1,22;1,68]; Verstopfung: 1,22 [1,02;1,46]).

Andererseits zeigte sich ein Trend zu einer deutlichen Verlängerung um über einen Monat für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen unter Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI (HR [95%-KI]: 0,87 [0,74;1,03], p=0,11).

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Verstopfung fand sich für die deutschen Patienten unter Ramucirumab+FOLFIRI eine Verlängerung um 1,7 Monate (Median 6,47 vs. 4,76 Monate) im Vergleich zur Therapie mit Placebo+FOLFIRI (HR [95%-KI]: 0,749 [0,289;1,942], p>0,05). Die Verlängerung um fast zwei Monate kann somit eine Verbesserung durch die Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI in der deutschen Population bedeuten, wie auch durch die HR<1 gezeigt, weshalb die Übertragbarkeit des in der Gesamtpopulation beobachteten Unterschieds der Zeit bis zur Verschlechterung der Verstopfung auf die deutsche Versorgungsrealität zumindest in Frage gestellt werden kann.



Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Ram	536	132	62	33	16	7	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0
Placebo	536	166	70	28	16	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue aus RCT (ITT-Population)

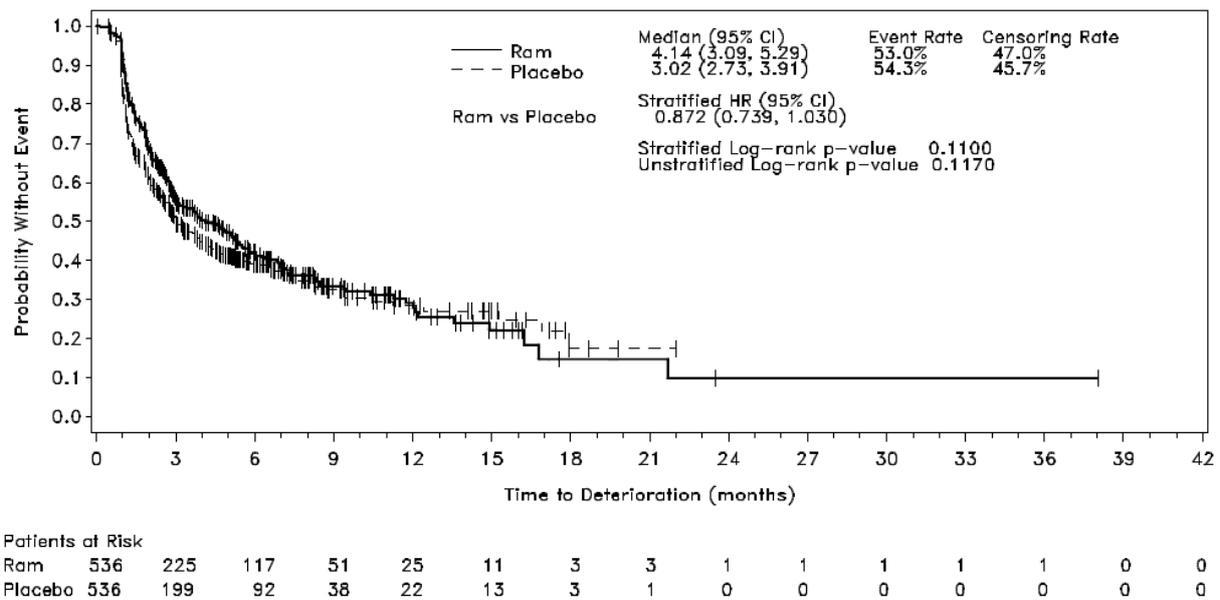


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen aus RCT (ITT-Population)

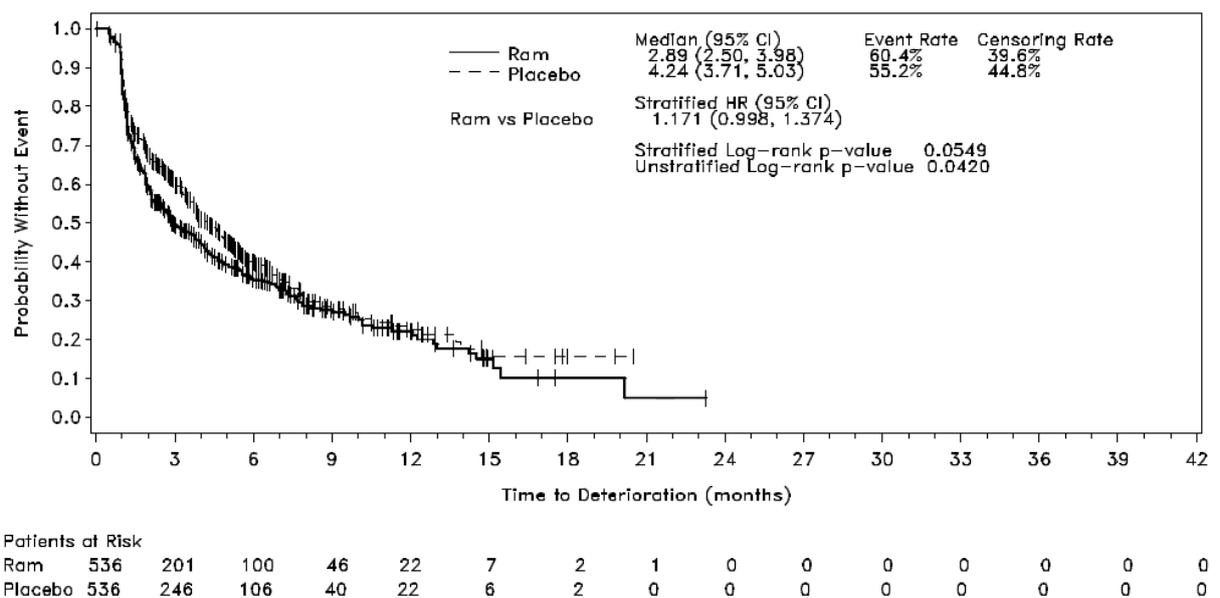


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen aus RCT (ITT-Population)

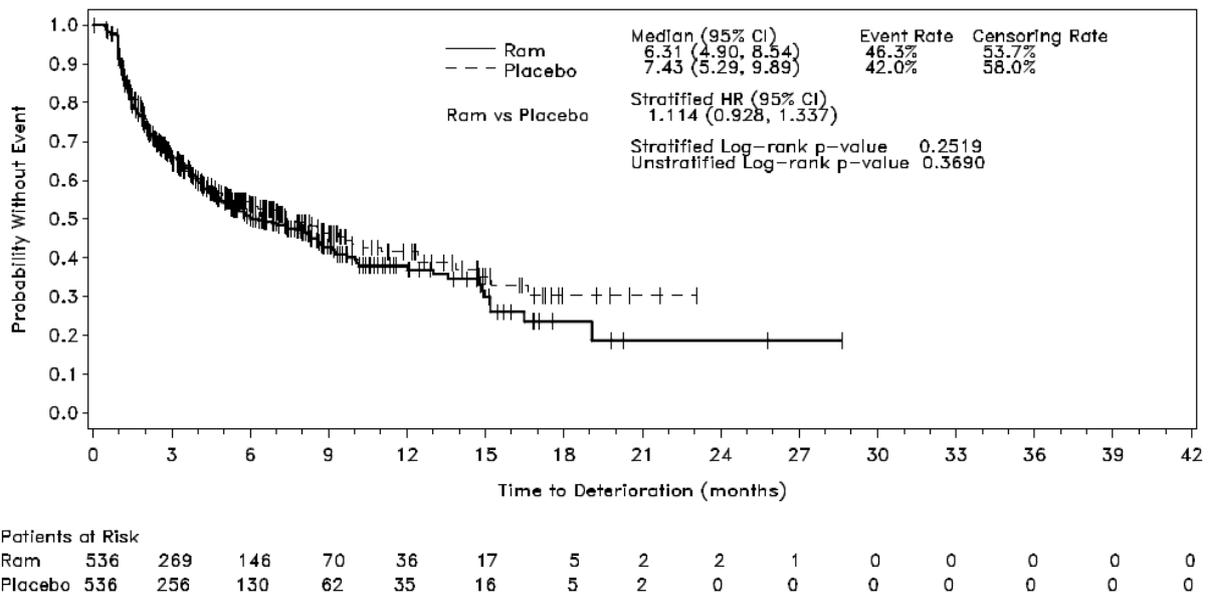


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT (ITT-Population)

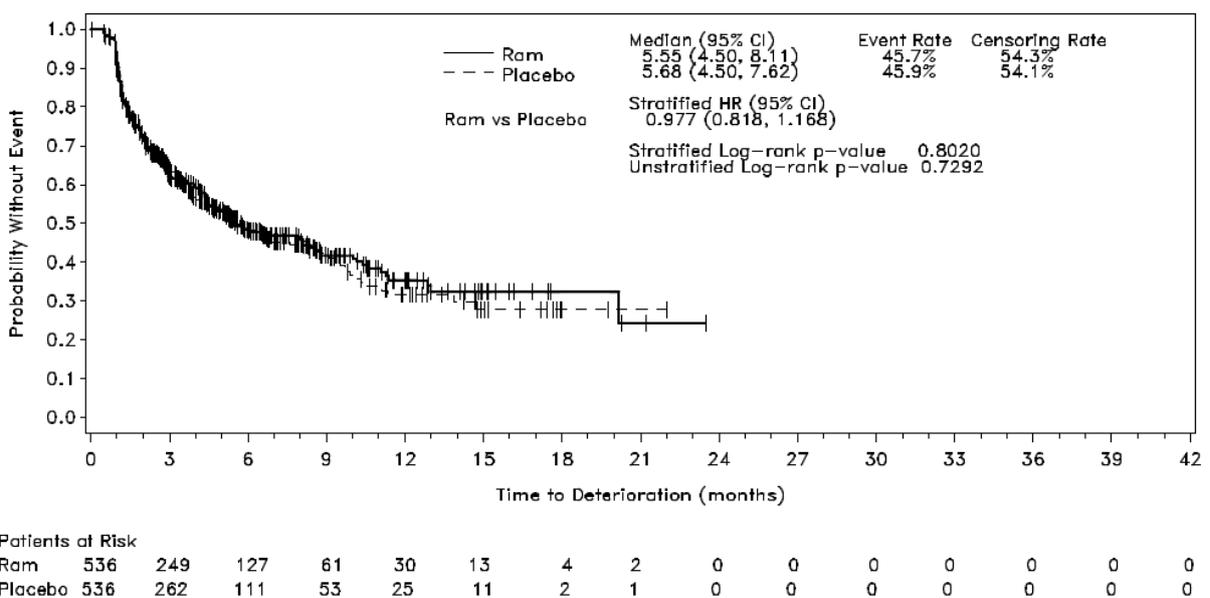
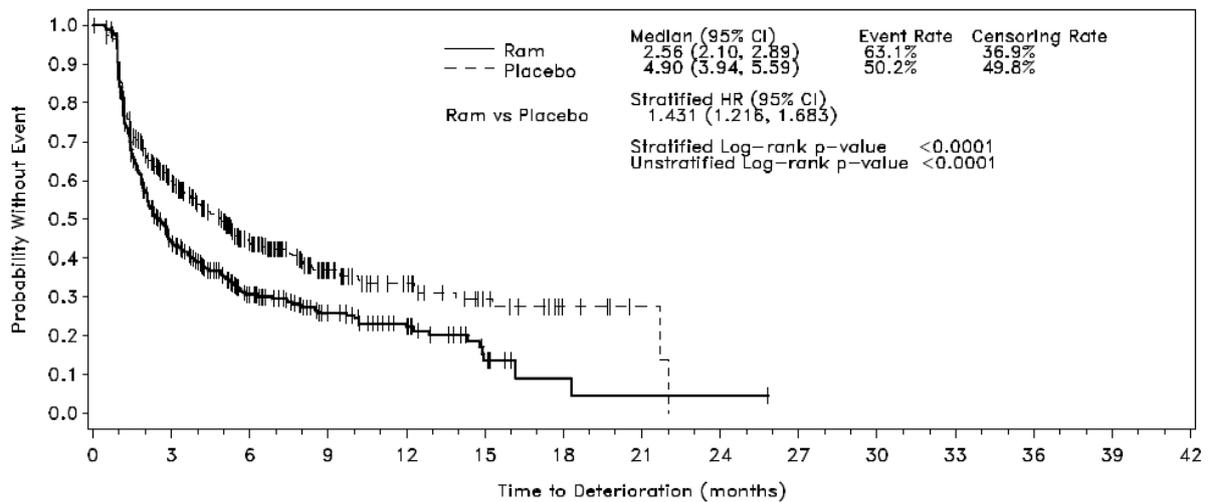
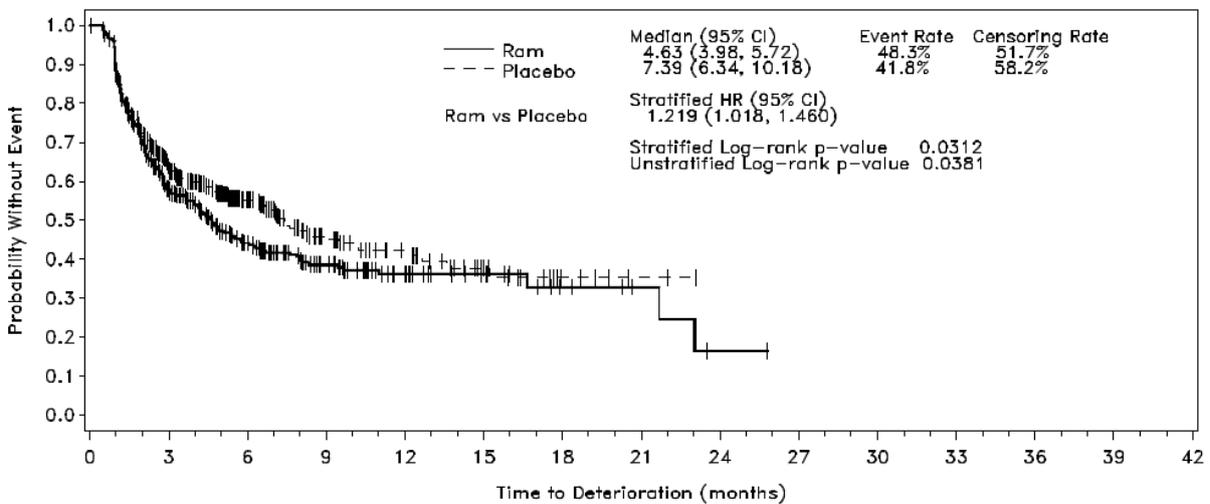


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT (ITT-Population)



Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Ram	536	186	87	44	25	8	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	536	240	119	54	30	15	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT (ITT-Population)



Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Ram	536	230	118	62	29	15	7	4	1	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	536	255	126	56	33	16	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT (ITT-Population)

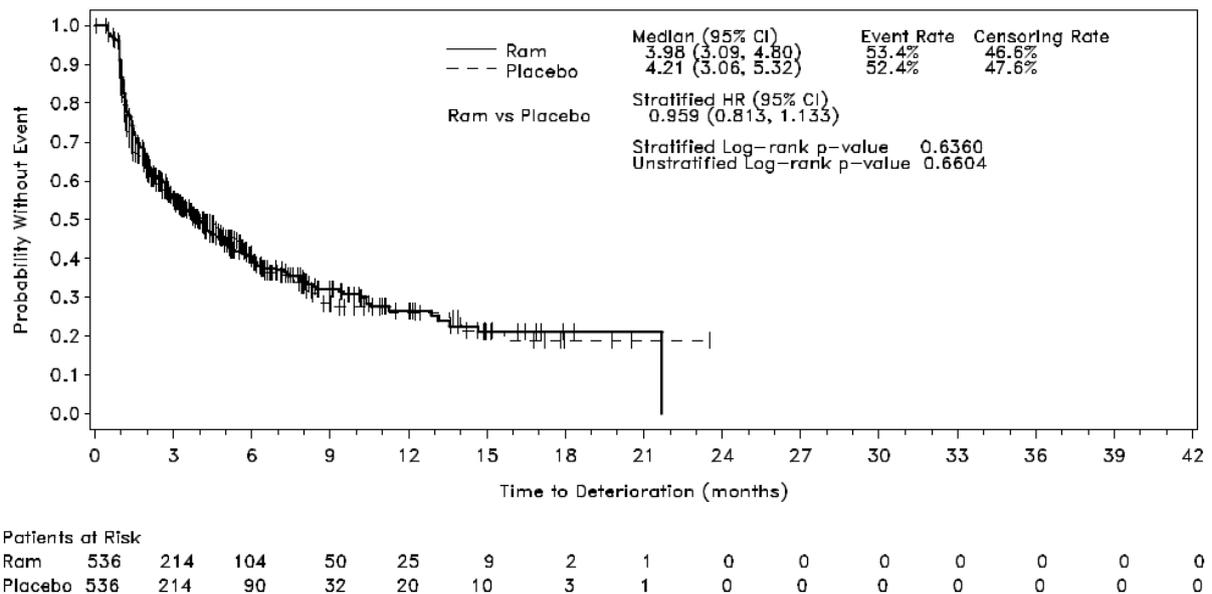


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT (ITT-Population)

Wie bereits in der Responderanalyse gezeigt, waren die Anteile der Patienten mit stabilen oder verbesserten Scores zwischen den beiden Behandlungsarmen nach den ersten zwei Untersuchungszeitpunkten nach Studienbeginn ähnlich. Zudem waren die auf Grund der geringen Differenzen der errechneten Scores klinisch nicht relevanten Unterschiede in den ersten Zyklen nicht anhaltend und nivellierten sich in den weiteren Zyklen, so dass zu späteren Messzeitpunkten kein Behandlungsunterschied festzustellen war. Die erste Verschlechterung der Symptomatik im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm war folglich transient.

Eine mögliche Erklärung für die anfängliche Verschlechterung findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.

Deshalb wird analog zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung präsentiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-49 dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) HR ^a [95%-KI]; p-Wert ^b
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Fatigue	335/536	4,73 [3,91;5,82]	280/536	5,62 [4,90;6,93]	1,21 [1,03;1,42]; 0,0204
Übelkeit und Erbrechen	181/536	11,99 [9,33;14,92]	192/536	9,79 [7,89;15,28]	0,84 [0,69;1,04]; 0,1069
Schmerzen	240/536	8,38 [7,26;9,66]	231/536	7,79 [6,93;8,61]	0,94 [0,78;1,13]; 0,5270
Dyspnoe	184/536	12,02 [10,02;14,75]	167/536	12,42 [8,84;15,24]	1,03 [0,83;1,27]; 0,7968
Schlaflosigkeit	174/536	11,47 [10,15;17,91]	179/536	9,92 [8,67;13,90]	0,87 [0,70;1,08]; 0,1962
Appetitverlust	248/536	8,61 [7,13;9,72]	191/536	12,25 [8,38;15,28]	1,29 [1,07;1,57]; 0,0085
Verstopfung	159/536	14,65 [11,07;21,68]	144/536	15,24 [12,65;21,72]	1,04 [0,83;1,31]; 0,7558
Diarrhö	190/536	10,38 [8,31;13,01]	175/536	11,27 [8,48;15,01]	1,05 [0,85;1,29]; 0,6726

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
a: Stratifiziert nach Behandlung
b: Stratifizierter Log-rank p-Wert

Dass die Verschlechterung in den Symptomskalen transient waren, zeigt sich am Fehlen der Behandlungsunterschiede der Responderanalyse nach den ersten zwei Post-Baseline-Messungen und der Reduktion der Anzahl an Skalen mit statistisch signifikanten Unterschieden in der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Für Fatigue und Appetitverlust liegt ein statistisch signifikanter anhaltender Behandlungsunterschied zuungunsten vom Ramucirumab+FOLFIRI vor (HR [95%-KI]: Fatigue: 1,21 [1,03;1,42], Appetitverlust: 1,29 [1,07;1,57]).

Wie bereits bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist auch für diese Analyse anzumerken, dass nur die Verschlechterung des Scores der Symptomatik um ≥ 10 Punkte als Ereignis betrachtet wird. Krankheitsprogression, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod gehen nicht als Ereignis ein. Die Schwere bzw. Relevanz dieser Ereignisse entspricht inhaltlich einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder diese Ereignisse bedingen eine Verschlechterung der Lebensqualität, weshalb die alleinige Betrachtung des QLQ-C30 zu kurz greift. Die Zensierung zum

Zeitpunkt eines Behandlungszyklus auf Grund einer Progression oder Tod ignoriert die Tatsache, dass das Fortschreiten der Erkrankung letztlich eine irreversible Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutet. Progrediente, überlebende Patienten werden einer Erhebung der Lebensqualität unterzogen, welche dem Zeitpunkt „Behandlungsende“ zugeordnet wird, jedoch nicht Zeitpunkt des entsprechenden Therapiezyklus. Die Ergebnisse des Endpunktes Lebensqualität sind bei isolierter Betrachtung ohne Berücksichtigung der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse somit systematisch verzerrt.

Um die Ergebnisse in den Symptomskalen des QLQ-C30 weiter beurteilen zu können, wurden die entsprechenden Preferred Terms „Appetitverlust“ (appetite disorder) und „Fatigue“ betrachtet. Da die Symptomatik zum Teil auch über unerwünschte Ereignisse erfasst wird, werden die entsprechenden Ereignisse noch einmal von einer anderen Seite beleuchtet. In Abbildung 19 und Abbildung 20 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven abgebildet. Es zeigt sich für Appetitverlust ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI (HR [95%-KI]: 1,396 [1,127;1,730]), für Fatigue besteht der Nachteil aus der QLQ-C30-Auswertung hingegen in der Auswertung des Preferred Terms nicht (HR [95%-KI]: 1,154 [0,980;1,359]).

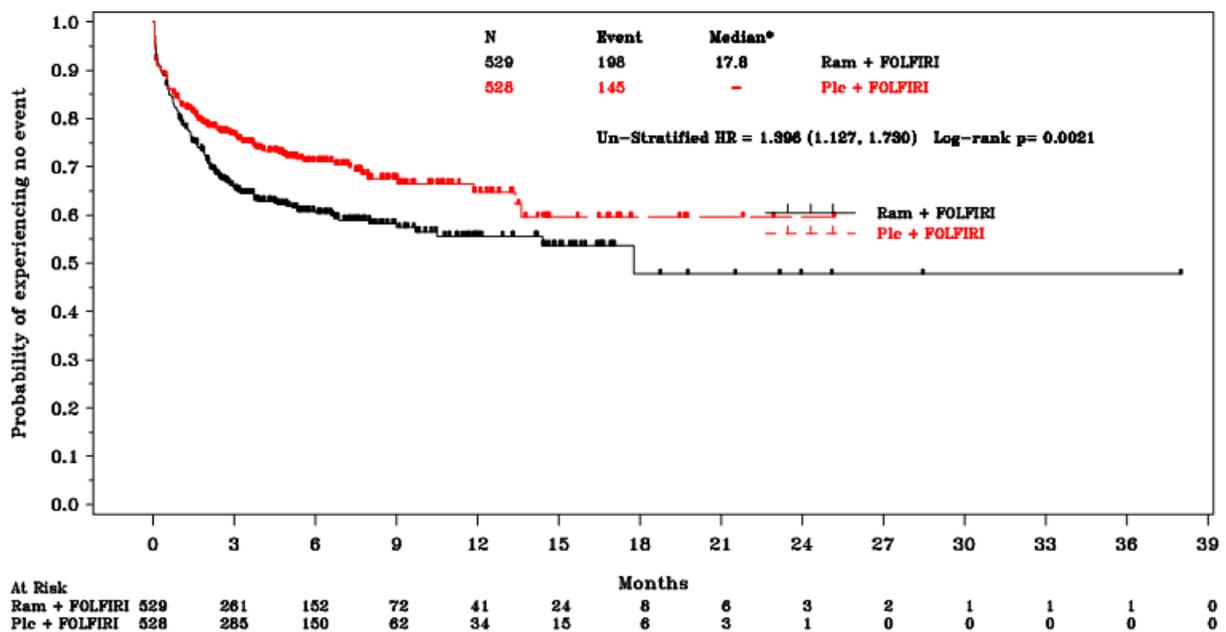


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust (Preferred Term: appetite disorder) aus RCT (ITT-Population)

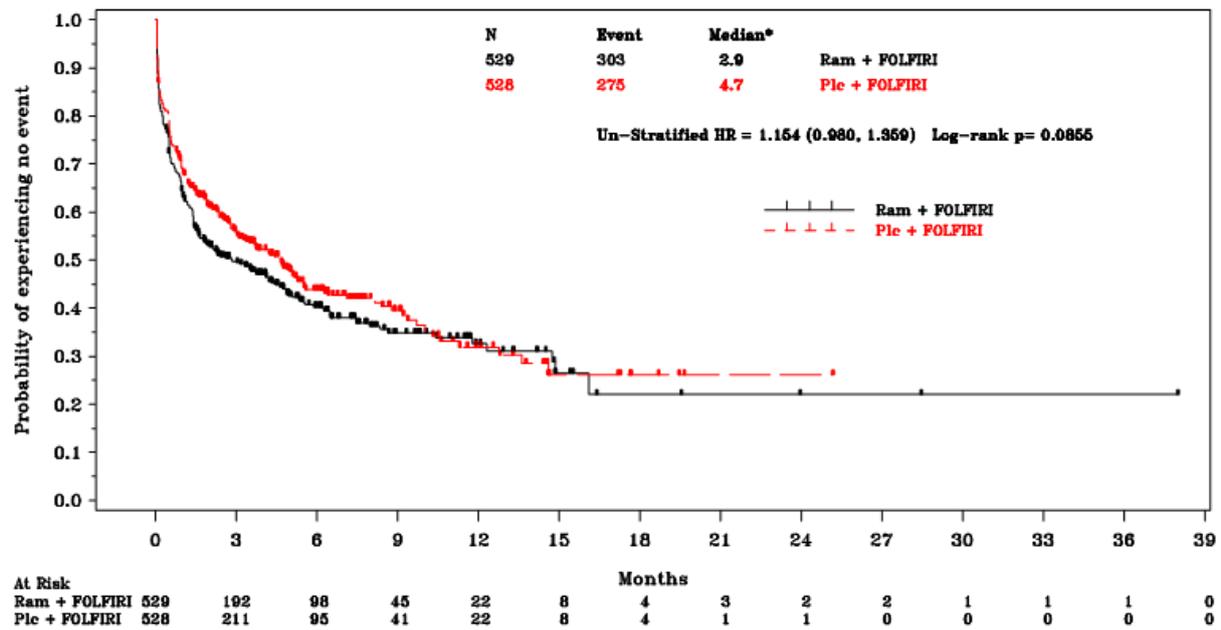


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (Preferred Term: Fatigue) aus RCT (ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

In der Praxis wird wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Der EORTC QLQ-C30 steht als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten zur Verfügung [36]. Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) sind daher grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Jedoch finden sich, wie oben bereits erläutert, Anzeichen dafür, dass sich die beobachteten Ergebnisse aus der Gesamtpopulation nicht unbedingt in der Subgruppe der deutschen Patienten widerspiegeln. Für die Zeit bis zur

Verschlechterung der Verstopfung etwa konnte für die Subgruppe des deutschen Versorgungskontextes kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied und somit kein nachteiliger Effekt, sondern eher ein positiver Trend für Ramucirumab+FOLFIRI gegenüber Placebo+FOLFIRI festgestellt werden. Die Übertragbarkeit dieser konkreten Ergebnisse kann somit in Frage gestellt werden und sollte bei der Ableitung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
RAISE	<p>Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlungsphase und 30 Tage nach der letzten reellen Dosis (>0 mg) auftraten oder sich verschlechterten, sowie im Zusammenhang stehende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die nach den 30 Tagen des Follow-Up auftraten, wurden in diese Analyse aufgenommen. Die Dokumentation erfolgte nach MedDRA System Organ Class und Preferred Terms und der Schweregrad wurde gemäß CTCAE Version 4.0 bewertet.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen wird die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses zusätzlich zu den naiven Proportionen verglichen.</p> <p>Folgende Ereignisse werden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschtes Ereignis • schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis • unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 • Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses • unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (im Studienbericht präspezifiziert: arterielle und venöse Thromboembolien, Herzinsuffizienz, Fisteln, gastrointestinale Perforation, Blutungen / Hämorrhagien, Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen, Wundheilungsstörungen, Hypertonie, Infusionsreaktion, Leberschädigung / -versagen, Proteinurie, RPLS)
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RPLS: Reversibles posterior Leukoencephalopathie-Syndrom</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RAISE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA System Organ Class und Preferred Terms dokumentiert und der Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.0 bewertet. Dabei waren Patienten in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe mit einem Median von 20,4 Wochen (neun Infusionen) länger unter Behandlung als in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe (Median 18,3 Wochen, d. h. acht Infusionen). Somit ist die Wahrscheinlichkeit, ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten, aufgrund der wirksamkeitsgesteuerten Therapieverlängerung im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm erhöht. Aufgrund dieser Verzerrung werden im Folgenden nicht die Inzidenzraten der Behandlungsgruppen verglichen, sondern die Zeit bis zum Auftreten bzw. der Verschlechterung eines unerwünschten Ereignisses mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens post hoc geschätzt und anhand von HR verglichen. Da jedoch davon ausgegangen werden muss, dass bei dieser Analyseverfahren eine informative Zensierung vorliegt, kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Patienten im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm waren länger unter Beobachtung, weshalb davon auszugehen ist, dass ein positiver Effekt für Ramucirumab eher unterschätzt wird, wohingegen ein positiver Effekt für die Vergleichsgruppe eher überschätzt wird.

Es wurden alle Patienten mit mindestens einer Dosis Ramucirumab+FOLFIRI oder Placebo+FOLFIRI in der Gruppe der ersten Medikation, die der Patient erhalten hat (unabhängig von der Randomisierung), in die Analyse eingeschlossen (=Safety-Population).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI N=529		Placebo+FOLFIRI N=528		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
UE	522 (98,7)	0,1 [0,1;0,1]	519 (98,3)	0,1 [0,1;0,1]	1,059 [0,937;1,196] 0,3719
SUE	189 (35,7)	16,4 [11,6;NE]	164 (31,1)	21,6 [11,2;NE]	1,114 [0,903;1,373] 0,3128
UE vom CTCAE- Grad ≥ 3	418 (79,0)	1,3 [1,1;1,5]	329 (62,3)	3,0 [2,3;3,7]	1,553 [1,343;1,795] <0,0001
Therapieabbruch aufgrund eines UE	154 (29,1)	18,1 [12,0;NE]	70 (13,3)	NE [NE;NE]	2,378 [1,793;3,155] <0,0001

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; nb: nicht berichtet; NE: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Der Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichteten, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (98,7% im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm vs. 98,3% im Placebo+FOLFIRI-Arm). Bei unterschiedlicher langer Therapiedauer und somit Zeit unter Beobachtung war die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (35,7% vs. 31,1% im Placebo+FOLFIRI-Arm), unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 (79,0% vs. 62,3%) und Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (29,1% vs. 13,3%) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm erhöht. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses, sowie die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigten keinen Behandlungsunterschied ($p=0,3719$ bzw. $p=0,3128$). Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 3 und die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses war im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm jeweils kürzer mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (jeweils $p<0,0001$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für diese unerwünschten Ereignisse sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs sind in Abbildung 21 bis Abbildung 24 dargestellt. Die in der RAISE Studie am häufigsten und unter Ramucirumab+FOLFIRI häufiger aufgetretenen Ereignisse vom Grad ≥ 3 waren Neutropenie und Hypertonie.

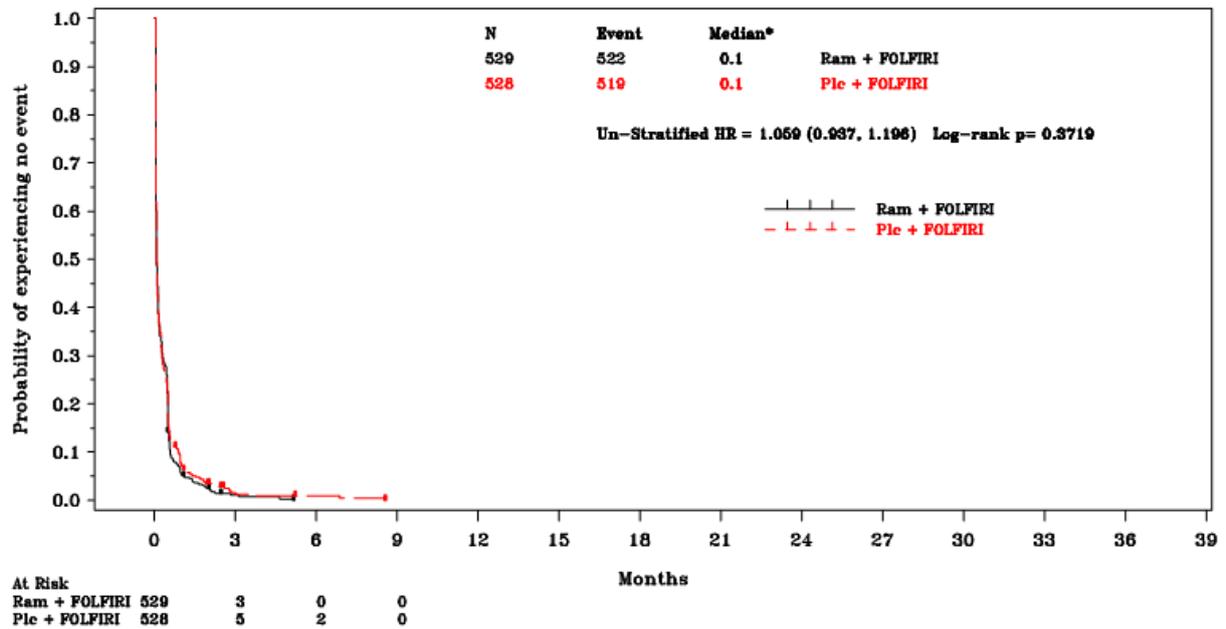


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Safety-Population)

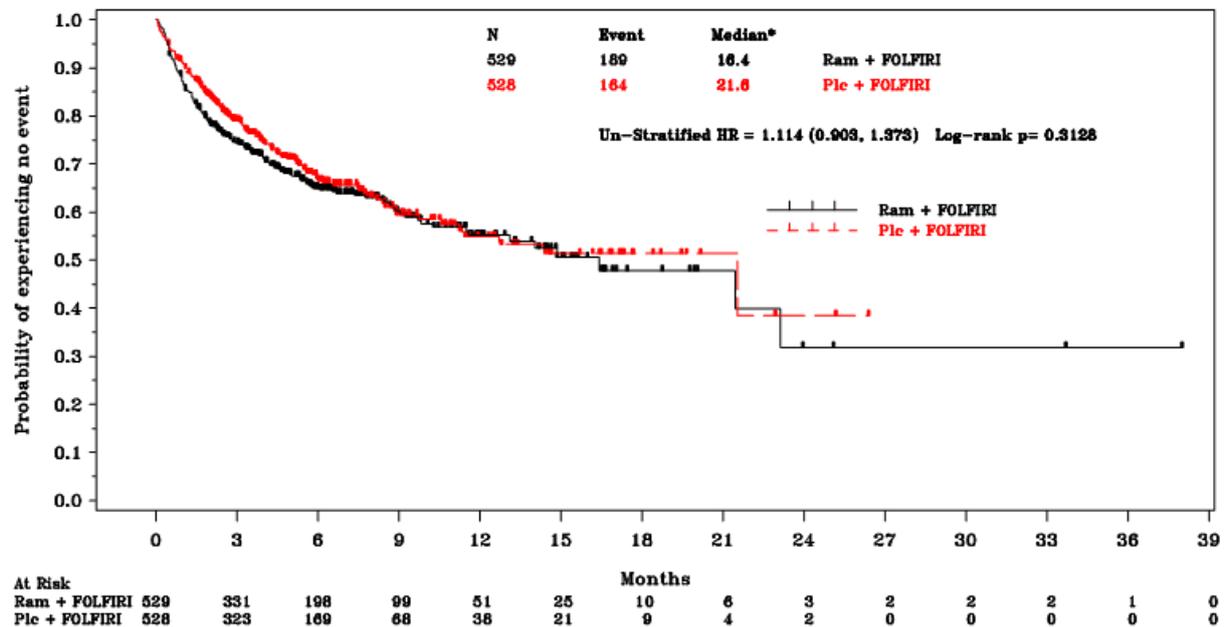


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population)

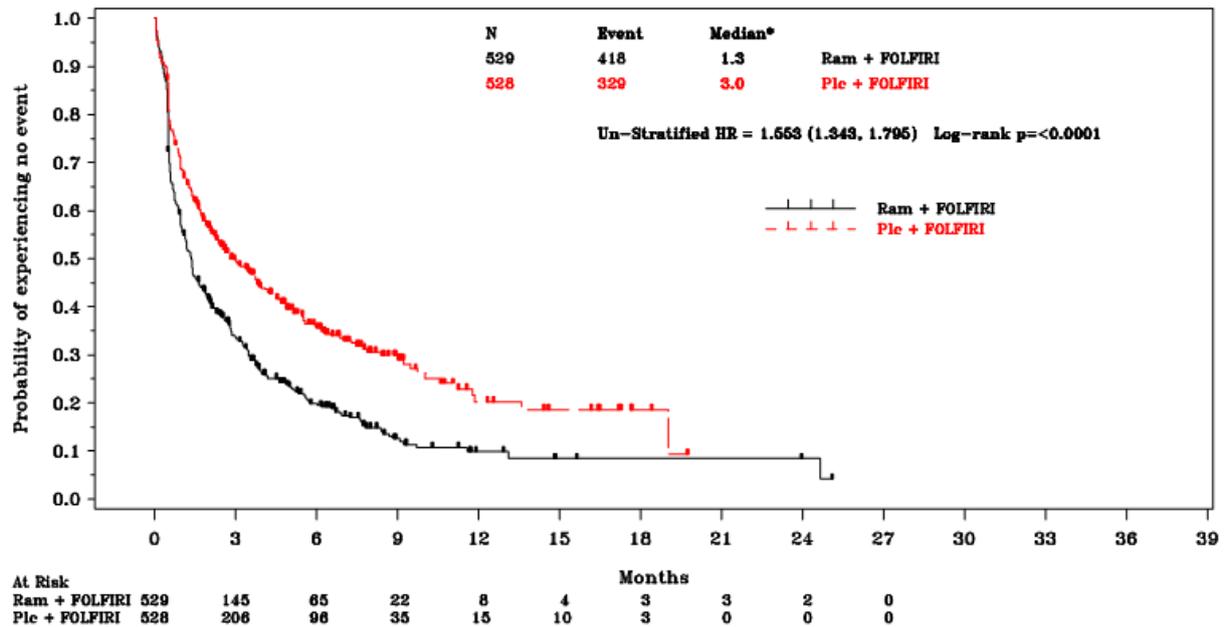


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Safety-Population)

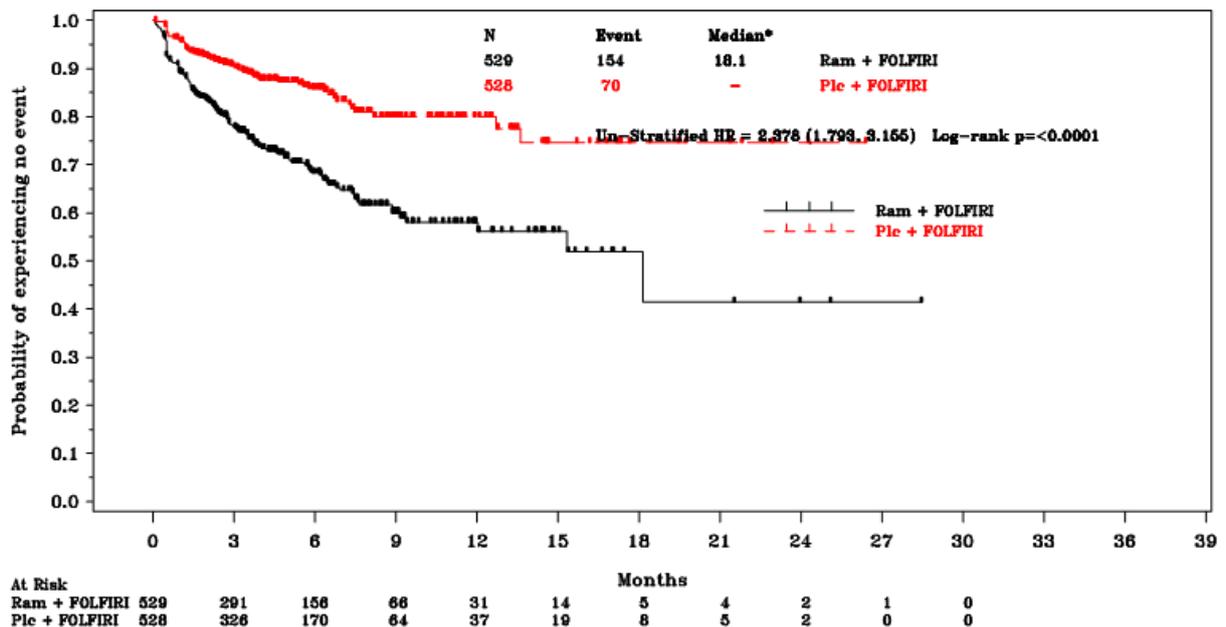


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT (Safety-Population)

Die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 wurden post hoc in die Kategorien asymptomatisch und symptomatisch eingeteilt. Alle Laborereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 wurden als „asymptomatisch“ angenommen und alle anderen unerwünschten Ereignisse als „symptomatisch“. Als Laborereignisse wurden die folgenden Ereignisse angenommen:

Verringerte Neutrophilenzahl, Thrombozytopenie, Leukopenie, erhöhte Alkalische-Phosphatase im Blut, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhter International normalised ratio (INR)-Wert, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhte Laktat-Dehydrogenase im Blut, verringerte Anzahl an Lymphozyten, erhöhtes Cholesterin im Blut, erhöhtes Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut, erhöhtes C-reaktives Protein, erhöhtes Carcinoembryonales Antigen, Lipase erhöht, Gesamtprotein erniedrigt, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Hämoglobin verringert, erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Blut, Blutkultur positiv, Eisen im Blut verringert, erhöhtes Natrium im Blut, verringerte Harnstoffkonzentration im Blut, erhöhte Anzahl an Granulozyten, erhöhtes Hämoglobin, abnormale Urinanalyse, erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, erhöhte Amylase, erhöhtes konjugiertes Bilirubin, Blutglukose erhöht, Natrium im Blut verringert, abnormales Fibrin, Leukozytenesterase im Urin, Vitamin-D verringert, weiße Blutkörperchen im Urin, Neutropenie, Anämie, Leukozytose, Lymphopenie, Koagulopathie, Eisenmangelanämie, Thrombozytose, Hypokaliämie, Hypoalbuminämie, Hyperurikämie, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypertriglyceridämie, Hyperkalzämie, Hypernatriämie, Hypoglykämie, Hyperlipidämie, Hypermagnesiämie, Hypochlorämie, Hypovitaminose, Eisenmangel, gestörte Glukosetoleranz, Hypoproteinämie, Vitamin-D-Mangel, Proteinurie, Hyperbilirubinämie, Hypothyreose, Hyperthyreose.

Diese Laborereignisse waren ausschließlich ohne Symptomatik und daher für den Patienten nicht zu spüren, also nicht patientenrelevant. Sollte eine mit diesen Laborereignissen in Zusammenhang stehende Symptomatik aufgetreten sein, z. B. Fatigue oder Dyspnoe bei Anämie, Fieber bei Neutropenie oder Blutungen bei Thrombopenie, dann wurde diese Symptomatik innerhalb der unerwünschten Ereignisse erfasst.

Bei der Analyse zeigte sich, dass der Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥ 3 stärker durch Laborparameter getrieben ist (siehe Abbildung 25: HR [95%-KI]: 1,713 [1,413;2,077]). Bei den symptomatischen Ereignissen ist der patientenrelevante klinische Nachteil von Ramucirumab+Paclitaxel auf Grund des kleineren HR und der kleineren Ober- und Untergrenze des Konfidenzintervalls weniger ausgeprägt (siehe Abbildung 26: HR [95%-KI]: 1,389 [1,172;1,646]).

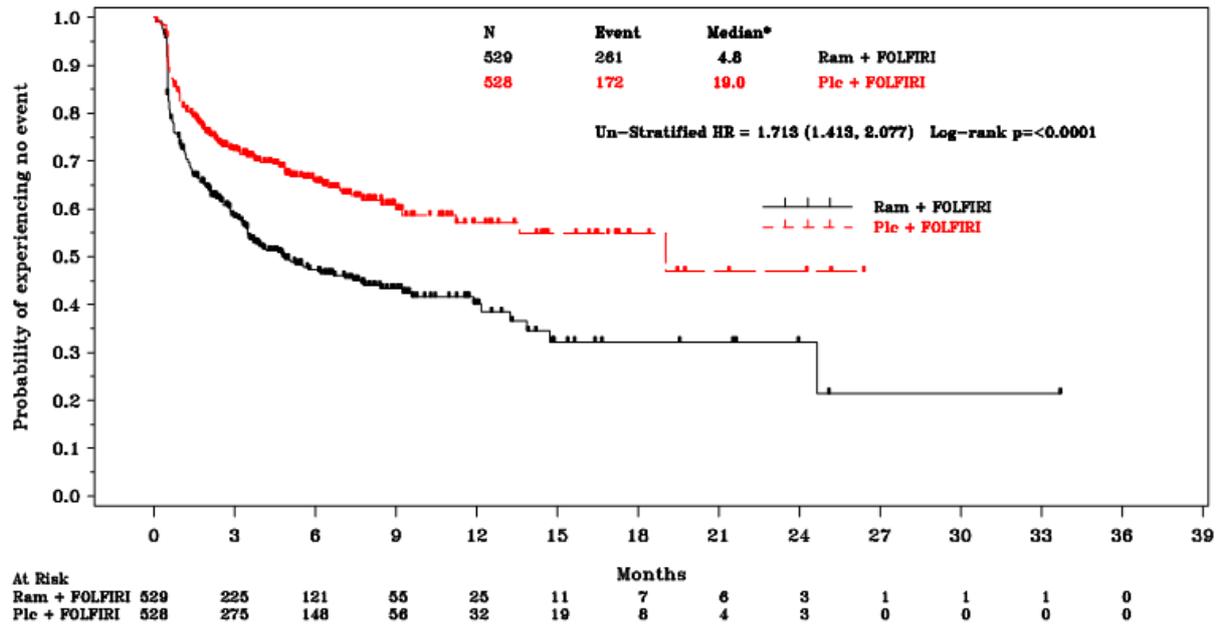


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Safety-Population, nicht symptomatische Ereignisse)

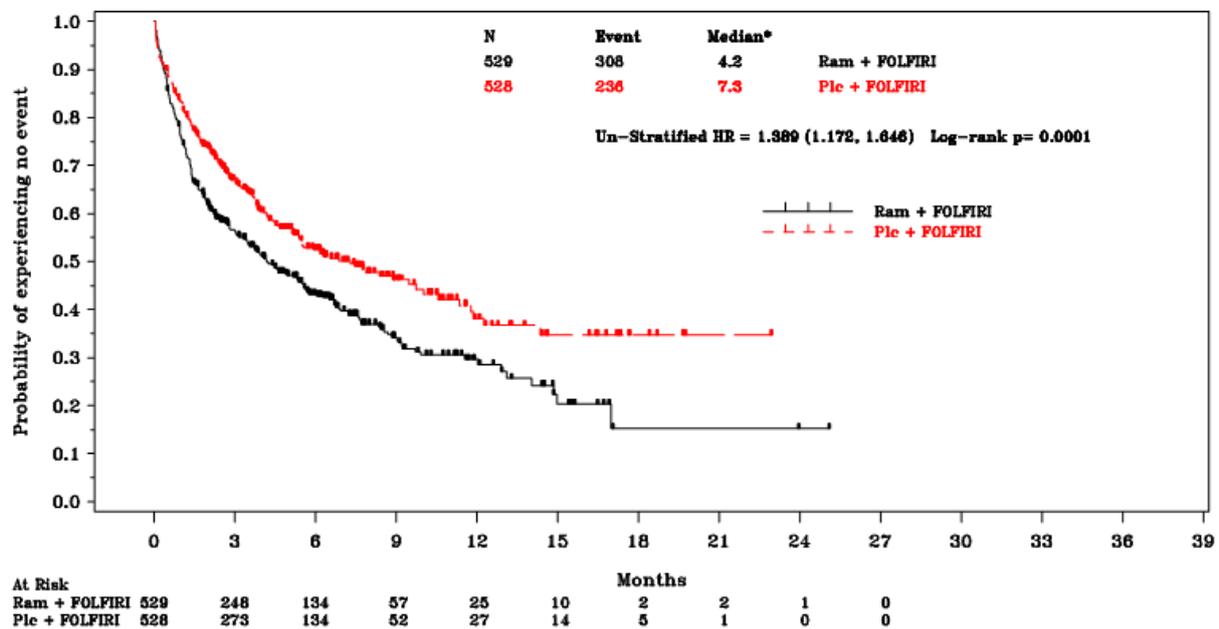


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Safety-Population, symptomatische Ereignisse)

Auch für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurden post hoc Analysen der asymptomatischen und symptomatischen Ereignisse

durchgeführt. Alle Laborereignisse wurden als „asymptomatisch“ angenommen und alle anderen unerwünschten Ereignisse als „symptomatisch“. Als Laborereignisse wurden die folgenden Ereignisse angenommen:

Verringerte Neutrophilenzahl, Neutropenie, verringerte Anzahl Blutplättchen, Thrombozytopenie, Proteinurie, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen.

Bei der Analyse zeigte sich, dass der Unterschied in der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses stärker durch Laborparameter getrieben ist (siehe Abbildung 27: HR [95%-KI]: 2,797 [1,897;4,123]). Bei den symptomatischen Ereignissen ist der der patientenrelevante klinische Nachteil von Ramucirumab+Paclitaxel auf Grund des kleineren HR und der kleineren Ober- und Untergrenze des Konfidenzintervalls weniger ausgeprägt (siehe Abbildung 28: HR [95%-KI]: 1,831 [1,251;2,760]).

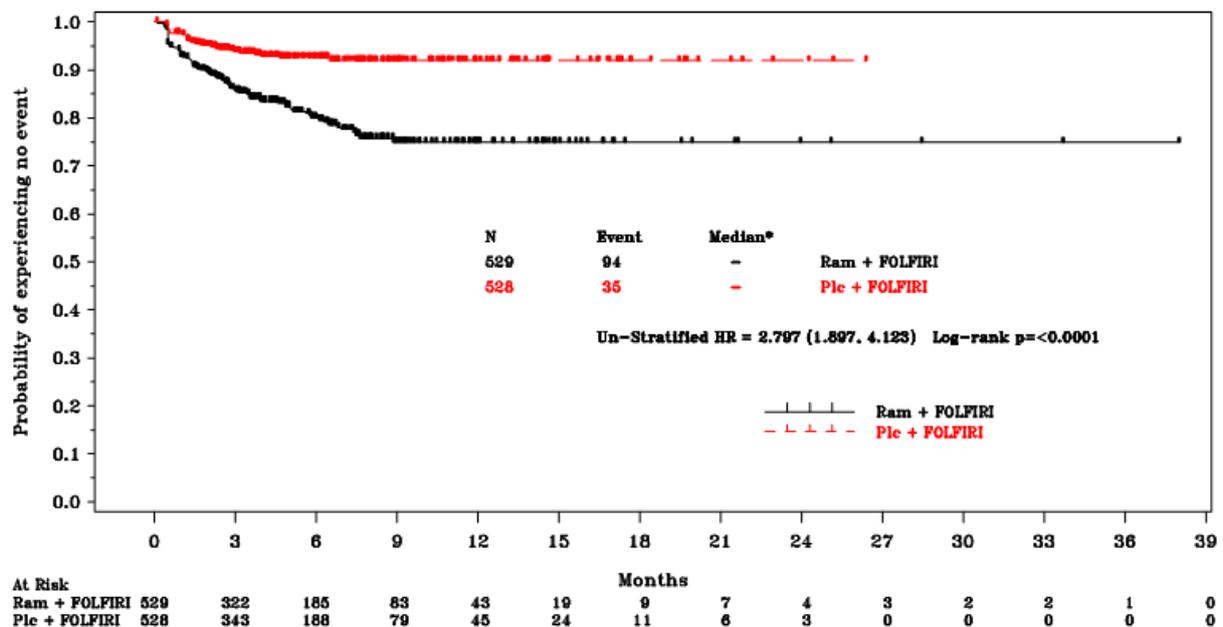


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT (Safety-Population, nicht symptomatische Ereignisse)

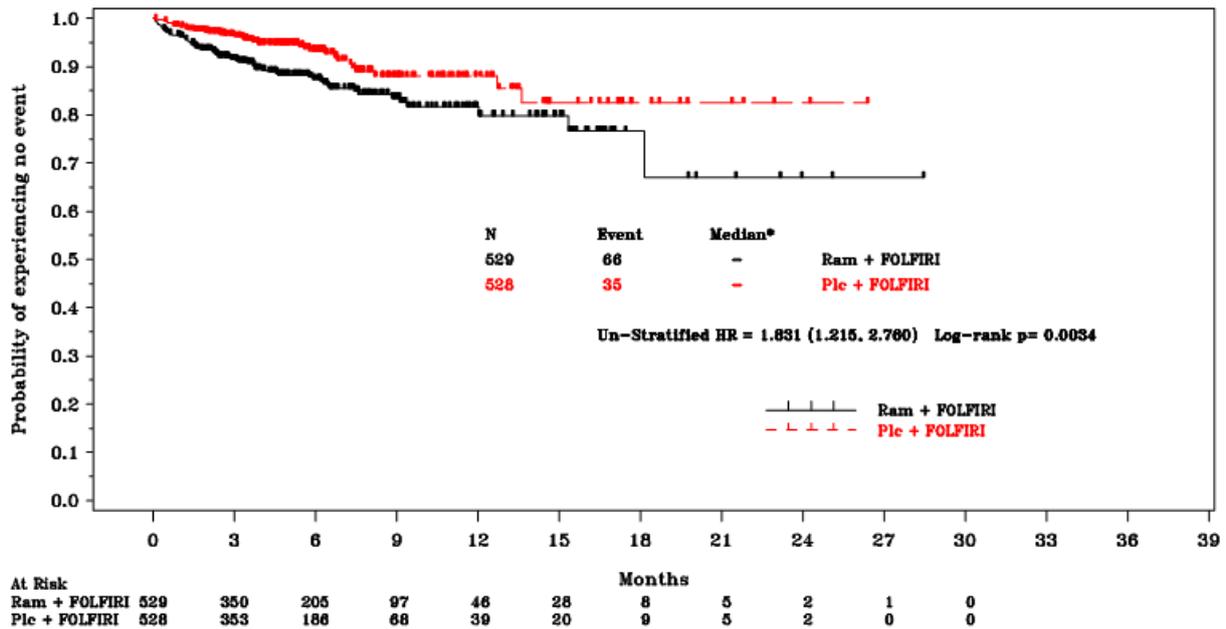


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT (Safety-Population, symptomatische Ereignisse)

Eine ausschließliche Betrachtung der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses greift insofern zu kurz, als dass die für den Patienten relevanten Ereignisse Tod, Progress und Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder Patienten nicht berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wurde eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen jeglicher Ursache (Time to Treatment Failure, TTF) durchgeführt, in welche alle der genannten Gründe für einen Therapieabbruch eingehen.

Die Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI führte zu einer signifikanten Verbesserung der TTF (HR [95%-KI]: 0,846 [0,746;0,958]; p=0,0084). Die Details sind in der folgenden Tabelle 4-53 dargestellt. Die TTF zeigt somit konsistent mit dem Ergebnis des Gesamtüberlebens einen Vorteil durch Ramucirumab bei kolorektalen Karzinom. Das Ausmaß des Vorteils der TTF ist ein wenig geringer als das PFS Ergebnis (HR=0,793; p=0,0005), da im TTF sowohl die Ergebnisse der Wirksamkeit wie auch der unerwünschten Ereignisse zusammengefasst werden. Die Ergebnisse der TTF sollten zur Ableitung des Zusatznutzen aus der Zeit bis zum Therapieabbruch in Betracht gezogen werden.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure, TTF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=536		Placebo+FOLFIRI N=536		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Anzahl der TTF Ereignisse	509 (95,0)	4,80 [4,44;5,59]	512 (95,5)	4,27 [4,14;4,60]	0,846 [0,746;0,958] 0,0084 ^a
Progressive Erkrankung	338 (63,1)		418 (78,0)		
Unerwünschtes Ereignis	59 (11,0)		23 (4,3)		
Entscheidung des Patienten	50 (9,3)		26 (4,9)		
Entscheidung des Prüfarztes	35 (6,5)		27 (5,0)		
Tod	18 (3,4)		14 (2,6)		
Rücknahme der Einverständniserklä- rung	9 (1,7)		4 (0,7)		
Anzahl zensierter Patienten	27 (5,0)		24 (4,5)		
Patient noch unter Behandlung	17 (3,2)		16 (3,0)		
Einschlusskriterium des Protokolls nicht erfüllt	7 (1,3)		4 (0,7)		
Entscheidung des Sponsors	3 (0,6)		2 (0,4)		
Protokollverletzung	0		2 (0,4)		
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan, and 5-fluorouracil; HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; TTF: Time to Treatment Failure A: stratifizierter Log-Rank p-Wert					

In Tabelle 4-54 sind die im Studienbericht präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt. Soweit sinnvoll, wurden hierfür ebenfalls Time-to-Event-Analysen durchgeführt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (jeglichen Grades) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI N=529		Placebo+FOLFIRI N=528		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Arterielle Thromboembolien	8 (1,5)	NE	13 (2,5)	NE	0,581 [0,241;1,403] 0,2218
Venöse Thromboembolien	44 (8,3)	NE	34 (6,4)	NE	1,201 [0,767;1,880] 0,4234
Blutungen / Hämorrhagien	232 ^b (43,9)	6,9 [5,8;9,2]	120 ^b (22,7)	NE [18,4;NE]	2,154 [1,727;2,685] <0,0001
Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen	65 ^b (12,3)	NE	36 ^b (6,8)	NE	1,765 [1,174;2,654] 0,0056
Hypertonie	138 ^b (26,1)	21,7 [16,1;NE]	45 ^b (8,5)	NE [22,6;NE]	3,295 [2,353;4,614] <0,0001
Infusionsreaktion	31 ^b (5,9)	NE	16 ^b (3,0)	NE	1,939 [1,061;3,546] 0,0283
Proteinurie	90 ^b (17,0)	NE [17,8;NE]	24 ^b (4,5)	NE	3,904 [2,488;6,126] <0,0001
Leberschädigung/- versagen	61 (11,5)	NE	50 (9,5)	NE [20,2;NE]	1,161 [0,798;1,688] 0,4356
Herzinsuffizienz ^a	4 (0,8)	-	3 (0,6)	-	-
Gastrointestinale Perforation ^a	9 (1,7)	-	3 (0,6)	-	-
Wundheilungsstörung ^a	6 (1,1)	-	1 (0,2)	-	-
Fisteln ^a	4 (0,8)	-	2 (0,4)	-	-
RPLS ^a	1 (0,2)	-	1 (0,2)	-	-

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; nb: nicht berichtet; NE: nicht erreicht; RPLS: reversibles posterior Leukoencephalopathie-Syndrom

a: Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurde keine Time-to-event-Analyse durchgeführt. Im Gruppenvergleich mittels exaktem Fisher-Test liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

b: Gruppenvergleich mit exaktem Fisher-Test: p<0,05

c: Log-rank p-Wert

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse jeglichen Grades waren Blutungen / Hämorrhagien (43,9% vs. 22,7% im Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Arm), Hypertonie (26,1% vs. 8,5%), gastrointestinale Blutungen (12,3% vs. 6,8%), Proteinurie (17,0% vs. 4,5%) und Leberschädigung / -versagen (11,5% vs. 9,5%).

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI ($p < 0,0001$). In Abbildung 29 ist die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für alle Blutungsereignisse sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs dargestellt. Am häufigsten trat dabei Nasenbluten vom Grad 1 oder 2 auf (33,5% vs. 15,0% in der Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Gruppe). Es wurde kein Nasenbluten vom Grad ≥ 3 beobachtet. Das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom Grad ≥ 3 war in beiden Behandlungsarmen niedrig (2,5% vs. 1,7%) [8]. In einer Post-hoc-Auswertung wurde ergänzend die Zeit bis zum Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie vom Grad ≥ 3 untersucht, wobei kein Behandlungsunterschied festgestellt wurde (HR [95%-KI]: 1,332 [0,568;3,124], siehe Abbildung 30). Schwere / schwerwiegende Blutungen traten also nicht gehäuft auf. Insgesamt wurden im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm ein Patient mit mindestens einer Blutung / Hämorrhagie vom Grad 4 und drei Patienten mit einem Ereignis vom Grad 5 beobachtet, wohingegen im Placebo+FOLFIRI-Arm vier Patienten mit Grad 4 und ein Patient mit Grad 5 beobachtet wurden.

Bei 14 bzw. sechs Patienten (2,6% bzw. 1,1% der Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Gruppe) wurde die Dosis geändert oder die Patienten brachen die Therapie (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI) aufgrund von Blutungen / Hämorrhagien ab.

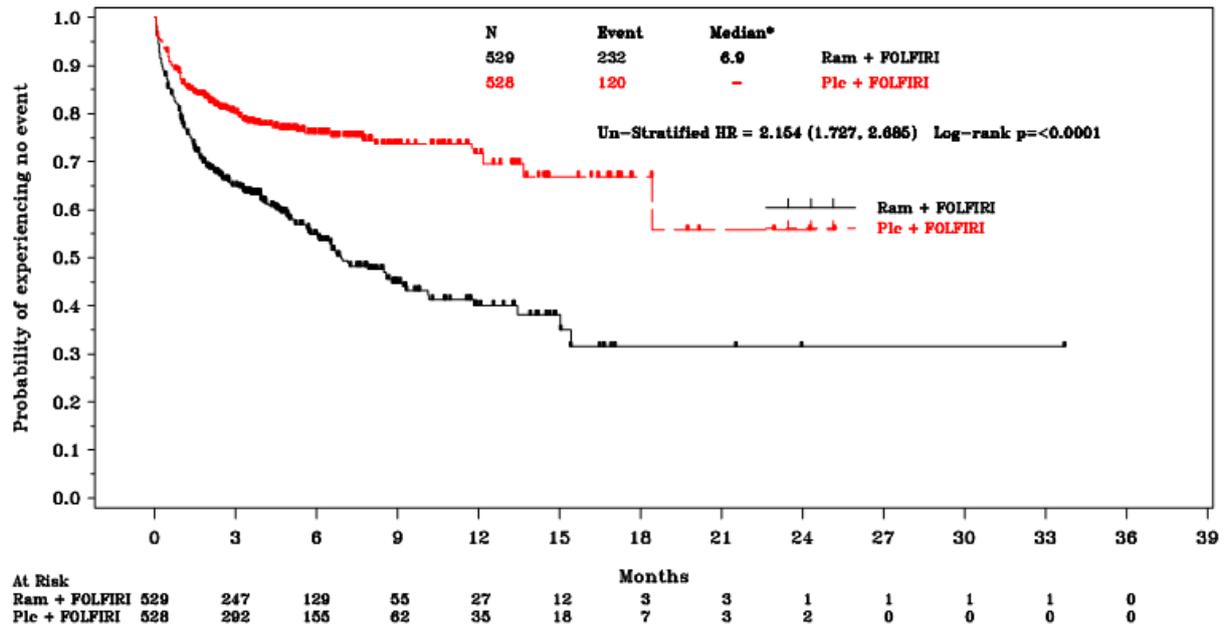


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT (Safety-Population)

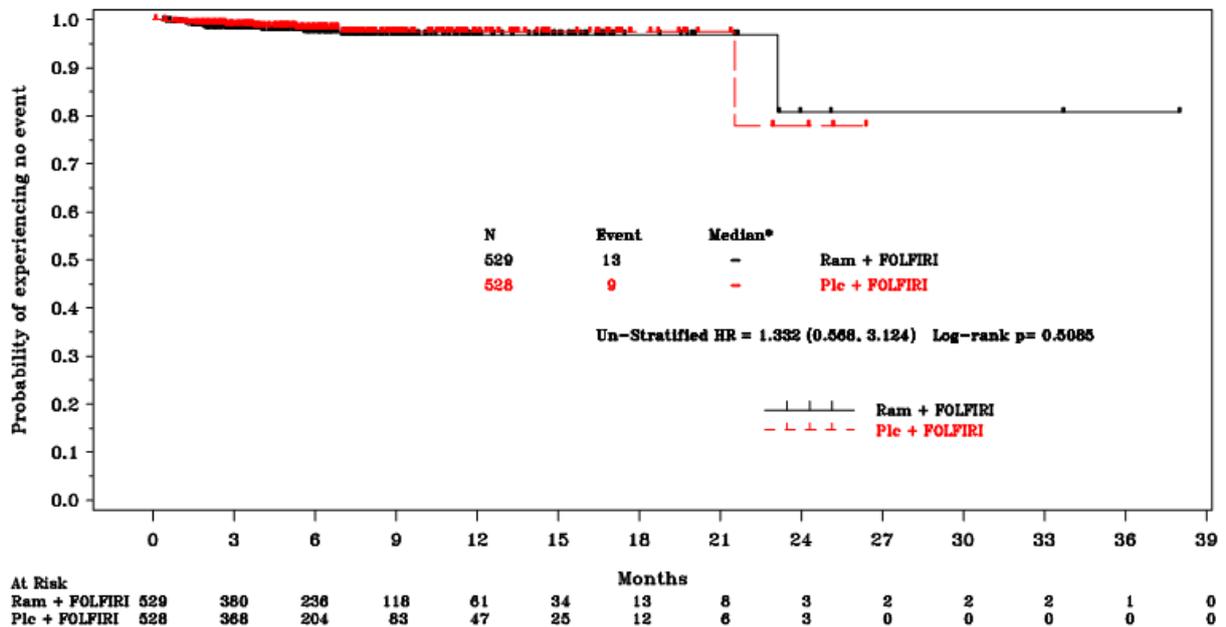


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Safety-Population)

Auch hinsichtlich gastrointestinaler Blutungen lag ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI vor ($p=0,0056$, siehe auch Abbildung 31). Die Raten an schweren Ereignissen (Grad ≥ 3) war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen (1,9% vs. 1,1%,

exakter Fisher-Test: $p > 0,05$). Auch hier wurde post hoc die Zeit bis zum Auftreten einer gastrointestinalen Blutungen vom Grad ≥ 3 untersucht, wobei kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde (HR [95%-KI]: 1,561 [0,565;4,310], siehe Abbildung 32). Schwere / schwerwiegende gastrointestinale Blutungen traten also nicht gehäuft auf. Aufgrund gastrointestinaler Blutungen mussten jeweils vier Patienten pro Behandlungsgruppe ihre Dosis anpassen oder die Behandlung (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI) beenden.

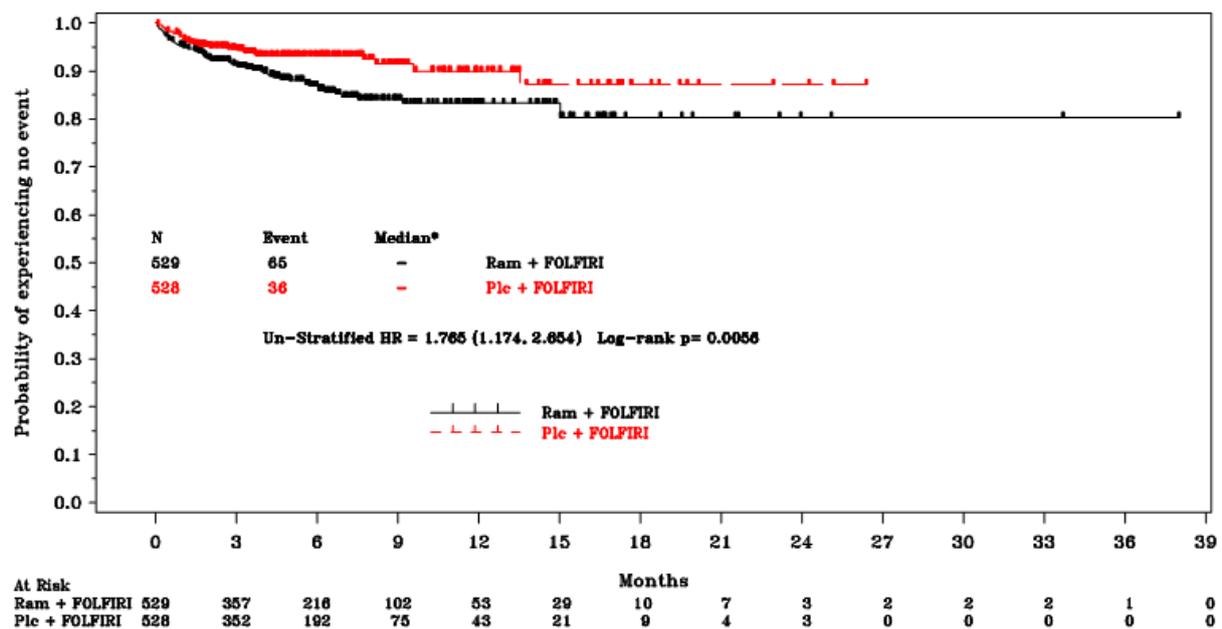


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen aus RCT (Safety-Population)

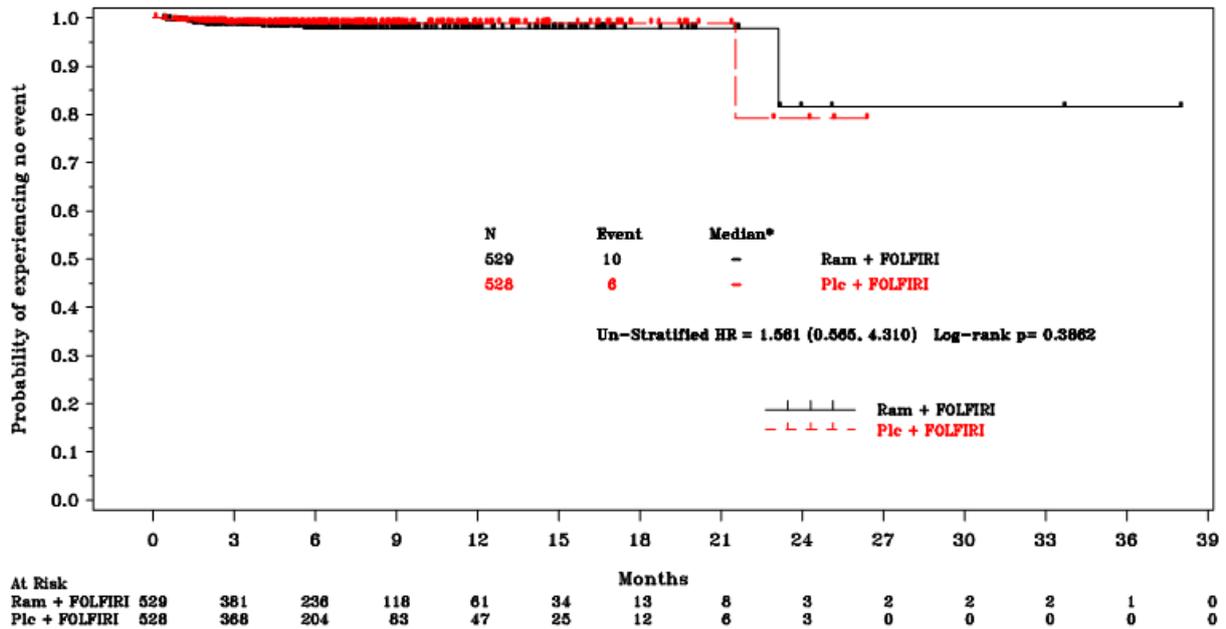


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT (Safety-Population)

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypertonie zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI ($p < 0,0001$). Das Auftreten einer Hypertonie vom Grad ≥ 3 war höher in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe (11,2% vs. 2,8% [8]). Ein Patient erlitt ein Ereignis vom Grad 4 in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe (hypertensive Krise), es wurde kein Ereignis vom Grad 5 in einem der beiden Behandlungsarme berichtet.

Aufgrund einer Hypertonie mussten 22 Patienten (4,2%) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm ihre Dosis anpassen oder die Behandlung (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI) beenden. Im Placebo+FOLFIRI-Arm betraf dies einen Patienten (0,2%). Ein Patient (0,2%) beendete die Ramucirumab-Behandlung aufgrund von Hypertonie.

Die Hypertonien wurden vorwiegend mit Blutdrucksenkern behandelt (90% in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe und 80% in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe).

In Abbildung 33 ist die Kaplan-Meier-Kurve sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs für die Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie dargestellt.

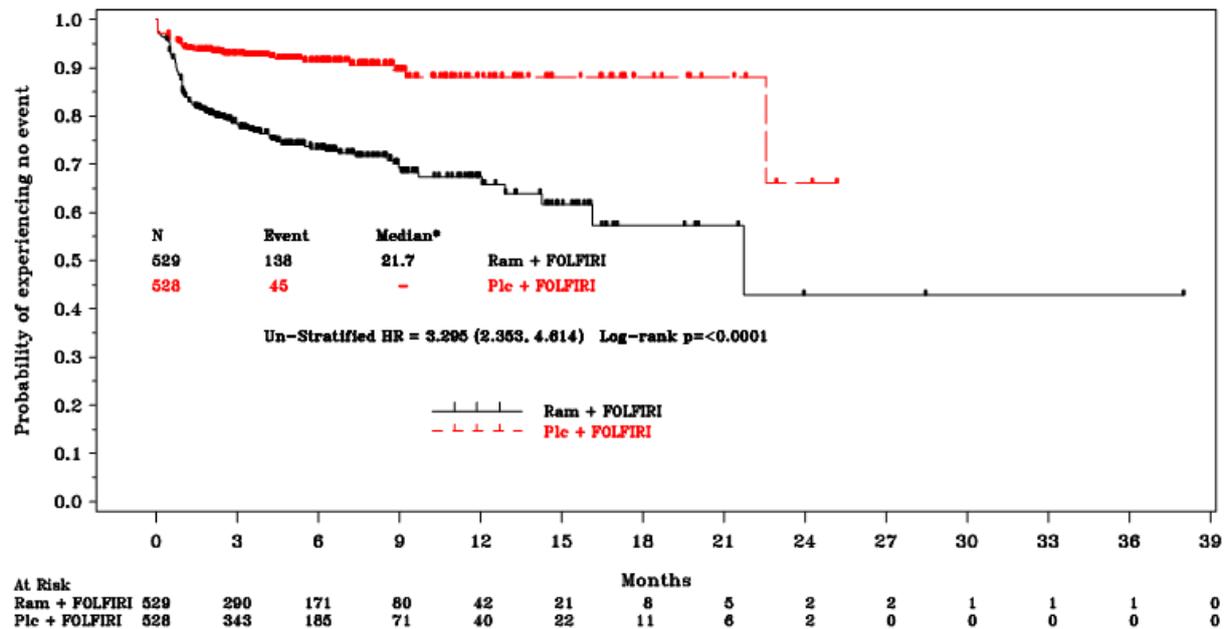


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie aus RCT (Safety-Population)

Hinsichtlich Infusionsreaktionen lag ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI vor ($p=0,0283$). Insgesamt traten wenig Infusionsreaktionen in beiden Behandlungsarmen auf (5,9% vs. 3,0%). Auch Ereignisse vom Grad 3 wurden selten und mit vergleichbarer Häufigkeit in den Behandlungsarmen berichtet (0,8% vs. 0,4%, exakter Fisher-Test: $p>0,05$). Es traten keine Infusionsreaktionen vom Grad 4 oder 5 in der Studie auf. Insgesamt kam es aufgrund von Infusionsreaktionen zu wenigen Dosismodifikationen oder Therapieabbrüchen (1,3% vs. 0,6% im Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Arm). In Abbildung 34 findet sich die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs.

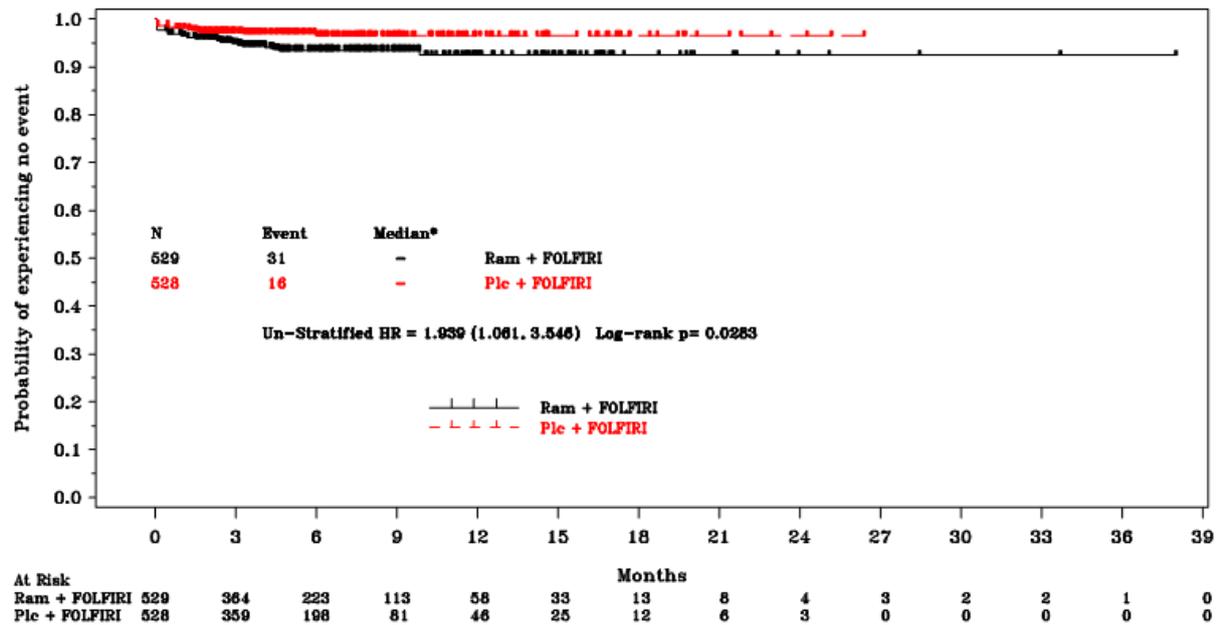


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Infusionsreaktionen aus RCT (Safety-Population)

Auch für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Proteinurie lag ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI vor ($p < 0,0001$). Das Auftreten von Grad ≥ 3 -Proteinurien war höher in der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlungsgruppe (3,0% vs. 0,2%, exakter Fisher-Test: $p < 0,05$). Ein nephrotisches Syndrom wurde für drei Patienten im Ramucirumab-FOLFIRI-Arm und für keinen Patienten im Placebo+FOLFIRI-Arm berichtet.

Aufgrund von Proteinurie änderten 19 Patienten (3,6%) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm ihre Dosis oder brachen die Therapie ab (Ramucirumab/Placebo oder FOLFIRI). Im Placebo+FOLFIRI-Arm betraf dies sechs Patienten (1,1%).

Die Proteinurie ist nach CTCAE-Definition Version 4.0 ein unerwünschtes Ereignis, das alleine durch Laborwerte bedingt ist. Die klinische Relevanz des Auftretens einer Proteinurie ist letztendlich sehr gering, wenn die Schwere der Grunderkrankung in Betracht gezogen wird.

In Abbildung 35 findet sich die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs.

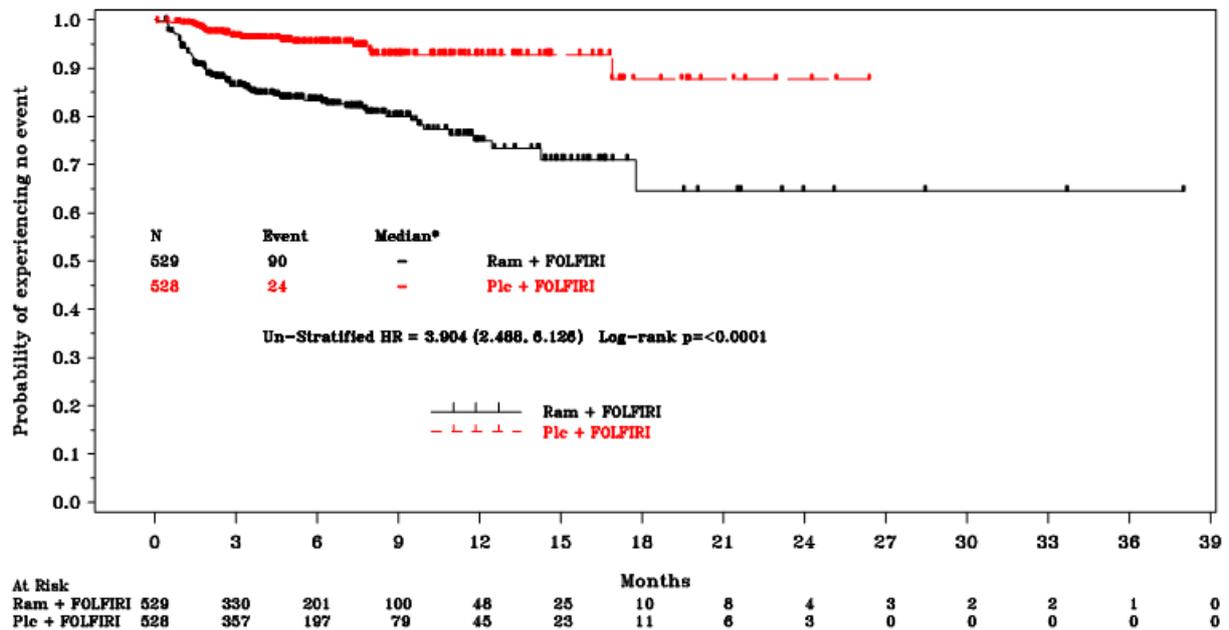


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT (Safety-Population)

Hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit zeigte sich, dass bei weißen Patienten im Vergleich zu asiatischen Patienten weniger höhergradige Proteinurien aufgetreten sind (siehe Tabelle 4-55). In Abbildung 36 ist die Kaplan-Meier-Kurve zur Proteinurie für weiße Patienten inklusive deskriptiver Maßzahlen und Ergebnissen des Gruppenvergleichs dargestellt.

Tabelle 4-55: Auftreten einer Proteinurie nach CTCAE-Grad bei weißen und asiatischen Patienten

Proteinurie	Weiße Patienten		Asiatische Patienten	
	Ramucirumab+ FOLFIRI N=400	Placebo+FOLFIRI N=402	Ramucirumab+ FOLFIRI N=110	Placebo+ FOLFIRI N=103
CTCAE- Grad	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jeder Grad	45 (11,3)	11 (2,7)	42 (38,2)	11 (10,7)
1	10 (2,5)	4 (1,0)	8 (7,3)	3 (2,9)
2	27 (6,8)	6 (1,5)	27 (24,5)	8 (7,8)
3	8 (2,0)	1 (0,2)	7 (6,4)	0 (0,0)
3 oder 4	8 (2,0)	1 (0,2)	7 (6,4)	0 (0,0)
3 bis 5	8 (2,0)	1 (0,2)	7 (6,4)	0 (0,0)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

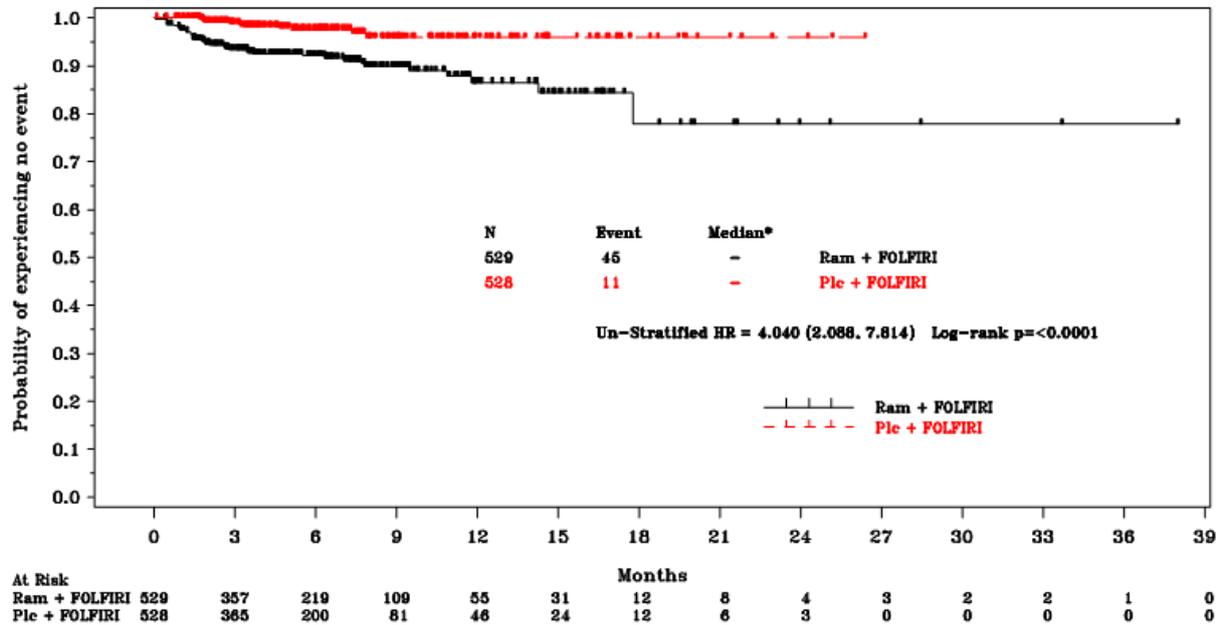


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie: weiße Patienten aus RCT (Safety-Population)

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten der anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurde kein Behandlungsunterschied festgestellt.

Darstellung der häufigsten unerwünschten Ereignisse in der RAISE (naive Raten)

Der Vollständigkeit halber wird im Folgenden zusätzlich eine Übersicht der häufig aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der RAISE Studie präsentiert (Tabelle 4-56), für die keine weiteren Analysen durchgeführt wurden und die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Tabelle 4-56: Häufige unerwünschte Ereignisse (Auftreten $\geq 10\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=529		Placebo+FOLFIRI N=528	
	n (%)		n (%)	
	jeglichen Grades	CTCAE-Grad ≥ 3	jeglichen Grades	CTCAE-Grad ≥ 3
Diarrhö	316 (59,7)	57 (10,8)	271 (51,3)	51 (9,7)
Übelkeit	262 (49,5)	13 (2,5)	271 (51,3)	14 (2,7)
Fatigue	247 (46,7)	42 (7,9)	219 (41,5)	27 (5,1)
Appetitlosigkeit	198 (37,4)	13 (2,5)	144 (27,3)	10 (1,9)
Neutropenie	188 (35,5)	115 (21,7)	131 (24,8)	59 (11,2)

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI N=529		Placebo+FOLFIRI N=528	
	n (%)		n (%)	
	jeglichen Grades	CTCAE-Grad ≥ 3	jeglichen Grades	CTCAE-Grad ≥ 3
Nasenbluten	177 (33,5)	0 (0,0)	79 (15,0)	0 (0,0)
Stomatitis	163 (30,8)	20 (3,8)	110 (20,8)	12 (2,3)
Alopezie	155 (29,3)	0 (0,0)	165 (31,3)	0 (0,0)
Erbrechen	154 (29,1)	15 (2,8)	144 (27,3)	13 (2,5)
Verstopfung	151 (28,5)	5 (0,9)	120 (22,7)	8 (1,5)
Verringerte Neutrophilenzahl	137 (25,9)	92 (17,4)	115 (21,8)	64 (12,1)
Hypertonie	136 (25,7)	57 (10,8)	45 (8,5)	15 (2,8)
Abdominaler Schmerz	118 (22,3)	16 (3,0)	112 (21,2)	18 (3,4)
Peripheres Ödem	108 (20,4)	1 (0,2)	48 (9,1)	0 (0,0)
Mukosale Entzündung	92 (17,4)	14 (2,6)	52 (9,8)	9 (1,7)
Proteinurie	89 (16,8)	15 (2,8)	24 (4,5)	1 (0,2)
Anämie	84 (15,9)	8 (1,5)	109 (20,6)	18 (3,4)
Fieber	80 (15,1)	2 (0,4)	56 (10,6)	1 (0,2)
Kopfschmerz	78 (14,7)	3 (0,6)	41 (7,8)	0 (0,0)
Verringerte Thrombozytenzahl	78 (14,7)	10 (1,9)	35 (6,6)	2 (0,4)
Asthenie	77 (14,6)	20 (3,8)	63 (11,9)	14 (2,7)
Thrombozytopenie	77 (14,6)	7 (1,3)	39 (7,4)	2 (0,4)
Gewichtsabnahme	69 (13,0)	2 (0,4)	40 (7,6)	0 (0,0)
Hand-Fuß-Syndrom	68 (12,9)	6 (1,1)	29 (5,5)	2 (0,4)
Husten	66 (12,5)	0 (0,0)	42 (8,0)	2 (0,4)
Dyspnoe	53 (10,0)	4 (0,8)	48 (9,1)	6 (1,1)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Zur Eignung der Studie für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1.

Nebenwirkungen sind insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen [49] und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Eine Erfassung von therapiebedingten Nebenwirkungen findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung üblicherweise regelhaft statt.

Mit Ausnahme von Blutungen / Hämorrhagien ($p=0,1282$) zeigte sich in der Subgruppenanalyse bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt kein Hinweis oder Beleg auf eine Effektmodifikation für die einzelnen Operationalisierungen von unerwünschten Ereignissen.

Für die deutsche Subgruppe fand sich kein Unterschied der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen, während dieser für die sonstige Studienpopulation besteht. Da dieser negative Einfluss für die deutsche Subgruppe nicht gezeigt werden konnte, ist die Übertragbarkeit für die hier in Diskussion stehende deutsche Versorgungsrealität fraglich.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Studienbericht der RAISE waren die folgenden Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben präspezifiziert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geografische Region (Europa vs. Nordamerika vs. andere)¹⁵
- Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate)¹⁵
- KRAS-Status (Mutant vs. Wildtyp)¹⁵
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. asiatisch vs. sonstige)¹⁶
- ECOG-PS (0 vs. ≥1)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (1 vs. 2 vs. ≥3)
- Ausschließlich Lebermetastasen (ja vs. nein)
- Lokalisation des Primärtumors (Kolon vs. Rektum)
- CEA (<200 µg/L vs. ≥200 µg/L)
- Charakteristika der Bevacizumab-Vorbehandlung:
 - Zeit von erster bis letzter Bevacizumab-Dosis (<3 Monate vs. ≥3 Monate)¹⁶
 - Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression (<3 Monate vs. ≥3 Monate)
 - Zeit von letzter Bevacizumab-Dosis bis zur Progression (≤3 Monate vs. >3 Monate)¹⁶
 - Kombination der drei vorgenannten Faktoren (alle 3 Faktoren treffen zu vs. <3 Faktoren treffen zu)¹⁶

Der Trennpunkt für den Faktor Alter wurde analog zu der in der Studie geplanten Klassifizierung für Alter gewählt. Dies entspricht der von der EMA in ihrer „Guidance on Studies in Support of special populations: Geriatrics“ genannten Grenze für geriatrische Patienten: 65 Jahre und älter [66]. Auch in Deutschland wird die Altersgruppe 65+ vom

¹⁵ Stratifizierungsfaktor

¹⁶ Wird im Folgenden nicht präsentiert

Statistischen Bundesamt zu Erhebungen für die ältere Bevölkerung gewählt [67]. Es erscheint daher sinnvoll, diese beiden Altersgruppen (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) als Subgruppen zu betrachten.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Erkrankung war nicht sinnvoll, da die betrachteten Patienten bereits im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krebserkrankung behandelt werden und somit nur diese Subgruppe betrachtet wird.

Die Studie wurde nach geografischer Region stratifiziert randomisiert, um jeglichen potentiellen Einfluss lokaler Behandlungsstandards oder der Verwendung unterschiedlicher Therapien nach Krankheitsprogression auf die Ergebnisse abzuschwächen. In den einzelnen Ländern wurden zum Teil sehr geringe Patientenzahlen beobachtet (siehe Tabelle 4-57), weshalb eine Analyse auf Länderebene nicht sinnvoll erscheint. Aus diesen Gründen werden mit Ausnahme für Deutschland keine getrennten Analysen für einzelne Länder oder Zentren durchgeführt. Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland besser beurteilen zu können, wurde post hoc die Subgruppenauswertung Deutschland vs. Rest der Welt durchgeführt.

Die Randomisierung erfolgte zudem stratifiziert nach KRAS-Status und Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate), um eine Gleichverteilung der KRAS-mutierten Patienten und der Ausgeglichenheit der Post-Progressionstherapie hinsichtlich anti-EGFR-Therapien sicherzustellen. Patienten mit einer Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Chemotherapie von weniger als sechs Monaten zeigten eine schlechtere Prognose als Patienten mit einer längeren Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie [59], weshalb dieser Faktor als prognostisch wichtig erachtet wird.

Bei der Analyse wurde, wie im Analyseplan vorgesehen, einerseits die Stratifizierung gemäß Dokumentation im eCRF und als Sensitivitätsanalyse die Stratifizierung gemäß Dokumentation im IVRS berücksichtigt.

Weitere Subgruppen beruhen auf zu Studienbeginn erhobenen Patientencharakteristika, die als prognostische Faktoren in Frage kommen könnten. Die Trennpunkte der Subgruppen folgen der Einteilung im Studienbericht.

Im Dossier werden die folgenden Subgruppen aus dem Studienbericht nicht berücksichtigt:

- Die Subgruppe ethnische Zugehörigkeit wurde im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt, da hier keine Relevanz für den deutschen Versorgungskontext gesehen wird.
- Da die Subgruppe „Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression (<3 Monate vs. ≥3 Monate)“ die medizinisch wichtigste Information zur Gesamtdauer einer Bevacizumab-Vortherapie enthält und sich weiterhin eine gleichmäßige Verteilung zwischen beiden Studienarmen sowie eine ausgeprägte Korrelation der

erstgenannten Subgruppe mit den anderen Subgruppen zur Analyse der Therapiedauer mit Bevacizumab fand, wird nur die erstgenannte Subgruppe im Weiteren dargestellt. Es sind keine prinzipiell anderen Ergebnisse in den weiteren Subgruppen zur Bevacizumab-Vortherapie zu erwarten.

Tabelle 4-57: Randomisierte Patienten pro Land

Land	Region	randomisierte Patienten pro Land	
		Ramucirumab+FOLFIRI	Placebo+FOLFIRI
Belgien	Europa	30	22
Dänemark	Europa	3	8
Deutschland	Europa	19	25
Finnland	Europa	9	3
Frankreich	Europa	12	15
Griechenland	Europa	8	8
Italien	Europa	17	20
Niederlande	Europa	9	5
Österreich	Europa	6	12
Portugal	Europa	2	2
Rumänien	Europa	19	14
Spanien	Europa	51	60
Schweden	Europa	10	4
Tschechische Republik	Europa	40	37
Puerto Rico	Nordamerika	2	1
USA	Nordamerika	141	142
Argentinien	Andere	7	11
Australien	Andere	16	19
Brasilien	Andere	2	3
Indien	Andere	1	2
Israel	Andere	7	7
Japan	Andere	74	62
Korea	Andere	22	25
Taiwan	Andere	5	6
Ungarn ^a	Andere	24	23

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan
a: Ungarn wurde bei der Rekrutierung versehentlich nicht auf die Liste der europäischen Länder gesetzt und dadurch zu „andere Regionen“ zugeordnet

Tabelle 4-58: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (1)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest ^a											
	Geschlecht	Alter	Region	Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie	KRAS-Status	ECOG-PS	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Lebermetastasen	Lokalisation Primärtumor	CEA	Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression	Deutschland vs. Rest der Welt
Gesamtüberleben	0,0488*	0,9521	0,7227	0,9434	0,5047	0,6584	0,7783	0,5196	0,8684	0,7974	0,4307	0,5066
Progressionsfreies Überleben	0,3525	0,6965	0,7507	0,1142 ⁺	0,5264	0,8438	0,5375	0,8595	0,9324	0,4676	0,3383	0,4439
Objektive Ansprechrate	0,740	0,157 ⁺	nb	0,556	0,227	0,764	0,539	0,715	0,634	0,299	nb	0,120 ⁺
Krankheitskontrollrate	0,527	0,051 ⁺	nb	0,006*	0,337	0,402	0,787	0,344	0,096 ⁺	0,596	nb	0,652
Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)												
Globaler Gesundheitsstatus	0,1623 ⁺	0,8768	0,1241 ⁺	0,5693	0,7736	0,7297	0,3936	0,5294	0,9428	0,6414	0,2191	0,1663 ⁺
Körperliche Funktion	0,1247 ⁺	0,6153	0,5903	0,7138	0,1116 ⁺	0,8899	0,1695 ⁺	0,7140	0,8314	0,8537	0,6947	0,2121
Rollenfunktion	0,0129*	0,5858	0,3189	0,7140	0,9821	0,8109	0,3715	0,0743 ⁺	0,7546	0,8561	0,8507	0,9399
Emotionale Funktion	0,1857 ⁺	0,1728 ⁺	0,5116	0,0251*	0,7037	0,6516	0,1523 ⁺	0,1265 ⁺	0,2258	0,2911	0,5523	0,4091
Kognitive Funktion	0,1371 ⁺	0,1403 ⁺	0,9073	0,6101	0,3293	0,8855	0,0513 ⁺	0,8586	0,1324 ⁺	0,3661	0,3810	0,3620
Soziale Funktion	0,3664	0,0728 ⁺	0,1001 ⁺	0,2598	0,4381	0,8389	0,6432	0,8869	0,1556 ⁺	0,6735	0,8155	0,3608
CEA: Carzinoembryonales Antigen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; nb: nicht berichtet; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30												
a: p-Wert für Interaktion aus einem Cox-Modell (bzw. logistischen Modell für objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate) mit den Einflussfaktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe												
+: Hinweis auf eine Effektmodifikation (p<0,2); *: Beleg für eine Effektmodifikation (p<0,05)												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (2)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest ^a											
	Geschlecht	Alter	Region	Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie	KRAS-Status	ECOG-PS	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Lebermetastasen	Lokalisation Primärtumor	CEA	Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression	Deutschland vs. Rest der Welt
Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30, Skalen zur Symptomatik)												
Appetitverlust	<0,0001*	0,0081*	0,8860	0,8985	0,7452	0,3640	0,7422	0,7777	0,0783 ⁺	0,3637	0,4423	0,9960
Diarrhö	0,5054	0,7949	0,2648	0,4834	0,7438	0,7889	0,1487 ⁺	0,5875	0,2678	0,1374 ⁺	0,0098*	0,0494*
Dyspnoe	0,1874 ⁺	0,7116	0,4569	0,3854	0,7040	0,8566	0,0825 ⁺	0,7189	0,3167	0,4464	0,4620	0,8224
Schlaflosigkeit	0,3127	0,2488	0,2441	0,9012	0,1832 ⁺	0,4886	0,5510	0,5441	0,1642 ⁺	0,3017	0,3715	0,0862 ⁺
Übelkeit und Erbrechen	0,6271	0,1434 ⁺	0,3386	0,7148	0,7346	0,0354*	0,6830	0,5798	0,4352	0,5734	0,5905	0,3614
Schmerzen	0,8972	0,5135	0,8302	0,0992 ⁺	0,3116	0,7904	0,5733	0,2710	0,4180	0,5543	0,9203	0,9846
Verstopfung	0,0080*	0,1934 ⁺	0,9440	0,8913	0,3113	0,8761	0,3003	0,1895 ⁺	0,7145	0,5334	0,3635	0,2837
Fatigue	0,6234	0,5112	0,0117*	0,6964	0,9074	0,4918	0,2961	0,9900	0,5921	0,4591	0,5571	0,5236
CEA: Carzinoembryonales Antigen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma;												
a: p-Wert für Interaktion aus einem Cox-Modell mit den Einflussfaktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe												
+: Hinweis auf eine Effektmodifikation (p<0,2); *: Beleg für eine Effektmodifikation (p<0,05)												

Tabelle 4-60: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (3)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest ^a											
	Geschlecht	Alter	Region	Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie	KRAS-Status	ECOG-PS	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Lebermetastasen	Lokalisation Primärtumor	CEA	Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression	Deutschland vs. Rest der Welt
UE	0,4111	0, 8781	0,9525	0,2954	0,9626	0,8003	0,1056 ⁺	0,0415*	0,9175	0,3217	0,5493	0,9697
SUE	0,1334 ⁺	0,7396	0,7232	0,5840	0,9497	0,5979	0,2384	0,3724	0,4412	0,8628	0,8514	0,3991
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	0,6975	0,7432	0,7632	0,8265	0,8267	0,0517 ⁺	0,5890	0,0903 ⁺	0,6555	0,7079	0,0521 ⁺	0,8319
Therapieabbruch aufgrund eines UE	0,6352	0,6680	0,2441	0,7767	0,9013	0,9379	0,6502	0,4376	0,9039	0,8773	0,1425 ⁺	0,3240
UE von speziellem Interesse ^b												
Arterielle Thromboembolien	0,6399	0,1919 ⁺	0,9423	0,5328	0,8050	0,7724	0,8691	0,9326	0,9842	0,9919	0,9889	0,9889
Venöse Thromboembolien	0,6142	0,2070	0,8202	0,4233	0,7483	0,6020	0,8548	0,2855	0,9676	0,4296	0,1816 ⁺	0,9999
Blutungen / Hämorrhagien	0,8604	0,9917	0,3922	0,6869	0,8613	0,2892	0,0242*	0,1736 ⁺	0,7080	0,6319	0,8993	0,1282 ⁺
Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen	0,3823	0,0951 ⁺	0,8729	0,2180	0,6851	0,2222	0,1739 ⁺	0,1067 ⁺	0,7420	0,5812	0,3665	0,3276
Hypertonie	0,0122*	0,8480	0,2715	0,5792	0,3146	0,9257	0,7963	0,9955	0,0282*	0,3209	0,7651	0,9802
Infusionsreaktion	0,4188	0,2881	0,2232	0,2867	0,0117*	0,8222	0,8842	0,9898	0,9917	0,7889	0,6061	0,9848
Proteinurie	0,4454	0,8002	0,0585 ⁺	0,5216	0,4396	0,4733	0,2130	0,2399	0,1451 ⁺	0,0366*	0,9773	0,9781
Leberschädigung/-versagen	0,0630 ⁺	0,7173	0,9544	0,1732 ⁺	0,9435	0,6155	0,1696 ⁺	0,5261	0,1540 ⁺	0,9479	0,4137	0,9791

CEA: Carzinoembryonales Antigen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

a: p-Wert für Interaktion aus einem Cox-Modell mit den Einflussfaktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe

b: Für die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine Subgruppenanalysen durchgeführt: Herzinsuffizienz, Gastrointestinale Perforation, Wundheilungsstörung, Fisteln, RPLS (reversibles posterior Leukoencephalopathie-Syndrom)

+: Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p < 0,2$); *: Beleg für eine Effektmodifikation ($p < 0,05$)

Es wurden also für 30 (Unter-) Endpunkte jeweils zwölf Subgruppenanalysen durchgeführt - mit Ausnahme der objektiven Ansprechrates und der Krankheitskontrollrate: hier wurden jeweils zehn Subgruppenanalysen durchgeführt. Unter der Annahme, dass keine Subgruppeneffekte vorliegen, wären daher zufallsbedingt 71-72 Hinweise ($p < 0,2$) und davon 17-18 Belege ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation zu erwarten. Bei den vorliegenden Subgruppenanalysen zeigten sich insgesamt 54 Hinweise und 17 Belege für eine Effektmodifikation. Die Anzahl der beobachteten Effektmodifikationen liegt somit genau im Bereich des erwarteten Ergebnisses.

Weiterhin ist zur Einordnung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu beachten, dass eine Korrelation zwischen manchen Endpunkten (Ansprechrates, Krankheitskontrollrate) oder Analysen zur Symptomatik im Rahmen der Lebensqualität und den berichteten unerwünschten Ereignissen besteht. Außerdem bestehen zum Teil Überlappungen in verschiedenen Subgruppenkategorien (z.B. Patienten mit ausschließlich Lebermetasen und Patienten mit nur einer Metastase).

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben - RCT

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
Geschlecht					
männlich	209/289	13,80 [12,58;15,38]	229/326	12,42 [11,53;13,86]	0,95 [0,78;1,14], 0,5696
weiblich	163/247	12,71 [11,56;15,11]	168/210	10,74 [9,10;11,70]	0,74 [0,59;0,91], 0,0049

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

Beim Gesamtüberleben lag ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,0488$) vor.

Die separate Betrachtung der Subgruppen zeigte konsistent einen zumindest numerischen Vorteil für Ramucirumab+FOLFIRI in beiden Subgruppen und bestätigt somit das Gesamtergebnis. Es liegt also eine rein quantitative Interaktion vor.

Für Frauen lag ein signifikant verbessertes Überleben mit einem HR [95%-KI] von 0,74 [0,59;0,91] vor. Der Punktschätzer für die Subgruppe der Männer zeigt in die gleiche Richtung, ist jedoch nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,95 [0,78;1,14]). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven inklusive deskriptiver Maßzahlen und Ergebnissen des Gruppenvergleichs finden sich in Abbildung 37 und Abbildung 38.

Tabelle 4-62: Verteilung einer Post-Discontinuation-Therapie im Anschluss an die Studientherapie nach Geschlecht und Studienarm

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI (%)	Placebo+FOLFIRI (%)
Geschlecht		
männlich	53,9	60,8
weiblich	46,1	39,2

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan

Wie sich aus Tabelle 4-62 ergibt, findet sich eine unterschiedliche Verteilung der PDT (Post-Discontinuation-Therapy) im Vergleich der Studienarme in Bezug auf das Geschlecht. 46,1% der Frauen erhielten im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm eine PDT, somit 6,9% mehr als im Placebo+FOLFIRI-Arm mit 39,2%. Während 53,9% der Männer im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm eine PDT erhielten, war dies bei 60,8% der Männer im Placebo+FOLFIRI-Arm der Fall. Trotz des im multivariaten Test nicht festgestellten

Einfluss der PDT auf das Studienergebnis in Hinblick auf das Gesamtüberleben, erklärt dieser Unterschied der Raten der PDT teilweise, warum der unter Ramucirumab+FOLFIRI beobachtete Vorteil für Männer relativ geringer ausfällt, als dies für Frauen der Fall ist.

In einer systematischen Bewertung von RCTs bei Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom wurde das Geschlecht nicht als prognostischer Faktor identifiziert [68-70]. Insbesondere wurde auch in der RAISE Studie das Geschlecht nicht als prognostischer Faktor in der in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellten multivariaten Analyse zum Einfluss prognostischer Faktoren auf das Gesamtüberleben identifiziert, was mit den historischen Daten konsistent ist. Zudem zeigte sich kein Geschlechterunterschied in der Analyse des PFS (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2). Daher kann davon ausgegangen werden, dass Ramucirumab einen ähnlichen Behandlungseffekt bei Männern und Frauen aufweist. Der Zusatznutzen wird daher für die Gesamtpopulation abgeleitet.

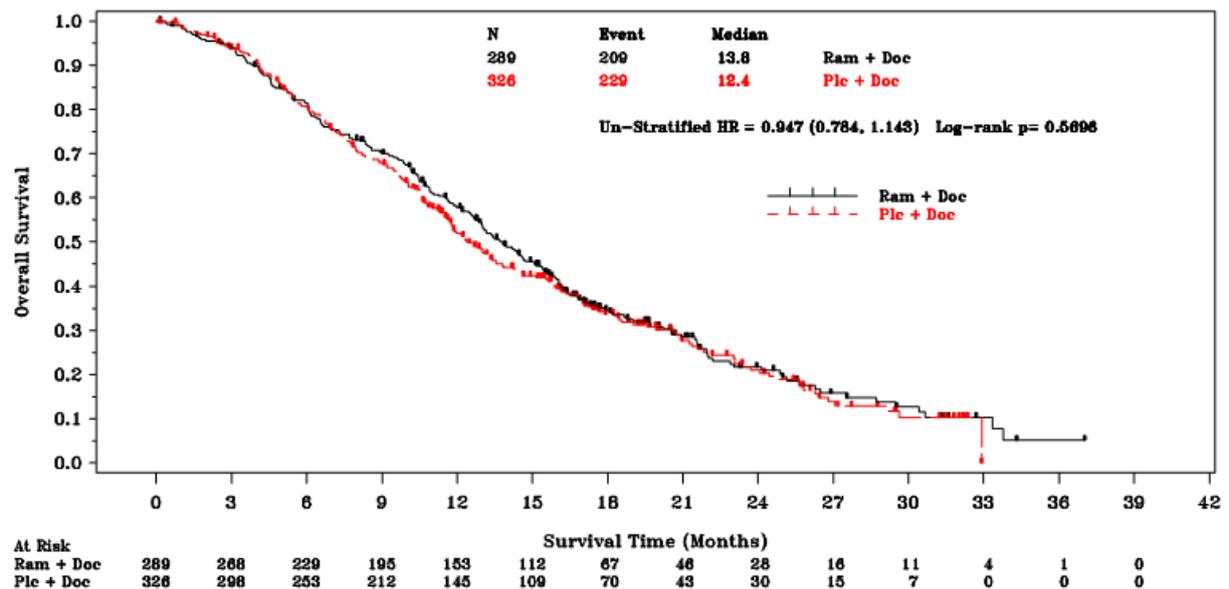


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population)

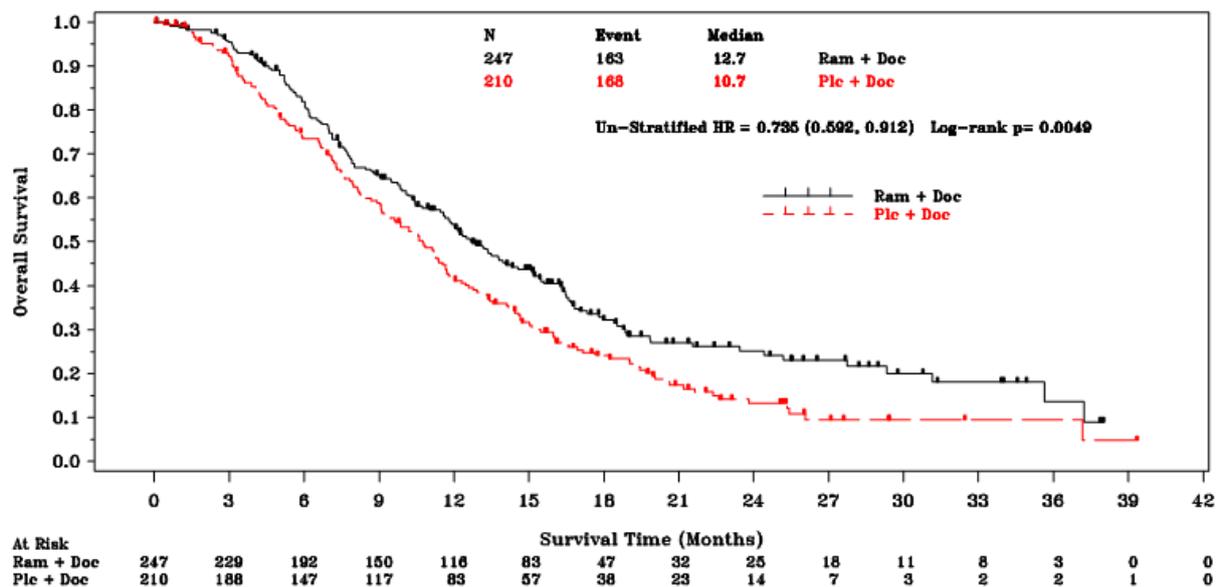


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)

Im Folgenden wird der Forest-Plot der Subgruppenanalysen des Gesamtüberlebens in der RAISE Studie dargestellt (siehe Abbildung 39). Insgesamt ist die Variabilität des Behandlungseffektes über die Subgruppen für eine Studie dieser Größe und mit 33 analysierten Subgruppen in dem zu erwartenden Rahmen [71]. Die Subgruppenauswertungen für das Gesamtüberleben zeigen ein homogenes Bild (siehe Abbildung 39).

Das einzige $HR > 1$ (HR 95%-KI: 1,023 [0,675;1,550]) für die Subgruppe Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression < 3 Monate betrifft eine vergleichsweise kleine Subgruppe mit 55 bzw. 60 Patienten im Ramucirumab+FOLFIRI bzw. Placebo+FOLFIRI-Arm. Die anderen Subgruppenanalysen zur Bevacizumab-Vortherapie (Zeit von erster bis letzter Bevacizumab-Dosis < 3 Monate vs. ≥ 3 Monate, Zeit von letzter Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ≤ 3 Monate vs. > 3 Monate, Kombination der drei vorgenannten Kriterien (alle 3 Kriterien treffen zu vs. < 3 Kriterien treffen zu)) zeigen jeweils einen eindeutigen Vorteil für Ramucirumab+FOLFIRI mit HR 0,720 bis 0,881 auf.

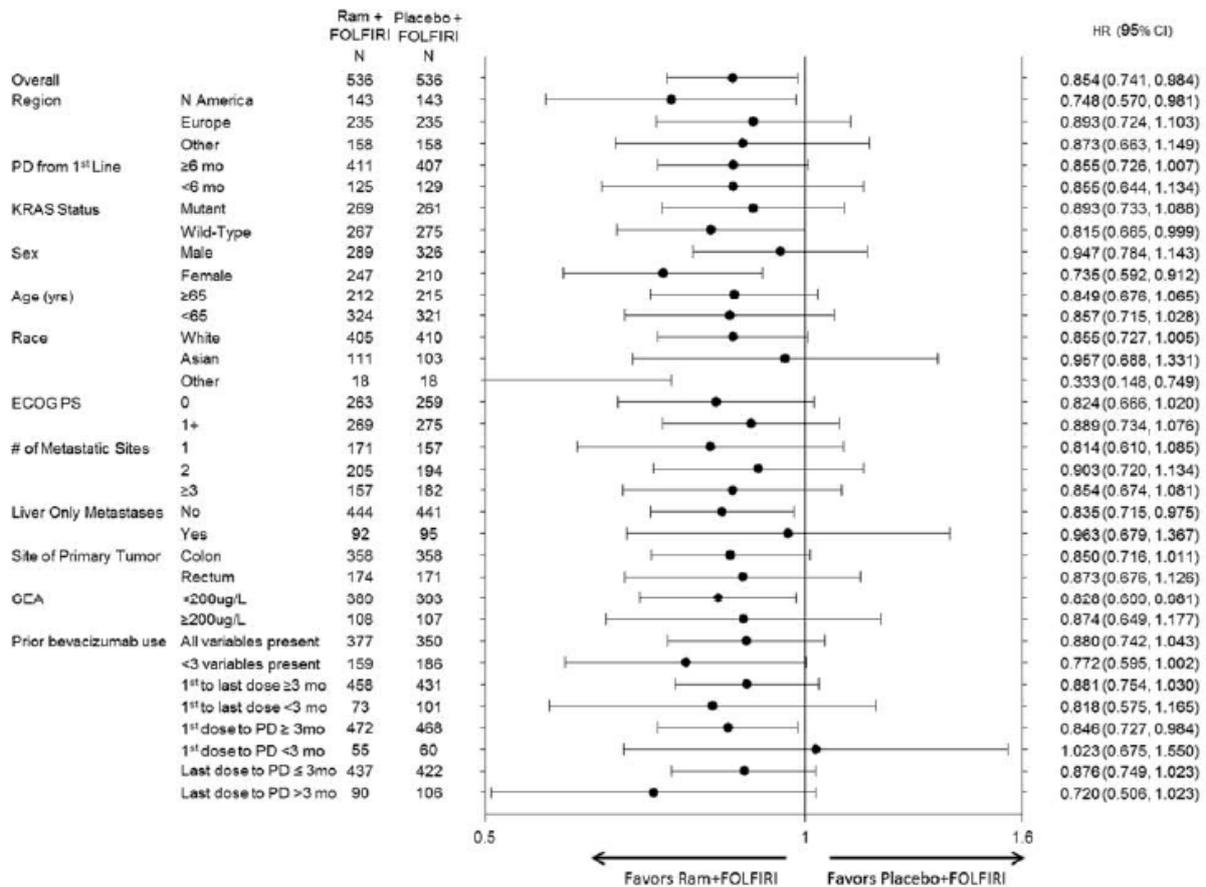


Abbildung 39: Forest-Plot der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (unstratifiziert) aus RCT (ITT-Population)

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben - RCT

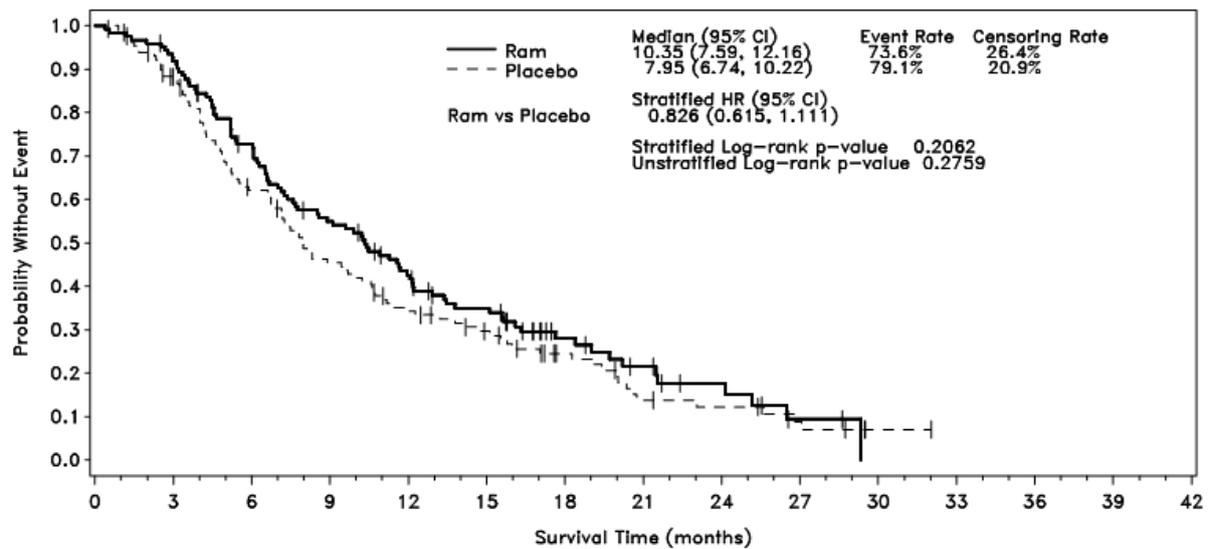
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien- Therapie					
<6 Monate	365/411	5,82 [5,55;6,74]	377/407	5,45 [4,47;5,62]	0,83 [0,72;0,96], 0,0131
≥6 Monate	111/125	5,22 [4,01;6,21]	117/129	2,86 [2,66;4,14]	0,68 [0,52;0,89], 0,0042

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

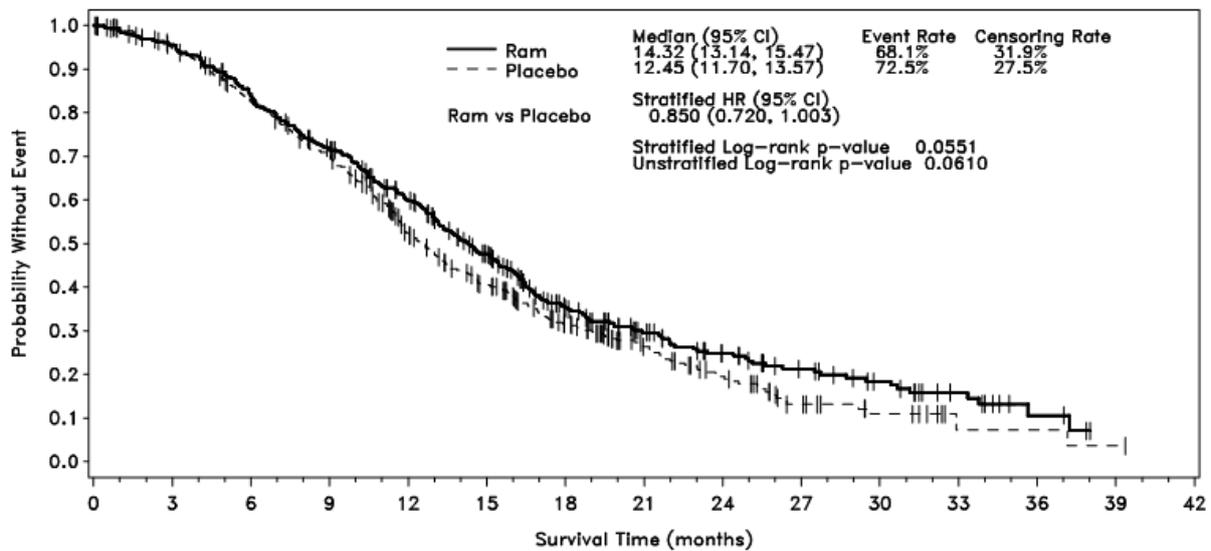
Beim progressionsfreien Überleben zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (p=0,1142).

Für beide Subgruppen lag analog zur Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+FOLFIRI und somit nur eine quantitative Interaktion vor (HR [95%-KI]: <6 Monate 0,83 [0,72;0,96], ≥6 Monate 0,68 [0,52;0,89]). Der Zusatznutzen wird daher für die Gesamtpopulation abgeleitet.



Patients at Risk															
Ram	125	112	86	64	47	35	18	12	7	2	0	0	0	0	0
Placebo	129	109	75	54	39	30	19	10	8	5	1	0	0	0	0

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monate (ITT-Population)



Patients at Risk															
Ram	411	385	335	281	222	160	96	66	46	32	22	12	4	0	0
Placebo	407	377	325	275	189	136	89	56	36	17	9	2	2	1	0

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ≥6 Monate (ITT-Population)

Auch für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein homogenes Bild über die analysierten Subgruppen (siehe Abbildung 42). Alle Effektschätzer zeigen in die gleiche Richtung (HR<1).

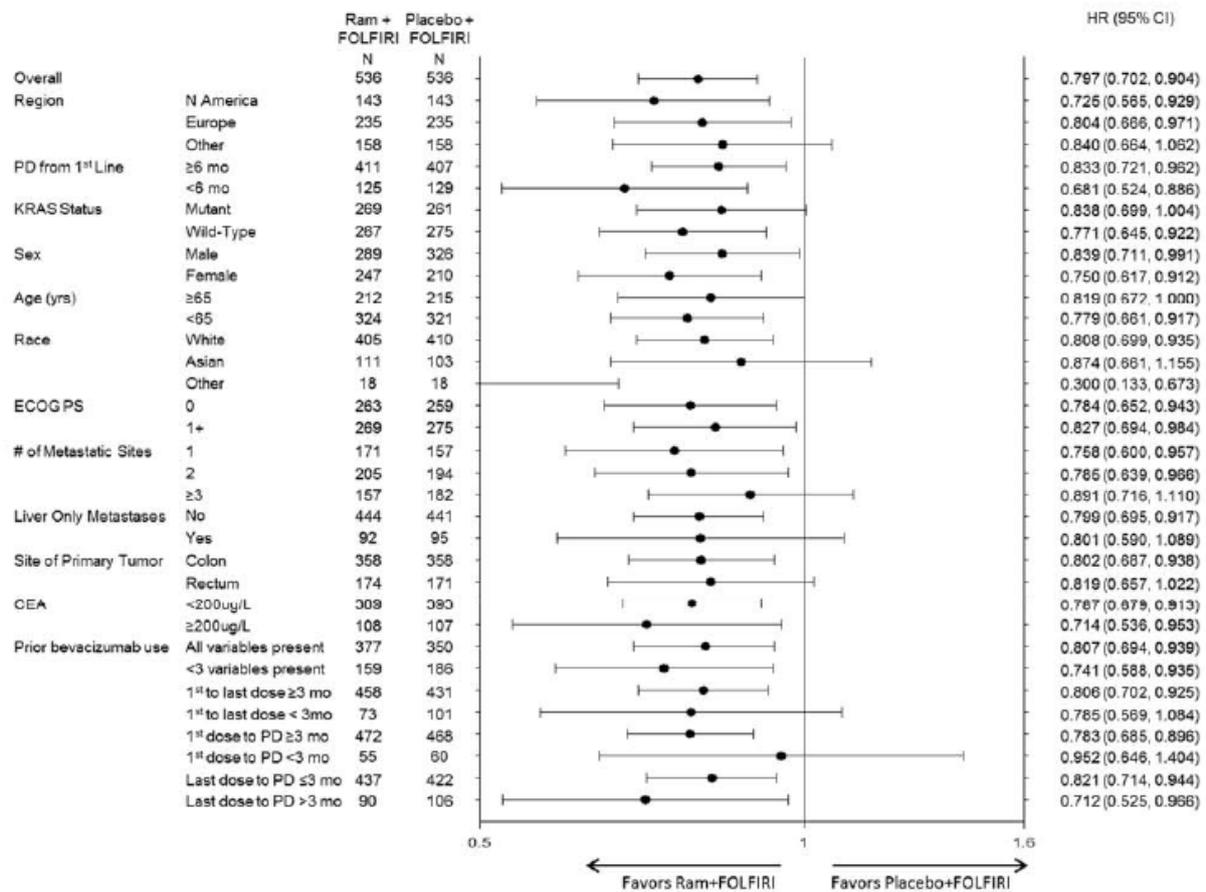


Abbildung 42: Forest-Plot der Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben (unstratifiziert) aus RCT (ITT-Population)

4.3.1.3.2.3 Tumorbewertung - RCT

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt ^a (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	ARR [95%-KI], p-Wert
Alter							
<65 Jahre	324	46 (14,2)	321	35 (10,9)	1,35 [0,85;2,16], 0,2080	1,30 [0,86;1,97], 0,2088	0,03 [-0,02;0,08], 0,2060
≥65 Jahre	212	26 (12,3)	215	32 (14,9)	0,80 [0,46;1,39], 0,4302	0,82 [0,51;1,33], 0,4307	-0,03 [-0,09;0,04], 0,4290
Deutschland	19	4 (21,1)	25	1 (4,0)	6,40 [0,65;62,84], 0,1112	5,26 [0,64;43,35], 0,1227	0,17 [-0,03;0,37], 0,0926
Rest der Welt	517	68 (13,2)	511	66 (12,9)	1,02 [0,71;1,47], 0,9102	1,02 [0,74;1,40], 0,9102	0,00 [-0,04;0,04], 0,9102
ARR: absolute Risikoreduktion; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ansprechen; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko							
a: nicht-adjustiert							

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+ FOLFIRI		Behandlungseffekt ^a (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
Alter							
<65 Jahre	324	248 (76,5)	321	215 (67,0)	1,61 [1,14;2,28], 0,0072	1,14 [1,04;1,26], 0,0074	0,10 [0,03;0,16], 0,0067
≥65 Jahre	212	149 (70,3)	215	154 (71,6)	0,94 [0,62;1,42], 0,7595	0,98 [0,87;1,11], 0,7596	-0,01 [-0,10;0,07], 0,7595
Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie							
<6 Monate	125	91 (72,8)	129	68 (52,7)	2,40 [1,42;4,05], 0,0011	1,38 [1,14;1,68], 0,0012	0,20 [0,08;0,32], 0,0007
≥6 Monate	411	306 (74,5)	407	301 (74,0)	1,03 [0,75;1,40], 0,8710	1,01 [0,93;1,09], 0,8710	0,00 [-0,05;0,06], 0,8710
Lokalisation Primärtumor							
Kolon	358	256 (71,5)	358	248 (69,3)	1,11 [0,81;1,53], 0,5126	1,03 [0,94;1,14], 0,5127	0,02 [-0,04;0,09], 0,5124
Rektum	174	139 (79,9)	171	117 (68,4)	1,83 [1,12;3,00], 0,0156	1,17 [1,03;1,32], 0,0161	0,11 [0,02;0,21], 0,0142

ARR: absolute Risikoreduktion; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ansprechen; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko
a: nicht-adjustiert

Für die objektive Ansprechrate lag ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,157$) und die Region Deutschland vs. Rest der Welt ($p=0,120$) vor.

Sowohl beide Alterssubgruppen als auch Deutschland und die Subgruppe Rest der Welt zeigten analog zur Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (<65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre: OR [95%-KI]: 1,35 [0,85;2,16] bzw. 0,80 [0,46;1,39]) Deutschland bzw. Rest der Welt: OR [95%-KI]: 6,40 [0,65;62,84] bzw. 1,02 [0,71;1,47]), wie in Tabelle 4-64 gezeigt wird. Es ergibt sich damit kein Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens. Der Zusatznutzen wird daher für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Für die Krankheitskontrollrate lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,051$) und die Lokalisation des Primärtumors ($p=0,096$) vor. Ein Beleg für eine Effektmodifikation der Krankheitskontrollrate zeigte sich für die Zeit seit Beginn der Erstlinien-Therapie ($p=0,006$).

Bei Patienten <65 Jahre lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe in der Krankheitskontrollrate vor, der in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wie auch in der Gesamtpopulation nicht gezeigt werden konnte (OR [95%-KI] <65 Jahre: 1,61 [1,14;2,28], ≥ 65 Jahre: 0,94 [0,62;1,42]). Hinsichtlich der Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Ramucirumab+FOLFIRI-Therapie für Patienten mit <6 Monaten vor (OR [95%-KI]: 2,40 [1,42;4,05]). Bei Patienten mit einer Zeit ≥ 6 Monate lag hingegen kein Behandlungsunterschied vor (OR [95%-KI]: 1,03 [0,75;1,40]). Bei Patienten mit dem Primärtumor im Rektum war wiederum ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Ramucirumab+FOLFIRI-Therapie zu sehen, der aber in der Subgruppe der Patienten mit dem Primärtumor im Kolon nicht nachzuweisen war (OR [95%-KI] Rektum: 1,83 [1,12;3,00], Kolon: 1,11 [0,81;1,53]).

Einzelne Subgruppen zeigen somit deutliche Vorteile einer Ramucirumab+FOLFIRI-Therapie im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI. Für Patienten <65 Jahre, Patienten mit einer Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monaten und Patienten mit einem Primärtumor im Rektum zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+FOLFIRI gegenüber Placebo+FOLFIRI. Da sich diese Subgruppen nicht für alle Endpunkte als Effektmodifikatoren erwiesen haben, wird formal kein getrennter Zusatznutzen für die einzelnen Subgruppen abgeleitet, jedoch sollten die positiven Effekte in der Gesamtschau berücksichtigt werden.

4.3.1.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) HR [95%-KI], p-Wert ^a
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Globaler Gesundheitsstatus					
Geschlecht					
männlich	182/289	2,10 [1,87;2,99]	173/326	4,40 [3,65;5,95]	1,40 [1,13;1,72], 0,0017
weiblich	153/247	2,86 [1,94;3,94]	119/210	3,75 [2,92;4,44]	1,12 [0,88;1,42], 0,3734
Region					
Nordamerika	91/143	1,91 [1,51;2,60]	72/143	4,60 [3,38;6,47]	1,68 [1,23;2,29], 0,0010
Europa	148/235	2,92 [1,94;4,01]	123/235	3,98 [3,02;5,72]	1,27 [1,00;1,61], 0,0514
andere	96/158	2,73 [1,97;4,47]	97/158	3,75 [2,56;4,83]	1,07 [0,80;1,42], 0,6438
Deutschland	10/19	3,81 [1,94;NE]	12/25	3,91 [1,12;NE]	0,84 [0,36;1,95], 0,6744
Rest der Welt	325/517	2,37 [2,00;2,92]	280/511	3,98 [3,48;4,90]	1,32 [1,12;1,55], 0,0007
Körperliche Funktion					
Geschlecht					
männlich	174/289	3,38 [2,63;3,98]	154/326	5,22 [3,98;8,05]	1,42 [1,14;1,77], 0,0014
weiblich	139/247	3,61 [2,56;4,37]	108/210	4,34 [3,06;5,13]	1,10 [0,85;1,41], 0,4785
KRAS-Status					
Mutant	161/269	3,29 [2,60;3,98]	120/261	5,82 [3,48;9,00]	1,47 [1,16;1,86], 0,0015
Wildtyp	152/267	3,68 [2,63;4,90]	142/275	4,57 [3,48;5,52]	1,12 [0,89;1,41], 0,3337
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe					
1	100/171	3,02 [1,94;4,21]	76/157	5,52 [4,17;10,58]	1,44 [1,07;1,94], 0,0173
2	120/205	3,42 [2,56;5,59]	87/194	5,82 [3,48;12,42]	1,44 [1,09;1,90], 0,0094
≥3	93/157	3,75 [2,50;4,21]	99/182	3,78 [2,96;4,99]	1,03 [0,78;1,37], 0,8370
Rollenfunktion					
Geschlecht					
männlich	201/289	2,17 [1,81;2,79]	178/326	3,98 [3,06;5,26]	1,572 [1,284;1,924], <0,0001
weiblich	171/247	1,91 [1,68;2,76]	138/210	2,56 [2,00;3,06]	1,071 [0,856;1,341], 0,5649
ausschließlich Lebermetastasen					
ja	68/92	1,81 [1,31;2,76]	50/95	3,94 [2,83;6,05]	1,80 [1,25;2,60], 0,0015
nein	304/444	2,17 [1,87;2,76]	266/441	2,99 [2,60;3,84]	1,28 [1,09;1,51], 0,0031

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) HR [95%-KI], p-Wert ^a
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Emotionale Funktion					
Geschlecht					
männlich	142/289	5,19 [4,17;8,11]	121/326	9,43 [7,00;16,13]	1,41 [1,11;1,80], 0,0050
weiblich	103/247	8,15 [5,49;10,61]	74/210	7,36 [5,72;NE]	1,07 [0,80;1,45], 0,6442
Alter					
<65 Jahre	134/324	9,10 [5,52;11,99]	111/321	9,13 [6,64;NE]	1,13 [0,88;1,45], 0,3477
≥65 Jahre	111/212	4,86 [3,25;7,92]	84/215	8,77 [5,52;13,60]	1,46 [1,10;1,94], 0,0083
Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie					
<6 Monate	50/125	8,74 [4,96;NE]	50/129	5,62 [3,68;NE]	0,87 [0,58;1,28], 0,4710
≥6 Monate	195/411	6,01 [4,70;8,15]	145/407	9,13 [7,20;16,13]	1,40 [1,13;1,74], 0,0019
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe					
1	66/171	12,88 [6,34;NE]	61/157	9,13 [5,62;16,13]	1,02 [0,72;1,44], 0,9263
2	104/205	5,72 [4,37;9,10]	64/194	NE [6,70;NE]	1,58 [1,16;2,16], 0,0037
≥3	75/157	5,49 [4,14;8,11]	70/182	7,00 [4,70;9,43]	1,21 [0,87;1,67], 0,2586
ausschließlich Lebermetastasen					
nein	210/444	6,01 [4,86;8,15]	157/441	9,43 [7,00;16,92]	1,34 [1,09;1,65], 0,0057
ja	35/92	14,06 [4,11;NE]	38/95	5,62 [5,06;12,42]	0,93 [0,58;1,47], 0,7452
Kognitive Funktion					
Geschlecht					
männlich	157/289	3,71 [2,83;4,90]	151/326	5,06 [3,84;8,05]	1,29 [1,03;1,61], 0,0260
weiblich	141/247	4,17 [2,96;5,42]	107/210	3,65 [2,96;5,36]	0,98 [0,76;1,26], 0,8584
Alter					
<65 Jahre	167/324	4,47 [3,29;5,91]	148/321	4,27 [3,42;6,70]	1,06 [0,85;1,32], 0,6234
≥65 Jahre	131/212	2,92 [2,30;4,17]	110/215	4,27 [3,32;5,75]	1,36 [1,05;1,75], 0,0189
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe					
1	91/171	4,47 [2,79;6,54]	81/157	4,17 [2,63;6,74]	1,06 [0,78;1,43], 0,7232
2	124/205	3,71 [2,56;4,63]	85/194	5,55 [3,75;NE]	1,53 [1,16;2,01], 0,0026
≥3	83/157	4,14 [2,96;5,19]	92/182	3,88 [2,79;4,99]	0,95 [0,71;1,28], 0,7531

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) HR [95%-KI], p-Wert ^a
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Lokalisation des Primärtumors					
Kolon	197/358	3,71 [2,83;4,24]	164/358	4,80 [3,65;5,95]	1,29 [1,05;1,59], 0,0160
Rektum	98/174	4,73 [2,99;6,47]	89/171	4,07 [2,79;5,62]	1,00 [0,75;1,33], 0,9937
Soziale Funktion					
Alter					
<65 Jahre	184/324	3,61 [2,73;4,63]	176/321	3,71 [2,53;4,17]	1,03 [0,84;1,27], 0,7526
≥65 Jahre	143/212	2,17 [1,87;2,79]	115/215	3,65 [2,92;5,16]	1,38 [1,08;1,77], 0,0096
Region					
Nordamerika	89/143	2,86 [1,87;3,61]	71/143	4,14 [2,96;6,74]	1,57 [1,15;2,15], 0,0045
Europa	147/235	2,76 [1,94;3,61]	130/235	2,83 [2,04;3,98]	1,10 [0,87;1,40], 0,4202
andere	91/158	2,83 [2,23;5,49]	90/158	3,94 [2,76;5,68]	0,98 [0,74;1,32], 0,9173
Lokalisation des Primärtumors					
Kolon	216/358	2,37 [1,97;3,02]	188/358	3,88 [2,83;4,63]	1,26 [1,04;1,53], 0,0213
Rektum	108/174	3,94 [2,33;5,06]	100/171	3,06 [2,53;5,62]	0,98 [0,75;1,29], 0,8982
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht					
a: Log-rank p-Wert					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Zeit bis zur Verschlechterung in den Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 wurden Post-hoc-Subgruppenanalysen durchgeführt. Hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus zeigten sich Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,1623$) und die Region ($p=0,1241$) sowie durch die Betrachtung Deutschland vs. Rest der Welt ($p=0,1663$). Es besteht keine Fazitrelevanz der beobachteten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht oder die Region, da eine rein quantitative Interaktion vorliegt.

Für die deutsche Subgruppe fand sich kein Unterschied des globalen Gesundheitsstatus im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen, während dieser für die sonstige Studienpopulation besteht. Zudem zeigt der Punktschätzer in die andere Richtung ($HR < 1$) als der Gesamteffekt in der Studie. Ein negativer Einfluss ergibt sich nicht zwangsläufig für die deutsche Subgruppe. Ein geringerer Zusatznutzen im Sinn eines Schadens kann somit für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustandes in der hier in Diskussion stehenden deutschen Versorgungsrealität in zumindest in Frage gestellt werden.

Bezüglich der körperlichen Funktion ergaben sich Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,1247$), den KRAS-Status ($p=0,1116$) und die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe ($p=0,1695$). Es besteht keine Fazitrelevanz der beobachteten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, den KRAS-Status oder die Anzahl der betroffenen Organe / Gewebe, da jeweils eine rein quantitative Interaktion vorliegt.

Rollenfunktion

Hinsichtlich der Rollenfunktion ergab sich ein Beleg für Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,0129$) sowie ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Lebermetastasen ($p=0,0743$). Es besteht ebenfalls keine Fazitrelevanz des beobachteten Hinweises / Belegs auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht oder dem Vorliegen von ausschließlich Lebermetastasen (ja vs. nein), da jeweils eine rein quantitative Interaktion vorliegt.

Emotionale Funktion

Bezüglich der emotionalen Funktion zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation durch die Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ($p=0,0251$). Des Weiteren ergaben sich Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,1857$), das Alter ($p=0,1728$), die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe ($p=0,1523$) und ausschließlich Lebermetastasen ($p=0,1265$). Es besteht keine Fazitrelevanz der beobachteten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, das Alter oder die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, da jeweils eine rein quantitative Interaktion vorliegt.

Während für die Subgruppe der Patienten mit Metastasen auch außerhalb der Leber kein Unterschied zur Gesamtpopulation bestand, fand sich für die Gruppe der Patienten mit einer auf die Leber eingegrenzten Metastasierung ($n=92$ (17,2%) bzw. 95 (17,7%)) eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion mit einem $HR < 1$. Dies kann auf einen Vorteil zugunsten der Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI hindeuten und sollte für die Ableitung eines potentiellen negativen Effektes durch eine Ramucirumab+FOLFIRI-Therapie auf die emotionale Funktion in der Gesamtpopulation einbezogen werden.

Das Gleiche trifft für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion in der Subgruppe Zeit bis zur Progression seit Beginn einer Erstlinien-Therapie < 6 Monate ($n=125$ (23,3%) bzw. $n=129$ (24,1%)) zu. Auch hier fand sich eine deutliche Verlängerung des Medians unter Ramucirumab+FOLFIRI, so dass auch dies in die Gewichtung des Einflusses einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI auf die Gesamtpopulation einbezogen werden sollte.

Kognitive Funktion

Hinsichtlich der kognitiven Funktion ergaben sich Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,1371$), das Alter ($p=0,1403$), die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe ($p=0,0513$) sowie die Lokalisation des Primärtumors ($p=0,1324$). In der

Gesamtkohorte fand sich kein Einfluss der Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI auf die Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion. Die für die Subgruppen errechneten zeitlichen Mediane und HR liegen sämtlich im Bereich der Werte für die Gesamtpopulation und sind teilweise inhaltlich nicht kongruent bzw. medizinisch nicht plausibel, so dass eine Fazitrelevanz nicht abgeleitet wird.

Soziale Funktion

Bezüglich der sozialen Funktion zeigten sich Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,0728$), die Region ($p=0,1001$) und die Lokalisation des Primärtumors ($p=0,1556$). In der Gesamtpopulation fand sich kein Einfluss der Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI auf die Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion. Die für die Subgruppen errechneten zeitlichen Mediane und HR liegen sämtlich im Bereich der Werte für die Gesamtpopulation gefundenen Werte und sind teilweise inhaltlich nicht kongruent bzw. medizinisch nicht plausibel, so dass eine Fazitrelevanz nicht abgeleitet wird.

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigenden Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Skala	Gesamtpopulation HR [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI	Subgruppe HR [95%-KI] p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI
Globaler Gesundheitsstatus	1,32 [1,13;1,55]; 0,0006 Median 2,50 Monate vs. 3,98 Monate Nachteil	<u>Deutschland</u> : 0,84 [0,36;1,95], 0,6744 Median 3,81 Monate vs. 3,91 Monate Kein Unterschied <u>Rest der Welt</u> : 1,32 [1,12;1,55], 0,0007 Median 2,37 Monate vs. 3,98 Monate Nachteil

QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Skala	Gesamtpopulation HR [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI	Subgruppe HR [95%-KI] p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI
Emotionale Funktion	1,24 [1,03;1,50]; 0,0260 Median 6,47 Monate vs. 8,77 Monate Nachteil	<u>Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monate:</u> 0,87 [0,58;1,28], 0,4710 Median 8,74 Monate vs. 5,62 Monate Kein Unterschied <u>Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ≥6 Monate:</u> 1,40 [1,13;1,74], 0,0019 Median 6,01 Monate vs. 9,13 Monate Nachteil <u>ausschließlich Lebermetastasen: ja</u> 0,93 [0,58;1,47], 0,7452 Median 14,06 Monate vs. 5,62 Monate Kein Unterschied <u>ausschließlich Lebermetastasen: nein</u> 1,34 [1,09;1,65], 0,0057 Median 6,01 Monate vs. 9,43 Monate Nachteil
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall		

Insgesamt lässt sich folglich auch unter Berücksichtigung der Vielzahl der durchgeführten Post-hoc-Subgruppenanalysen des QLQ-C30 Fragebogens kein systematischer, über verschiedene Endpunkte realisierter Effekt durch eine bestimmte Subgruppe ausmachen. Sowohl für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus wie auch der emotionalen Funktion in den Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich Subgruppeneffekte, die für Gewichtung des Einflusses einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI auf die Gesamtpopulation berücksichtigt werden sollten.

Für die deutsche Subgruppe fand sich kein Unterschied des globalen Gesundheitsstatus im Vergleich zwischen den beiden Therapi Armen, während dieser für die sonstige Studienpopulation besteht. Zudem zeigt der Punktschätzer in die andere Richtung ($HR < 1$) als der Gesamteffekt in der Studie. Ein negativer Einfluss ergibt sich nicht zwangsläufig für die deutsche Subgruppe; ein geringerer Zusatznutzen im Sinn eines Schadens kann somit für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustandes in der hier in Diskussion stehenden deutschen Versorgungsrealität in zumindest in Frage gestellt werden.

Sowohl für die Patienten mit einer Zeit bis Progression seit Beginn einer Erstlinien-Therapie <6 Monate (n=125 (23,3%) bzw. n=129 (24,1%)) wie auch für die Gruppe der Patienten mit einer auf die Leber eingegrenzten Erkrankung (n=92 (17,2%) bzw. 95 (17,7%)) fand sich

jeweils eine deutliche Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion, so dass auch dies in die Gewichtung des Einflusses einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI auf die Gesamtkohorte einbezogen werden sollte.

Die Kaplan-Meier-Kurven sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs sind für die beschriebenen Subgruppen in Abbildung 43 bis Abbildung 87 dargestellt.

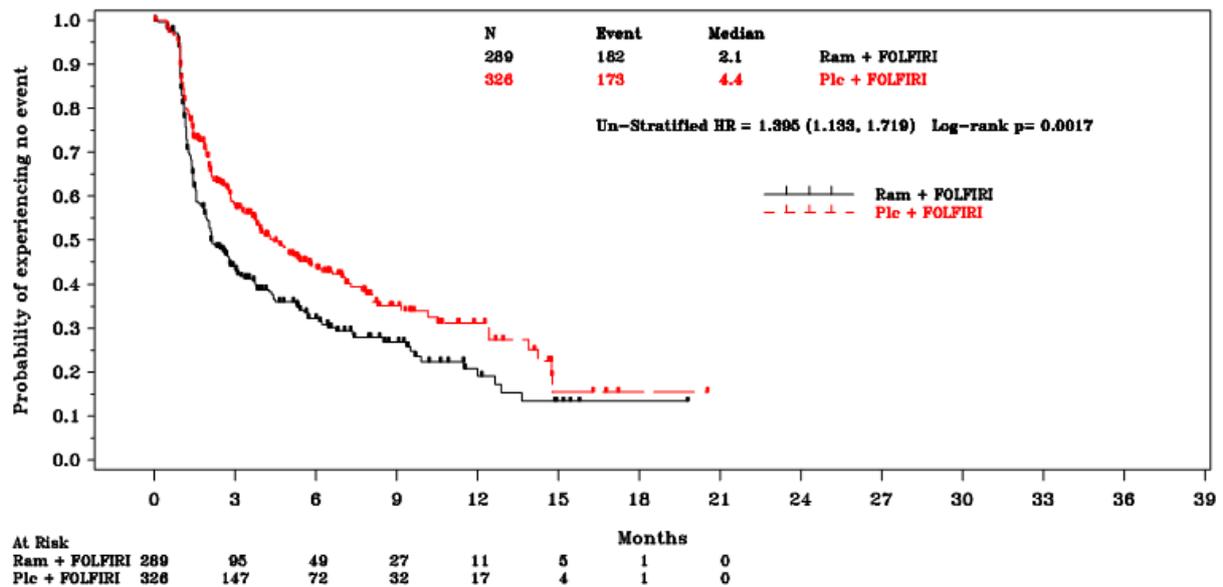


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe:Männer (ITT-Population)

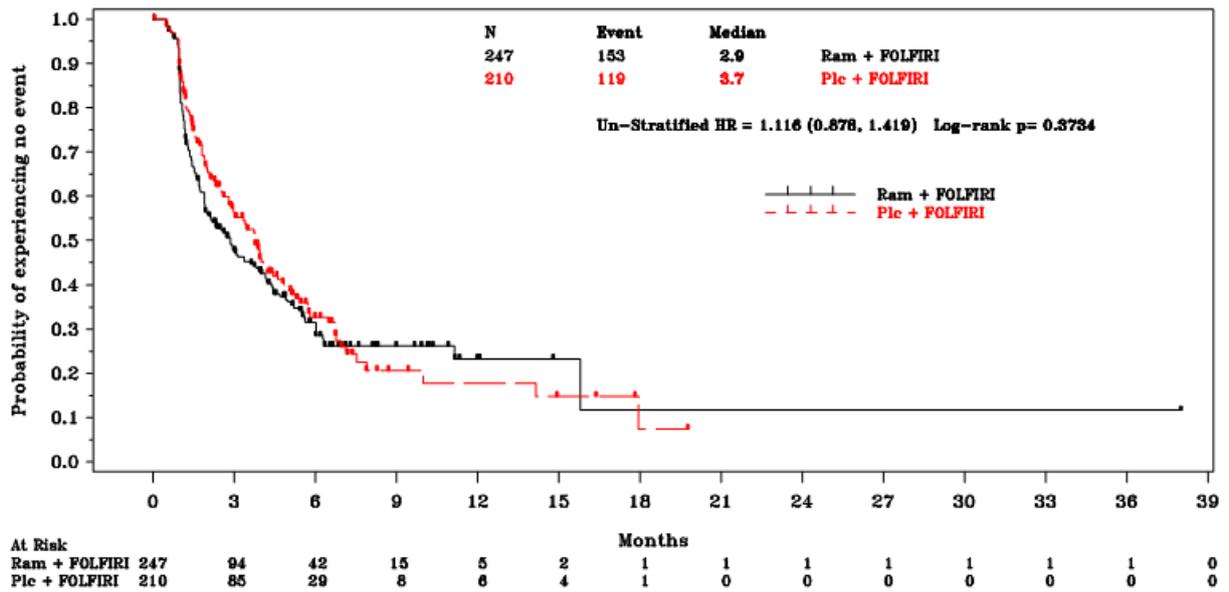


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)

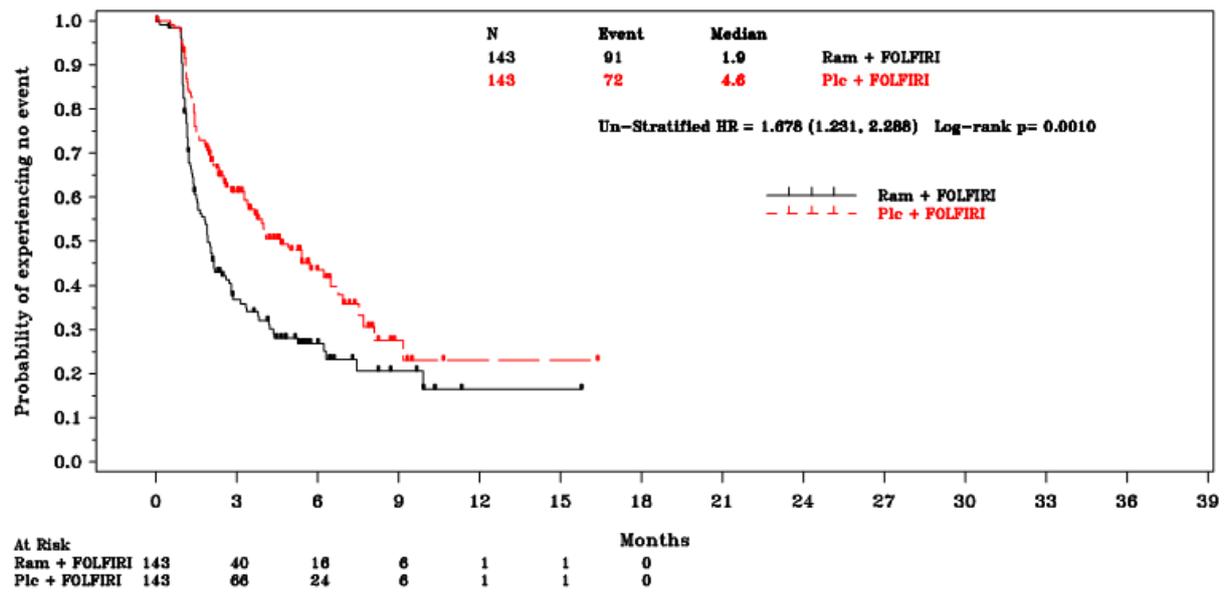


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe: Nordamerika (ITT-Population)

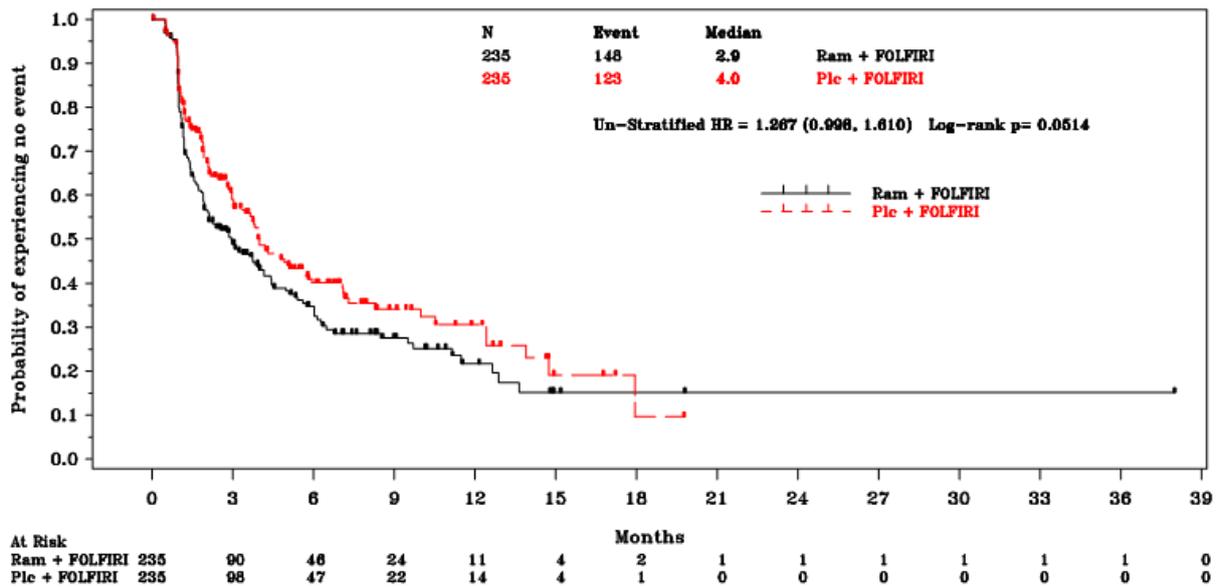


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe: Europa (ITT-Population)

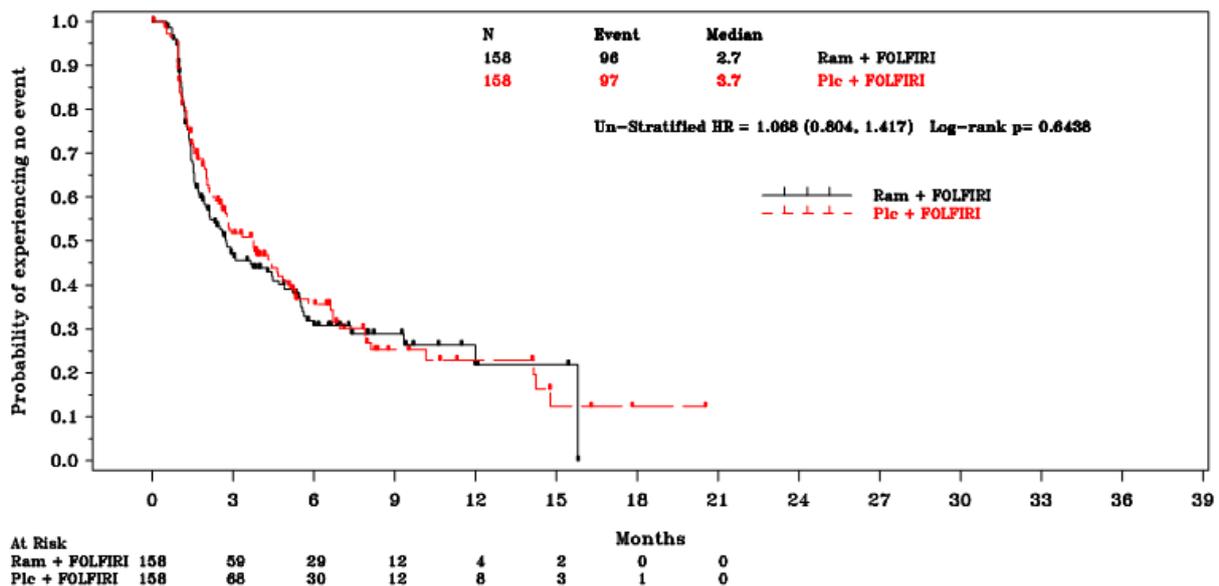


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe: Rest der Welt (ITT-Population)

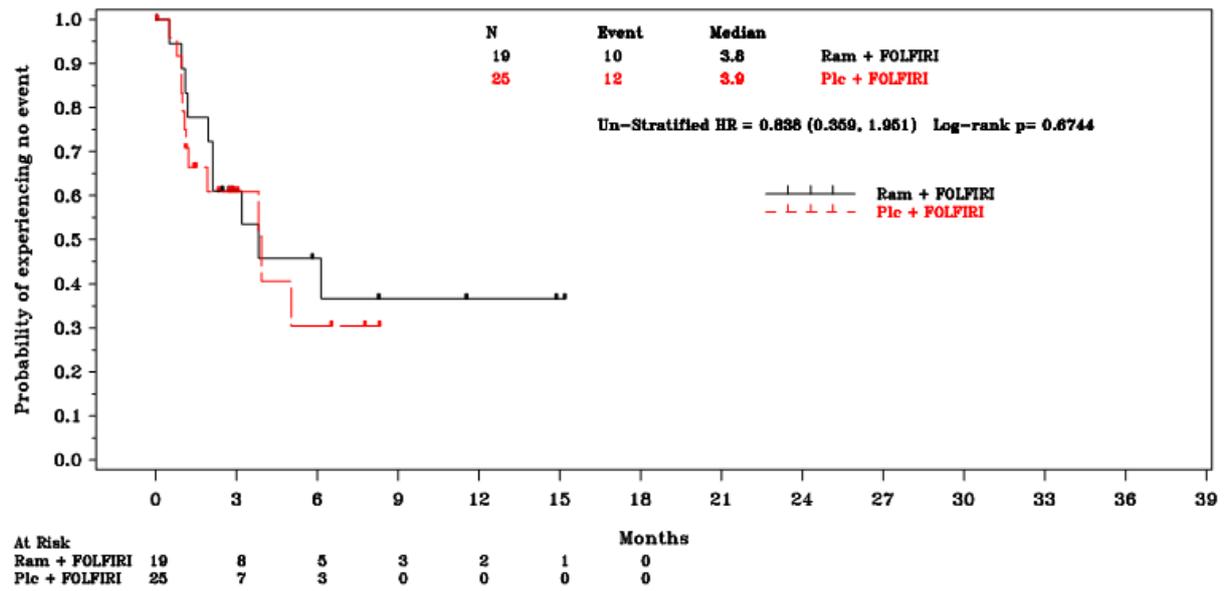


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe: Deutschland (ITT-Population)

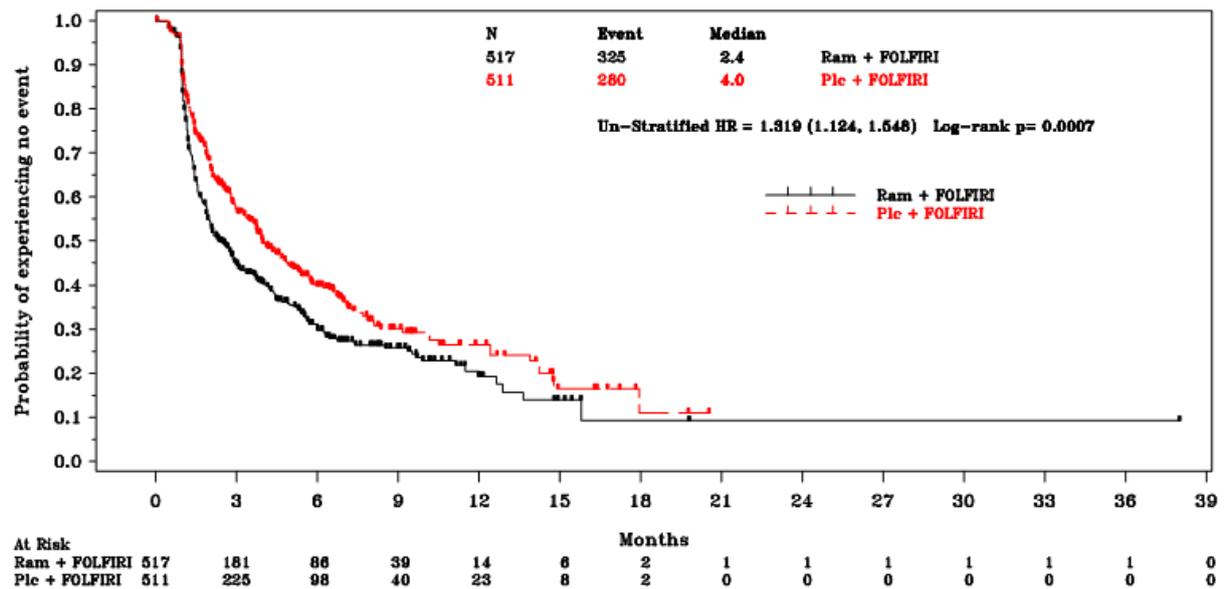


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus aus RCT, Subgruppe: Rest der Welt (ITT-Population)

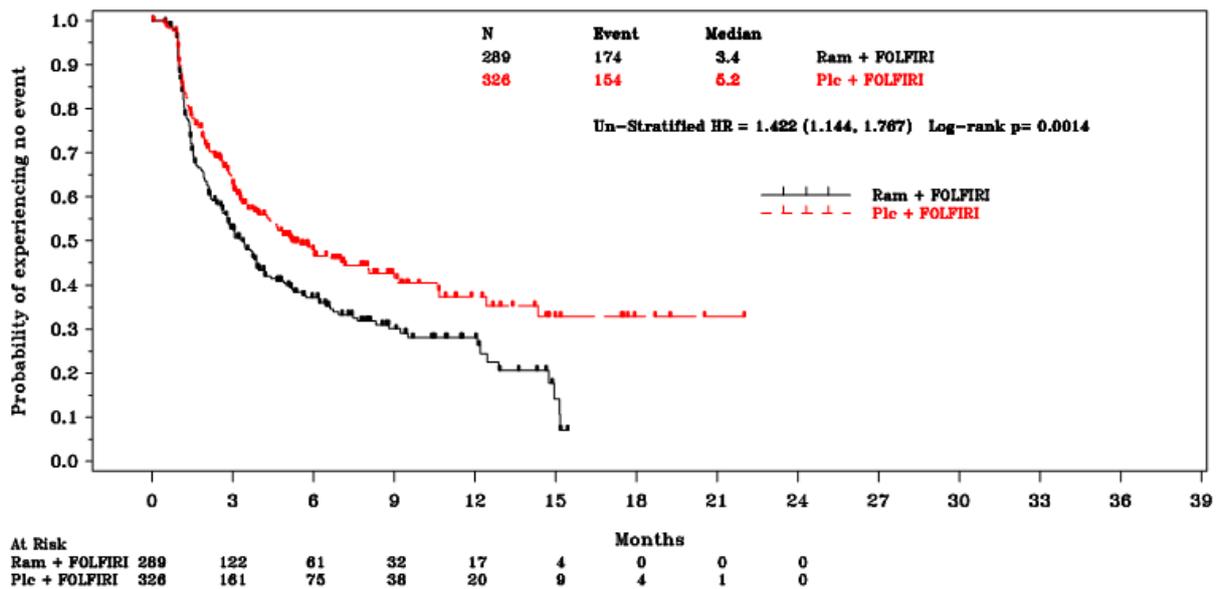


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population)

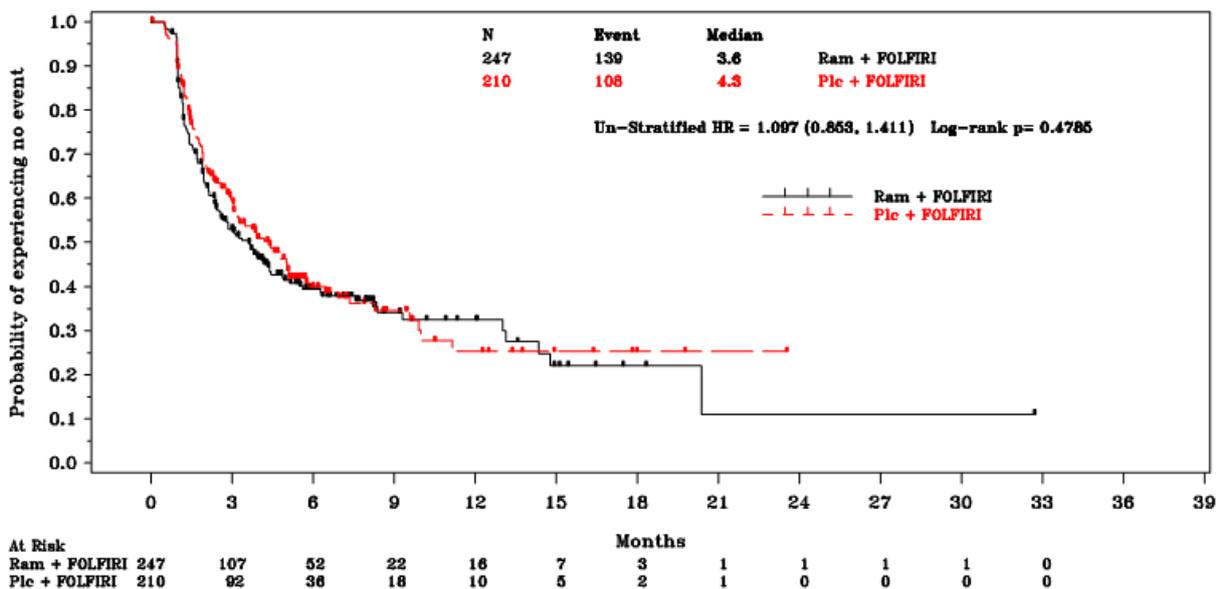


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)

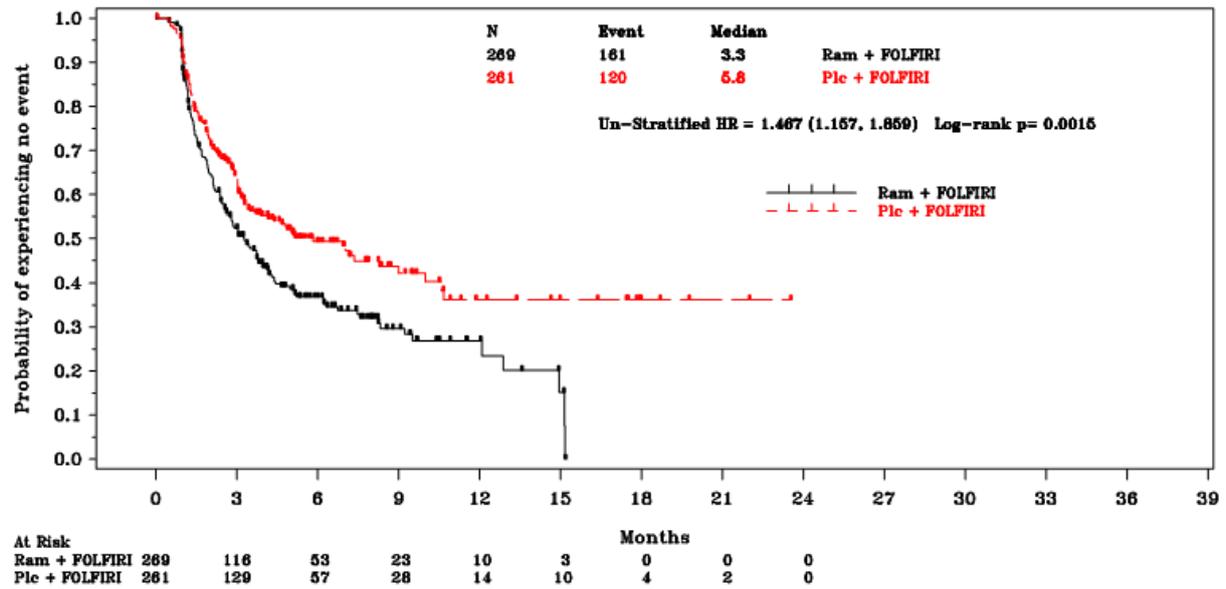


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: KRAS Mutant (ITT-Population)

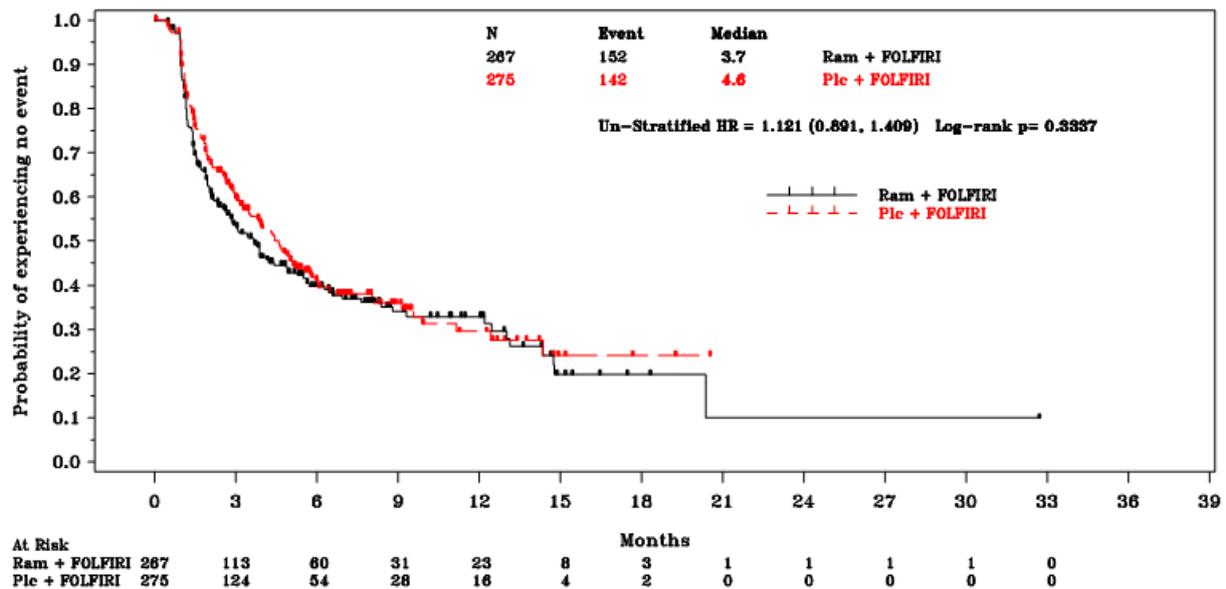


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: KRAS Wildtyp (ITT-Population)

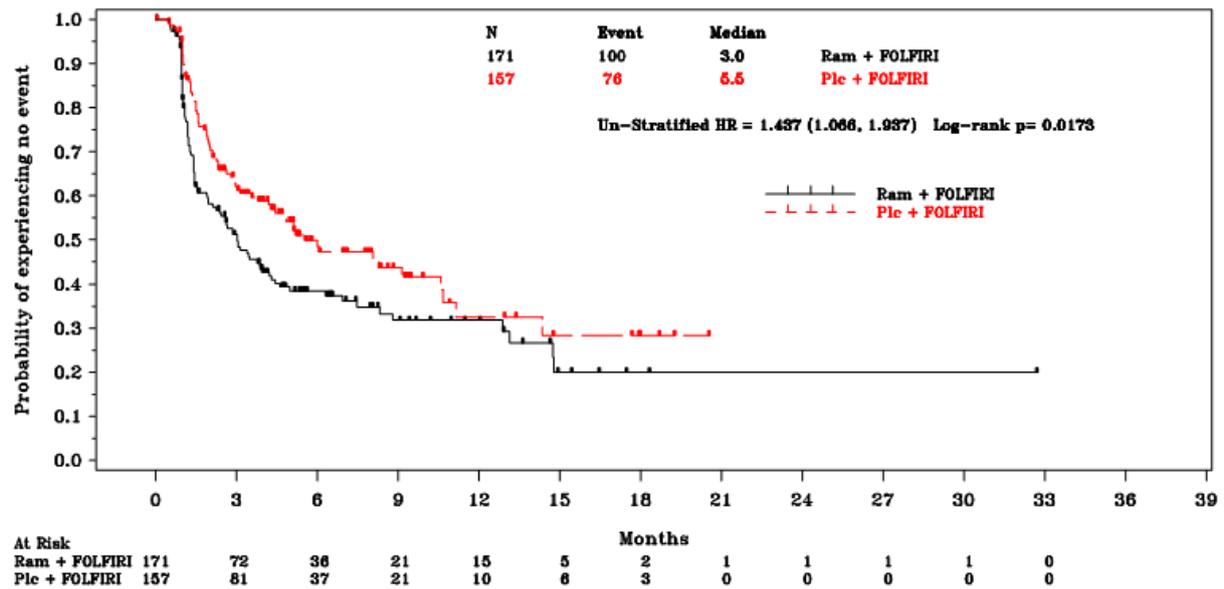


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (ITT-Population)

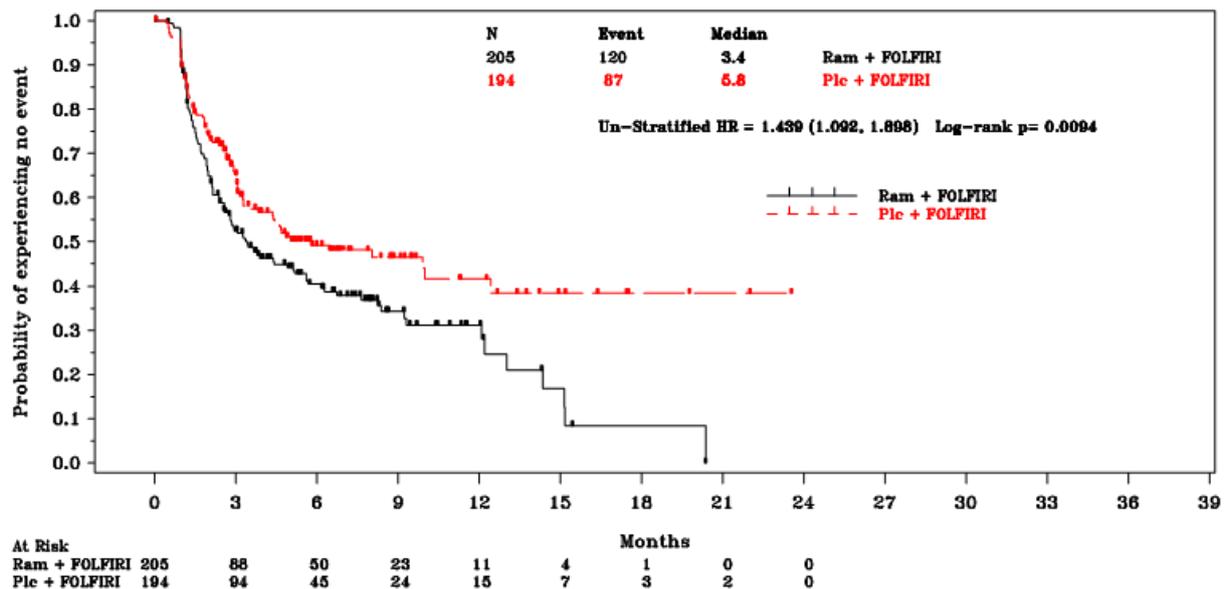


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (ITT-Population)

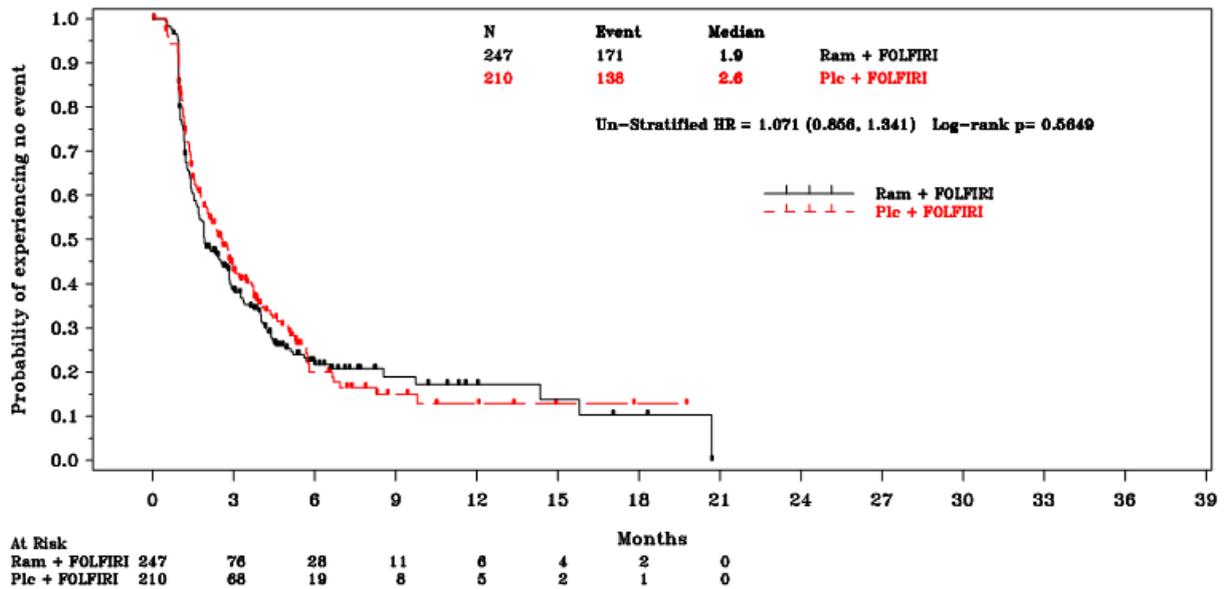


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)

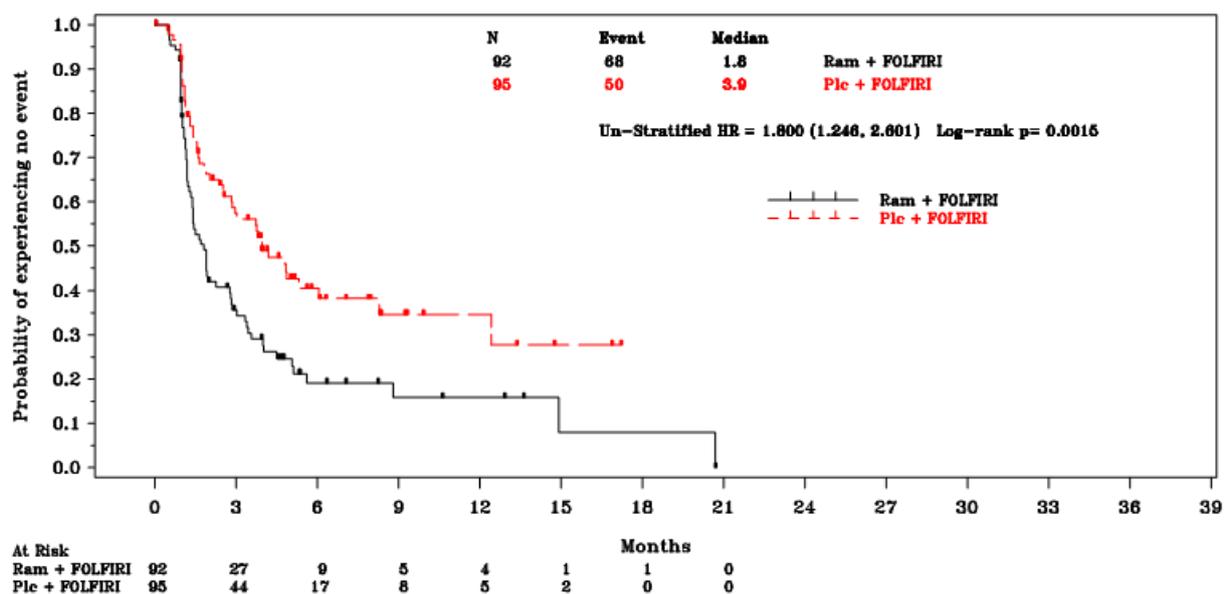


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: ja (ITT-Population)

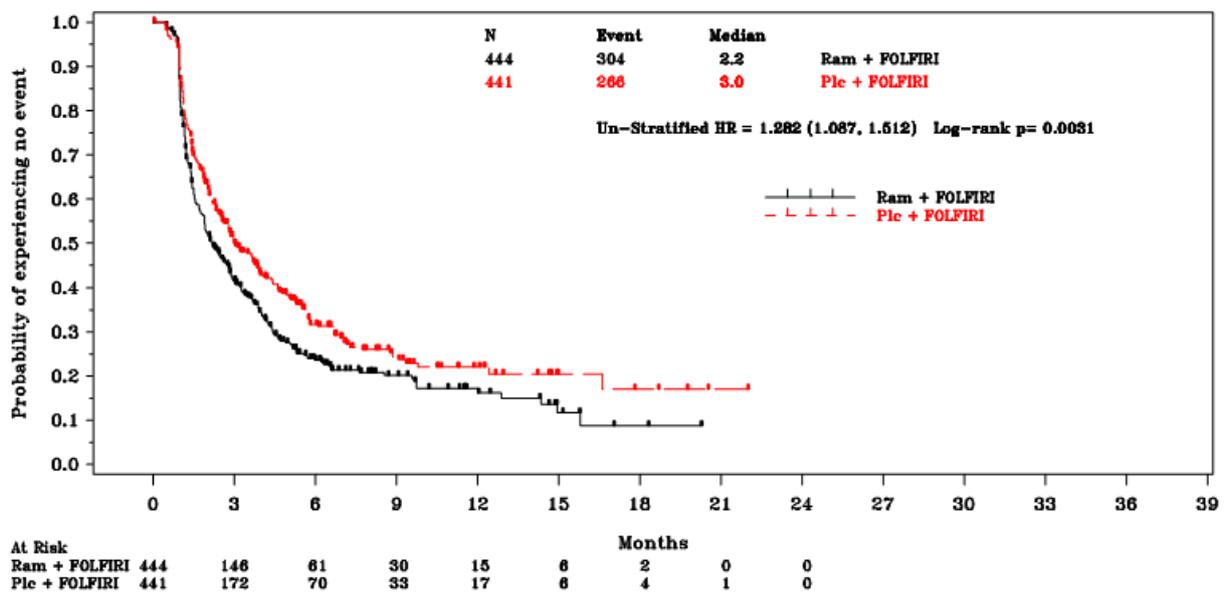


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: nein (ITT-Population)

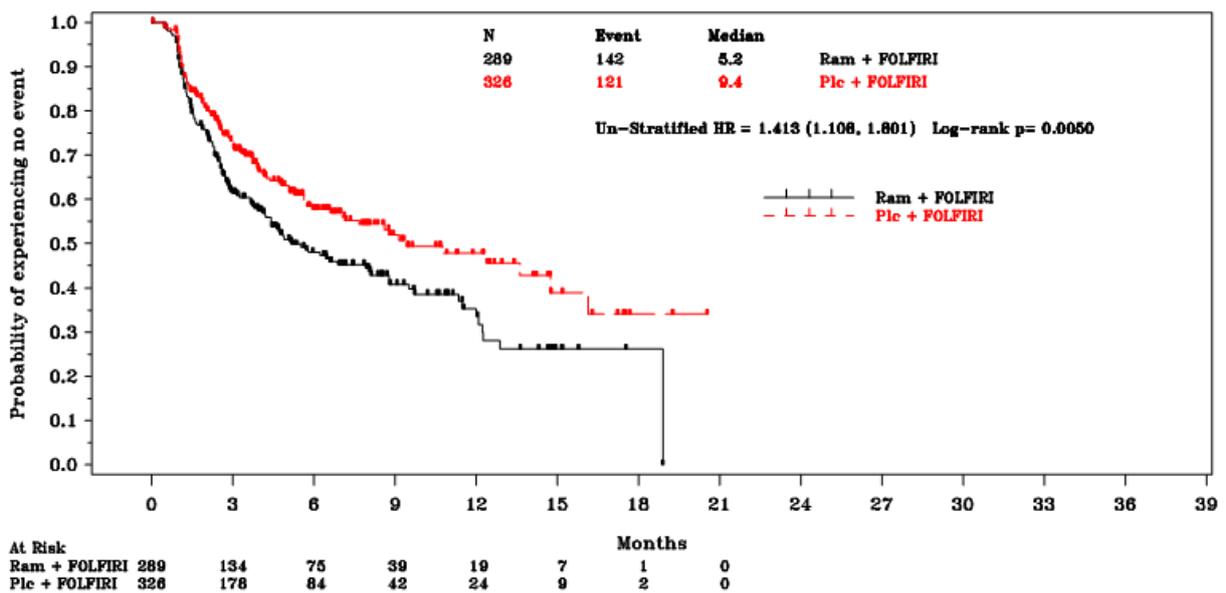


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population)

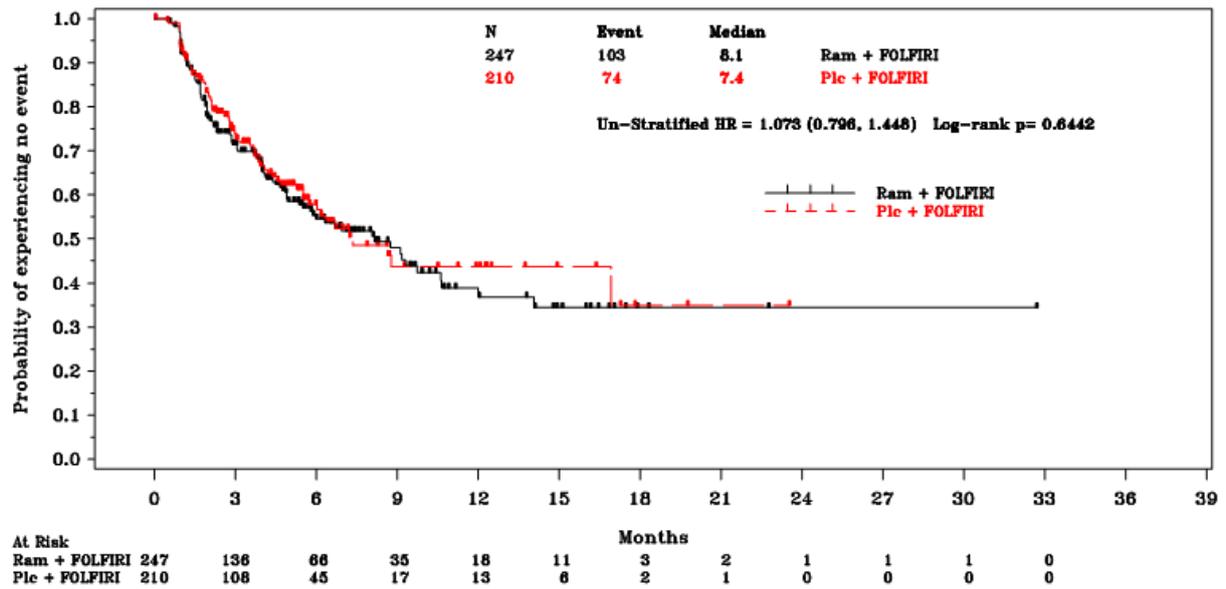


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)

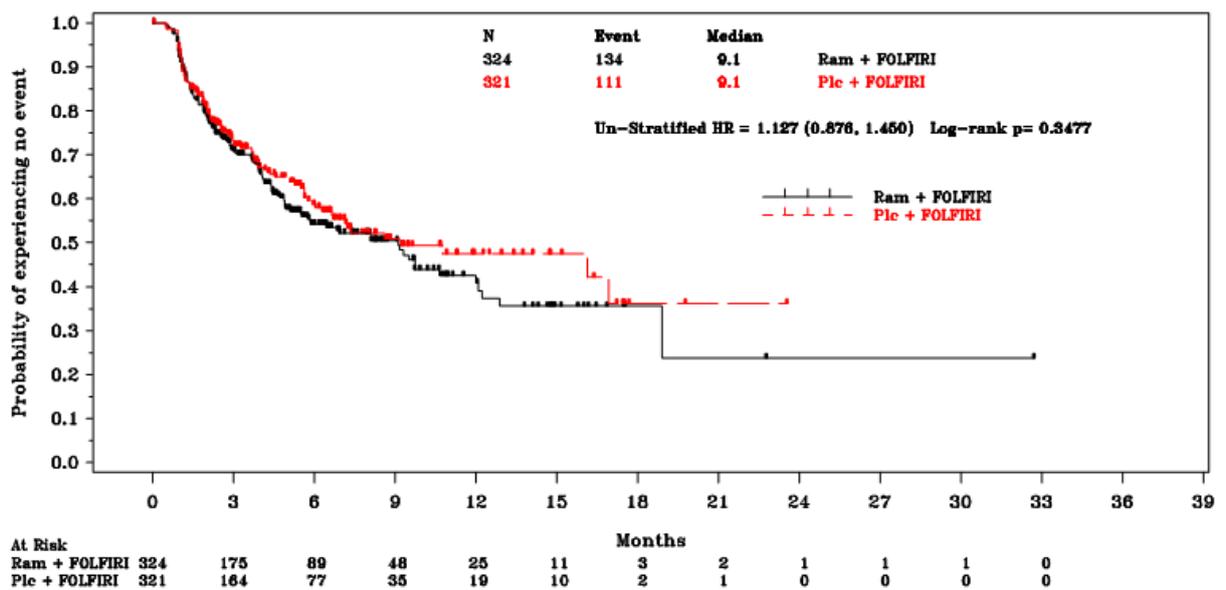


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: <65 Jahre (ITT-Population)

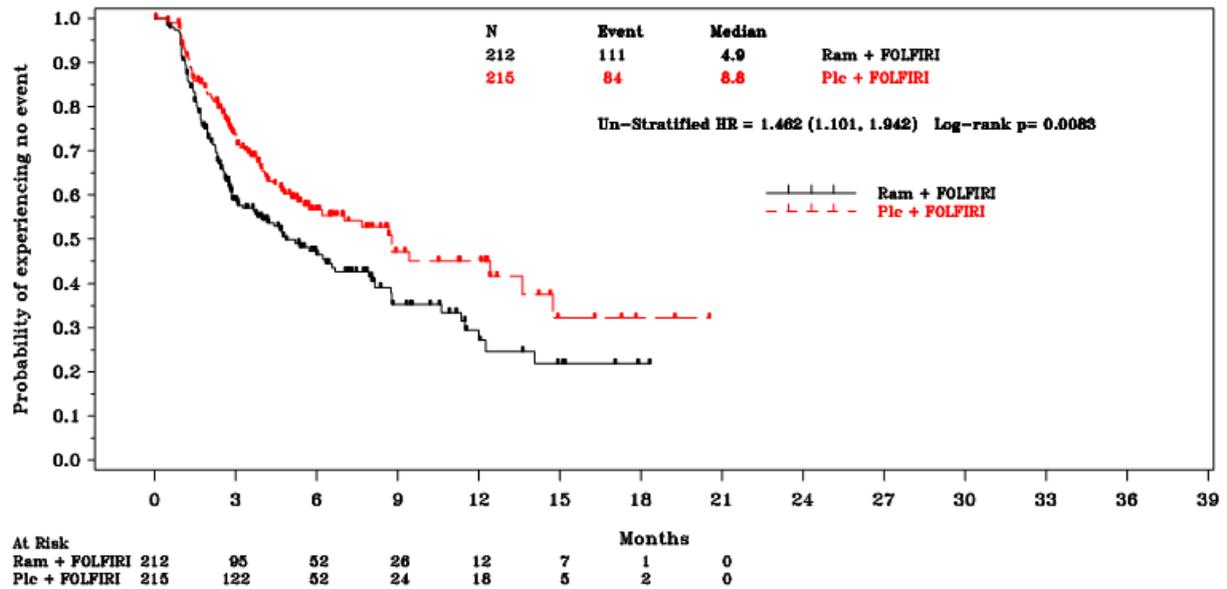


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre (ITT-Population)

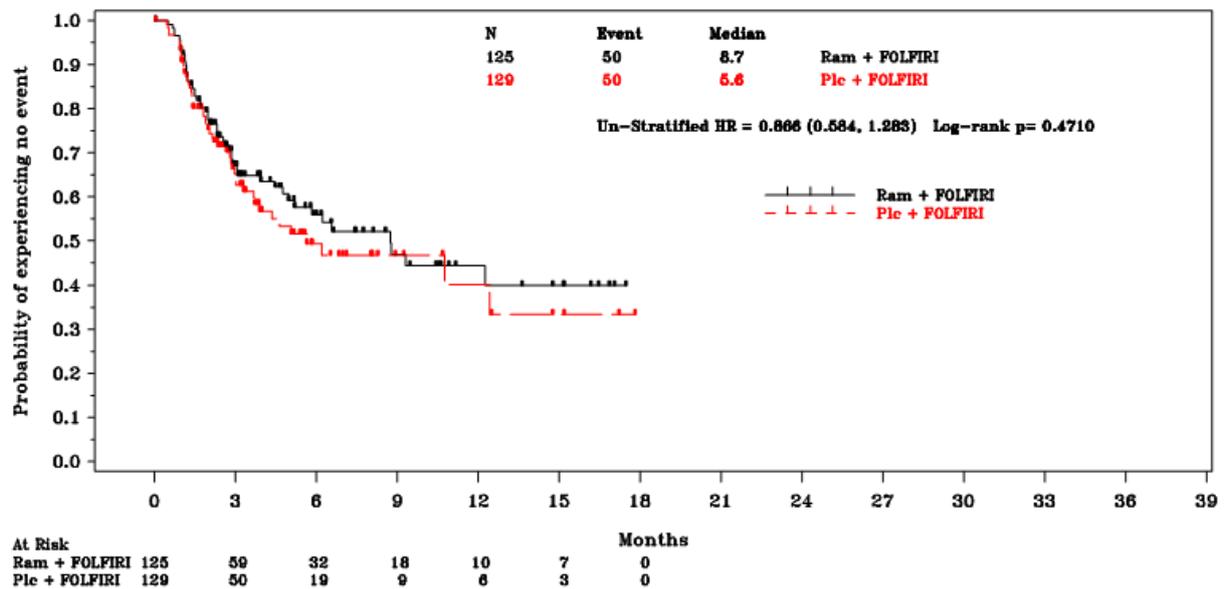


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie: < 6 Monate (ITT-Population)

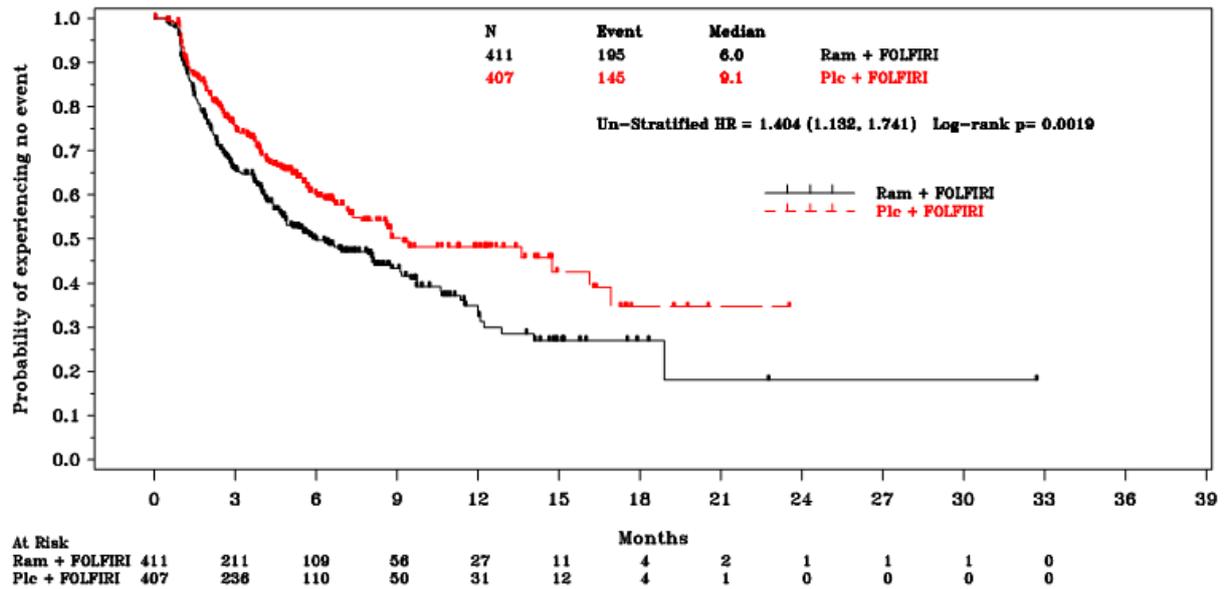


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie: ≥6 Monate (ITT-Population)

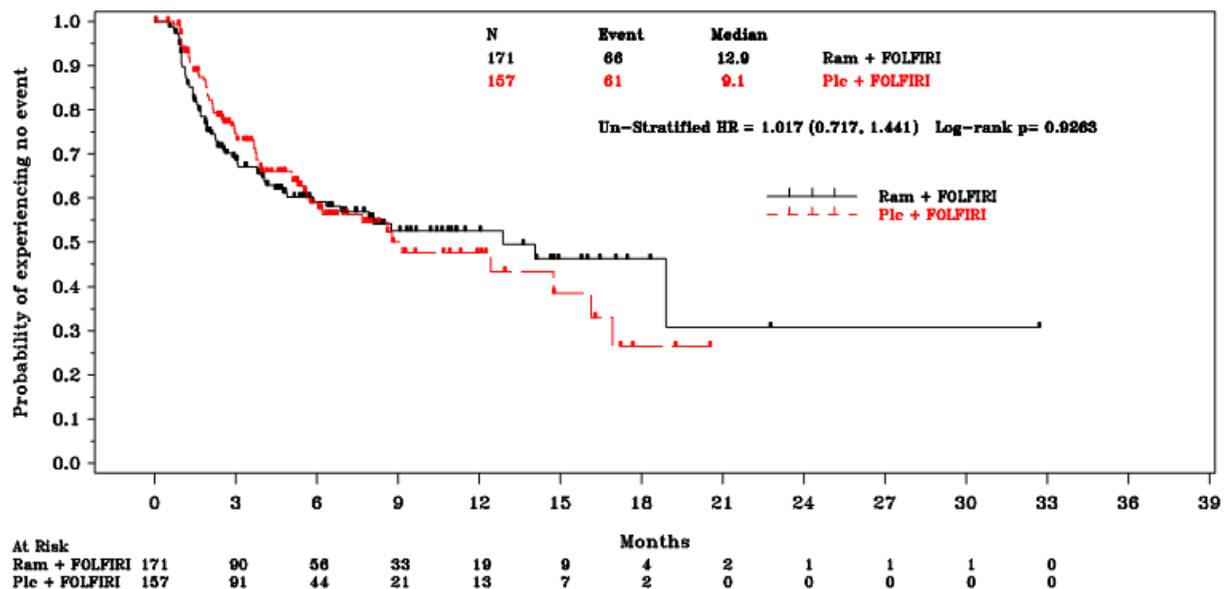


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (ITT-Population)

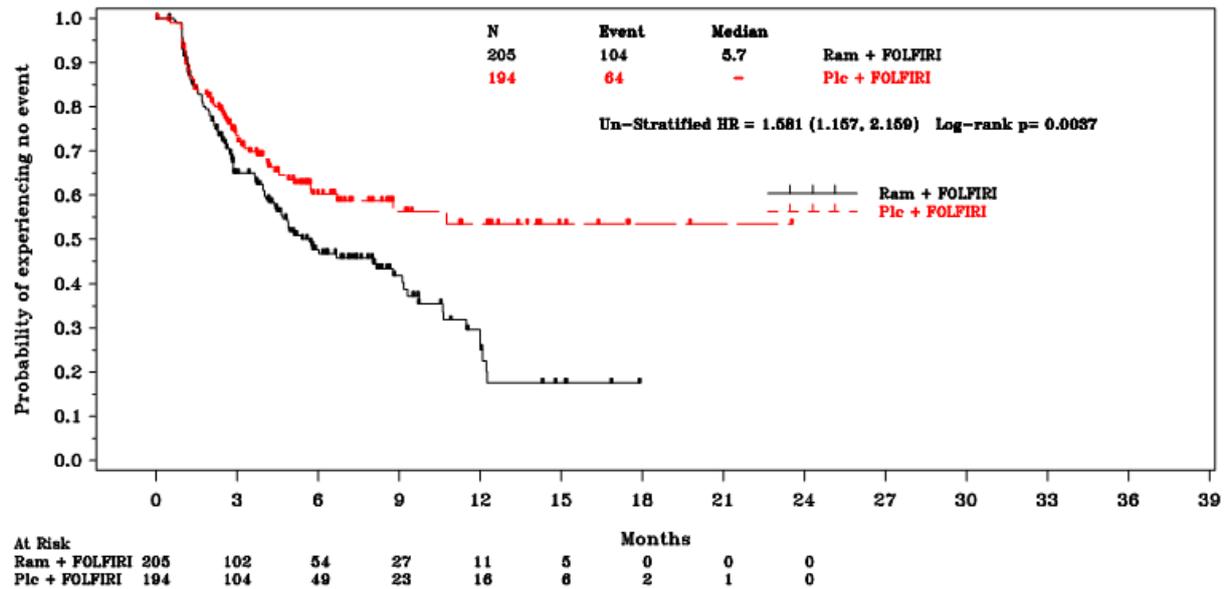


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (ITT-Population)

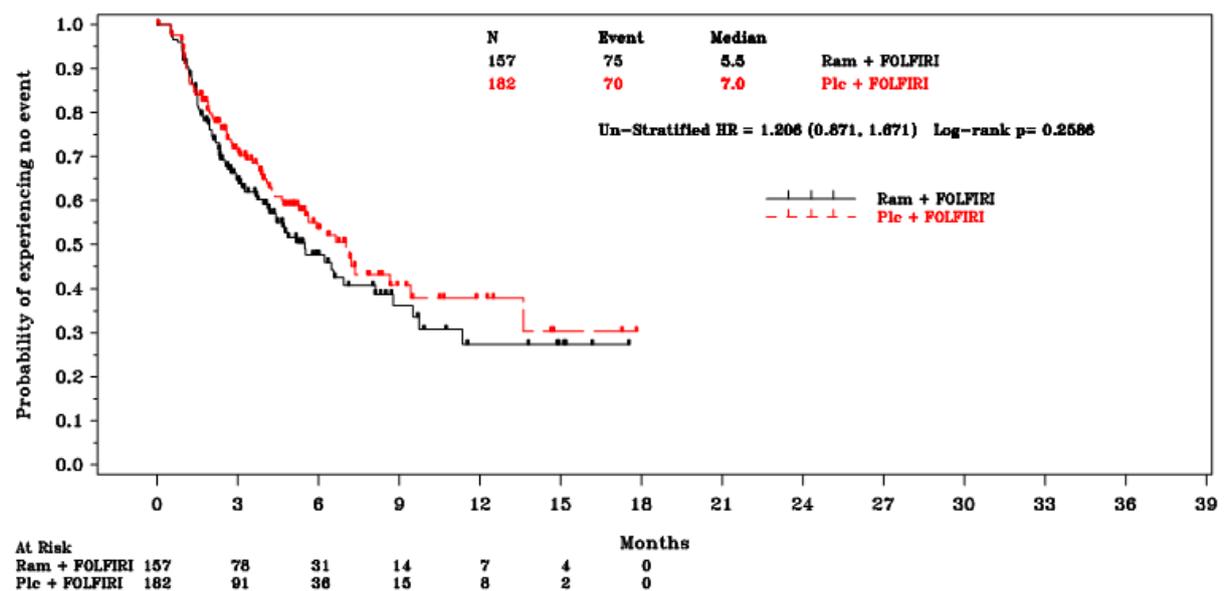


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (ITT-Population)

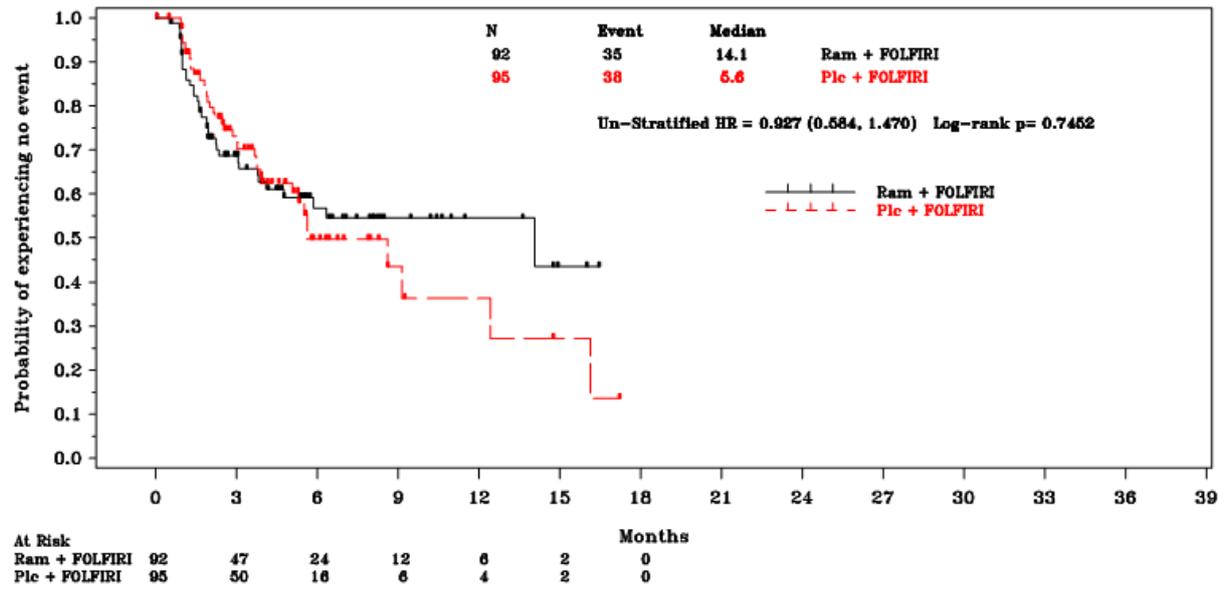


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: ja (ITT-Population)

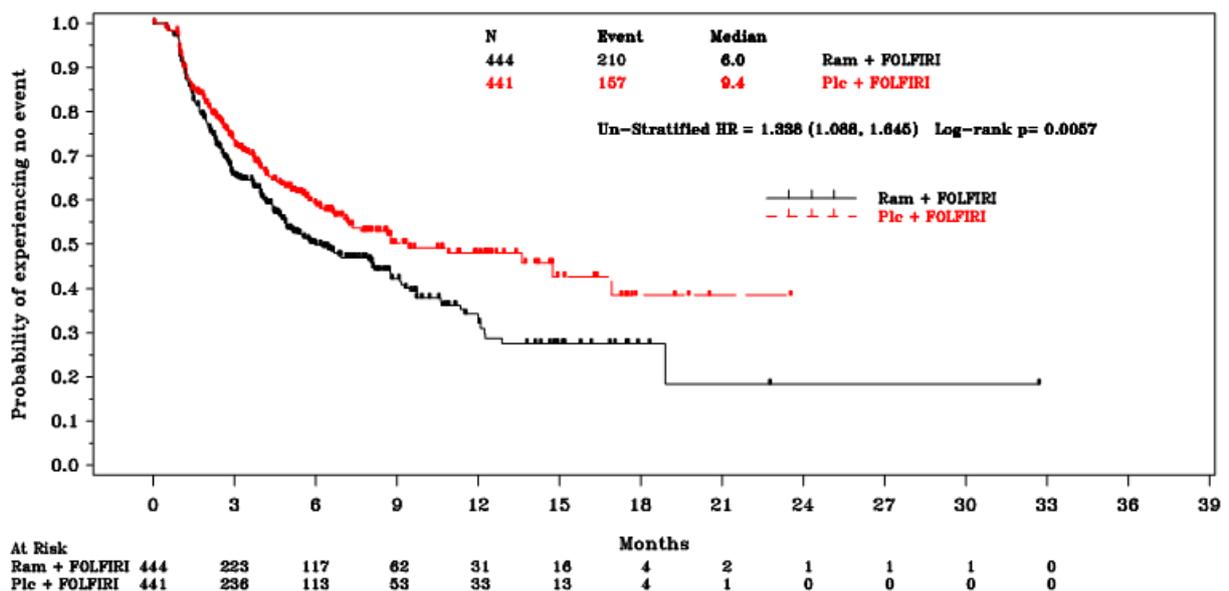


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: nein (ITT-Population)

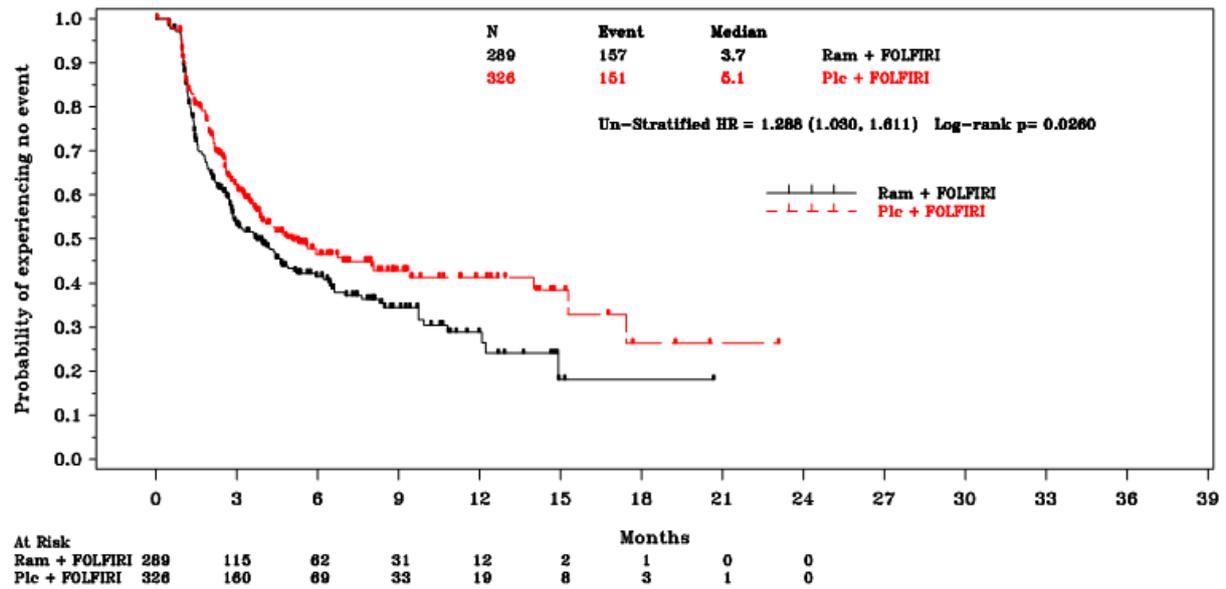


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population)

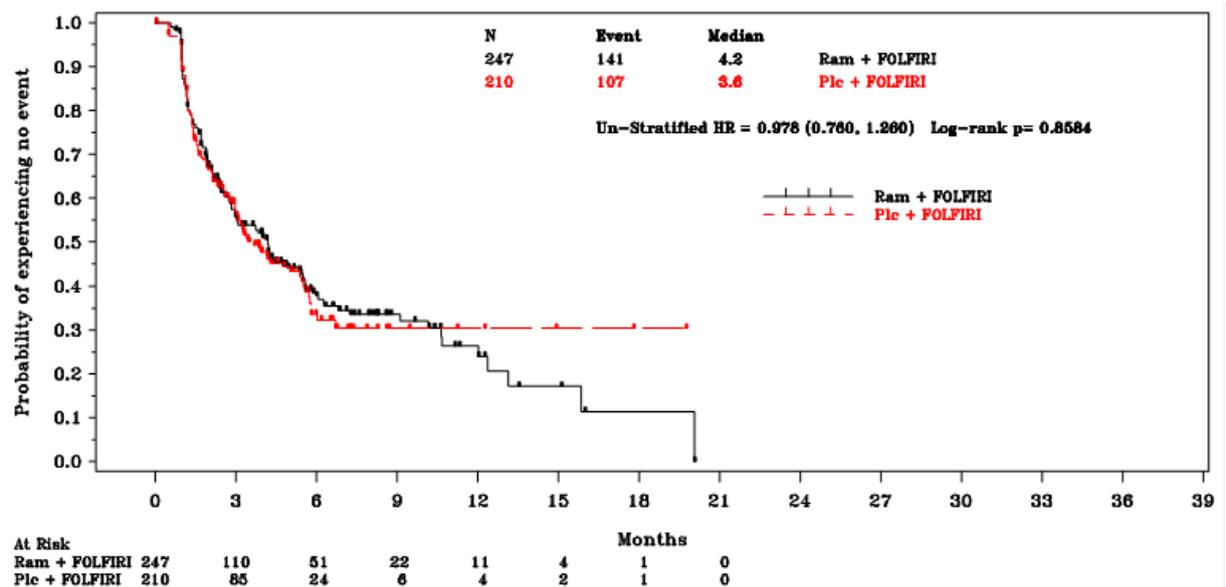


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)

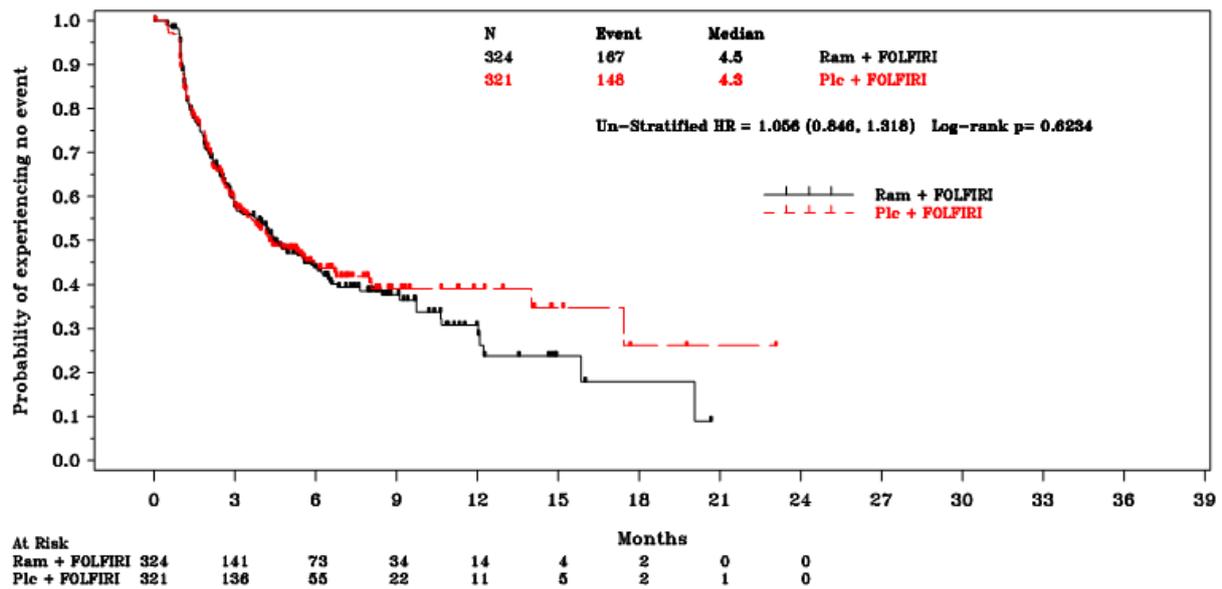


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: <65 Jahre (ITT-Population)

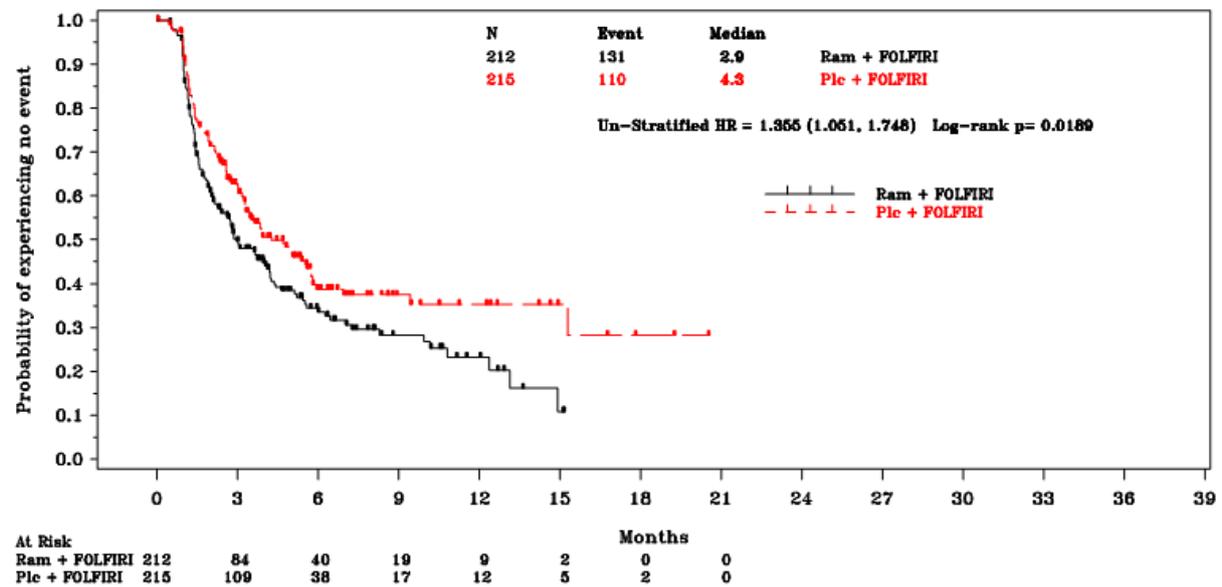


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: ≥65 Jahre (ITT-Population)

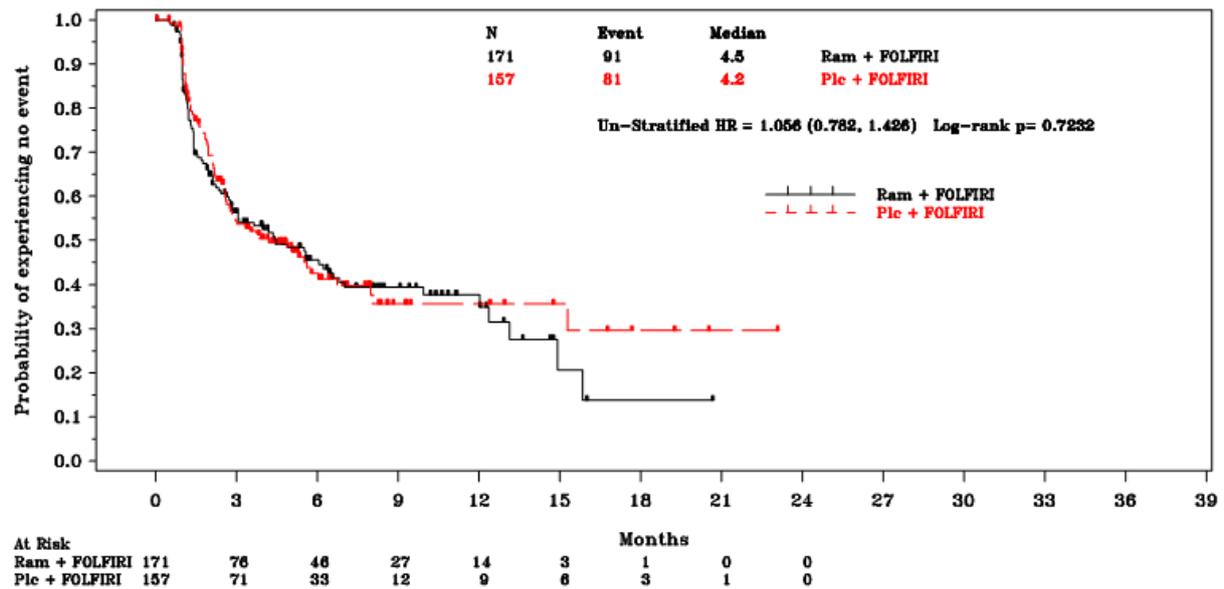


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (ITT-Population)

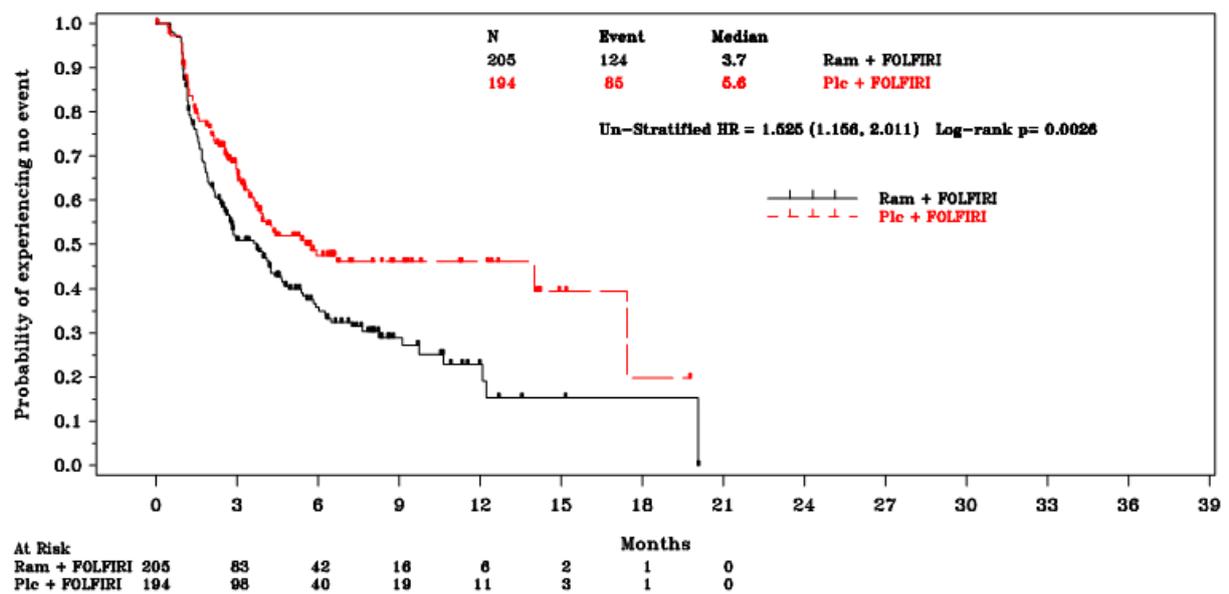


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (ITT-Population)

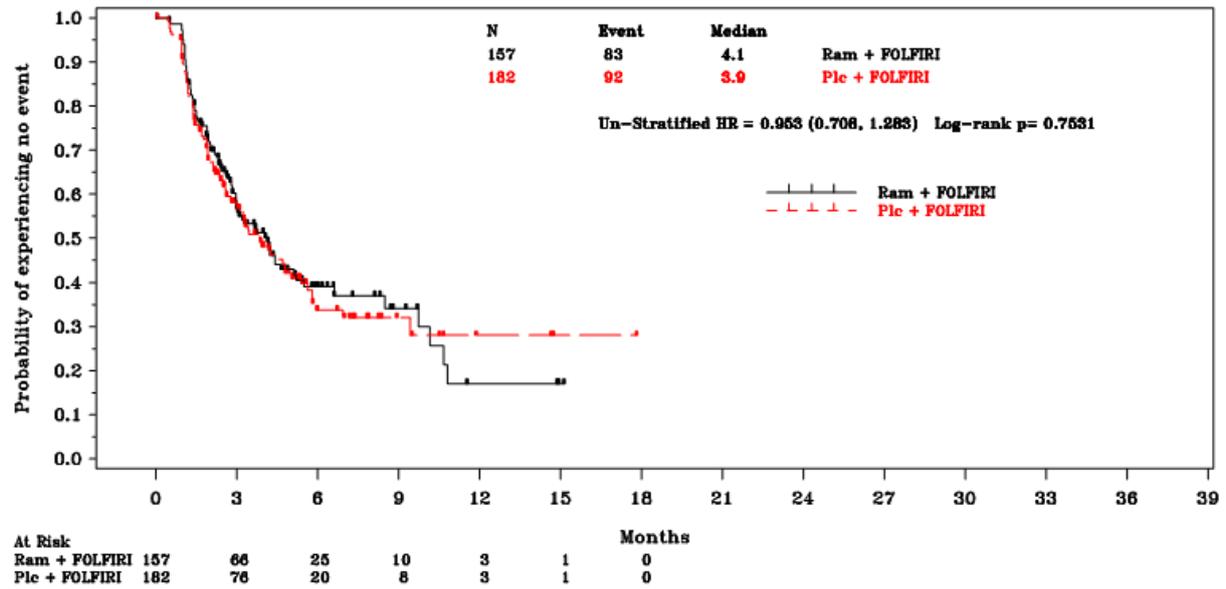


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (ITT-Population)

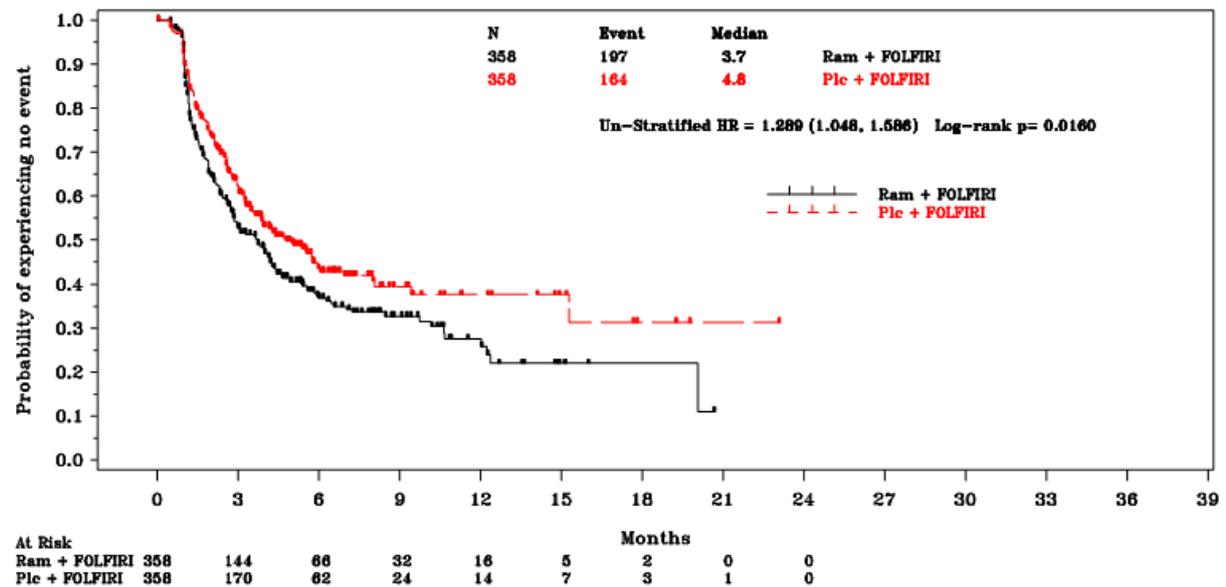


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Primärtumor: Kolon (ITT-Population)

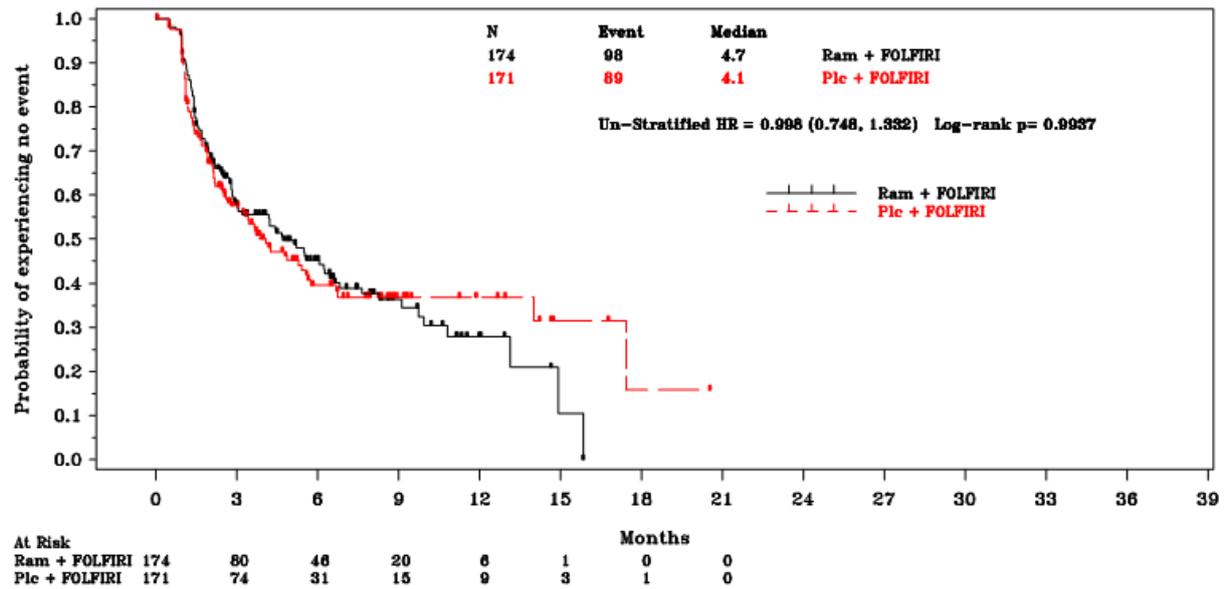


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion aus RCT, Subgruppe: Primärtumor: Rektum (ITT-Population)

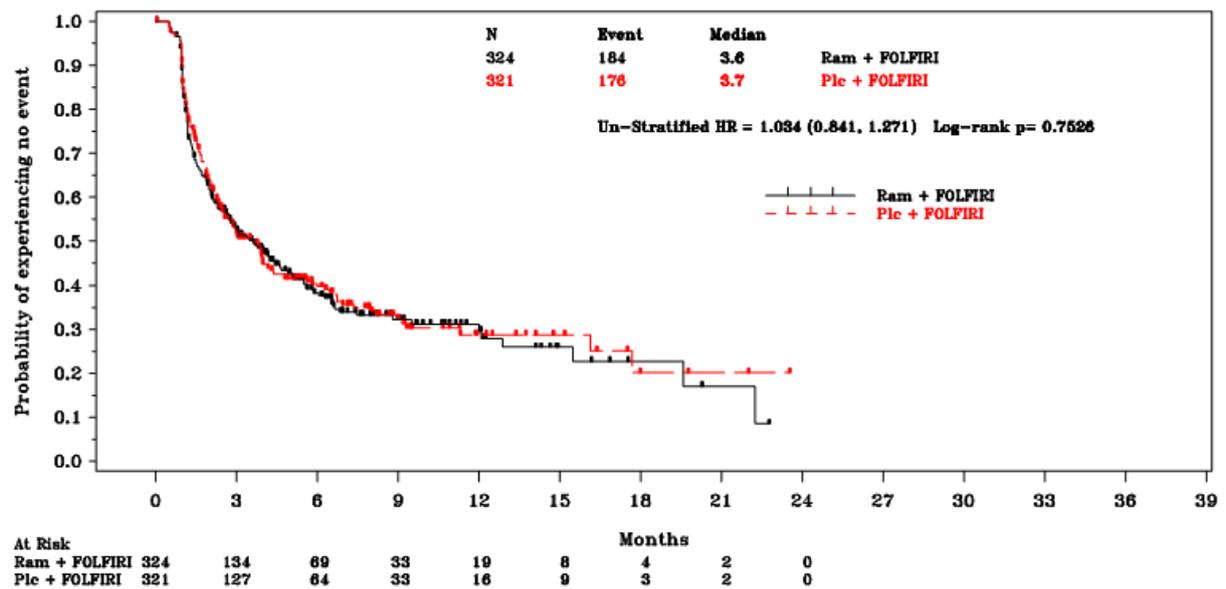


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: <65 Jahre (ITT-Population)

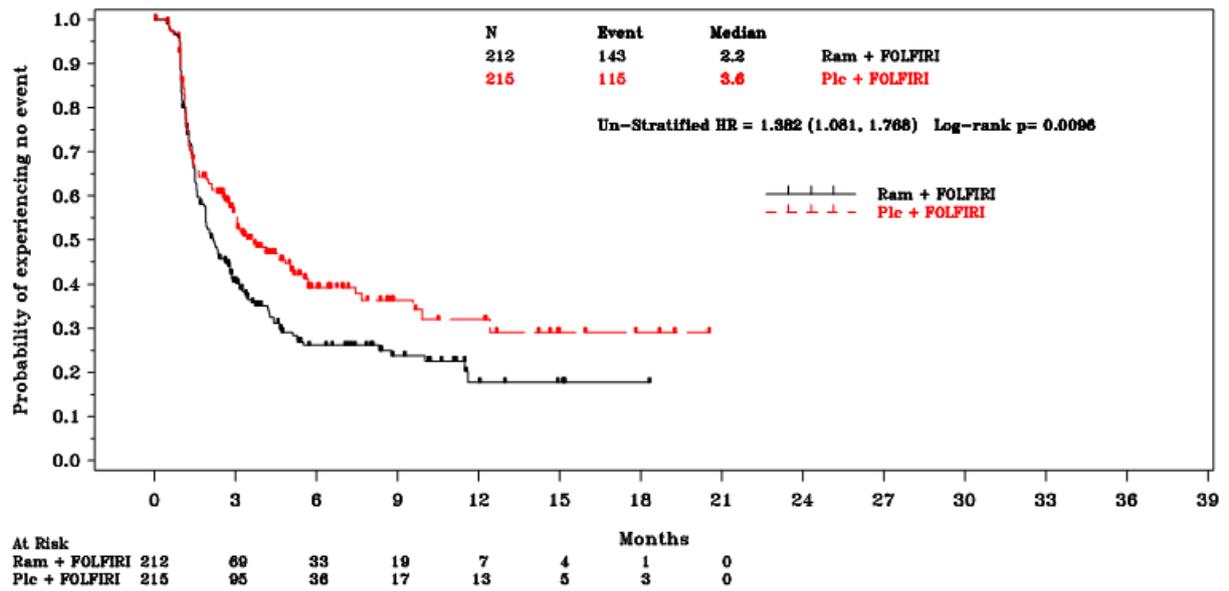


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre (ITT-Population)

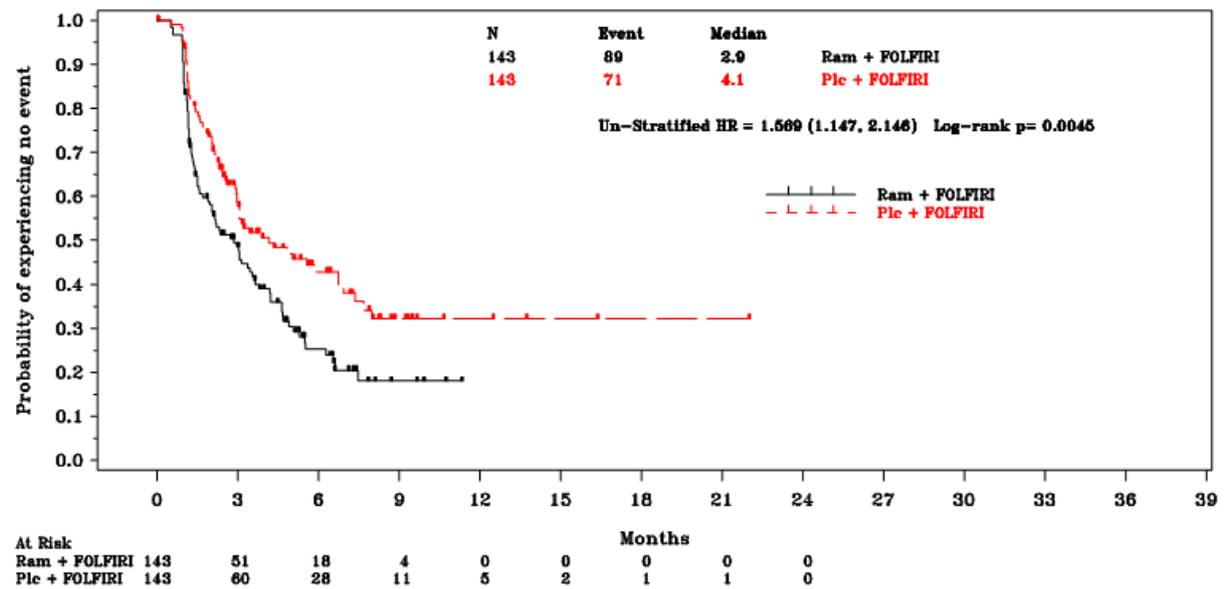


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: Nordamerika (ITT-Population)

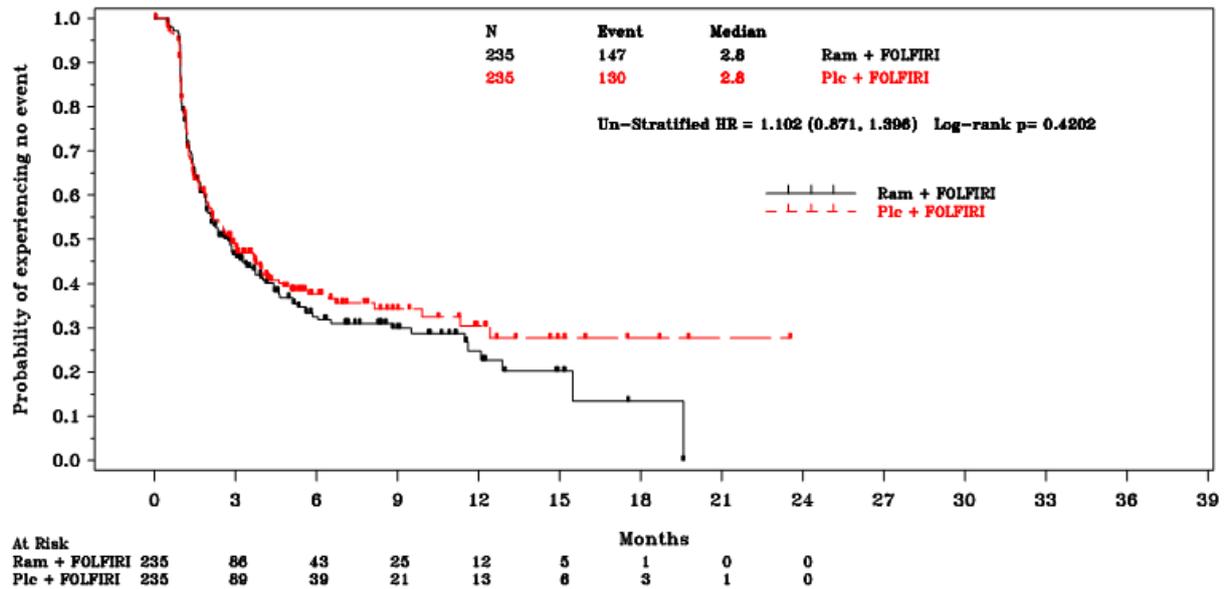


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: Europa (ITT-Population)

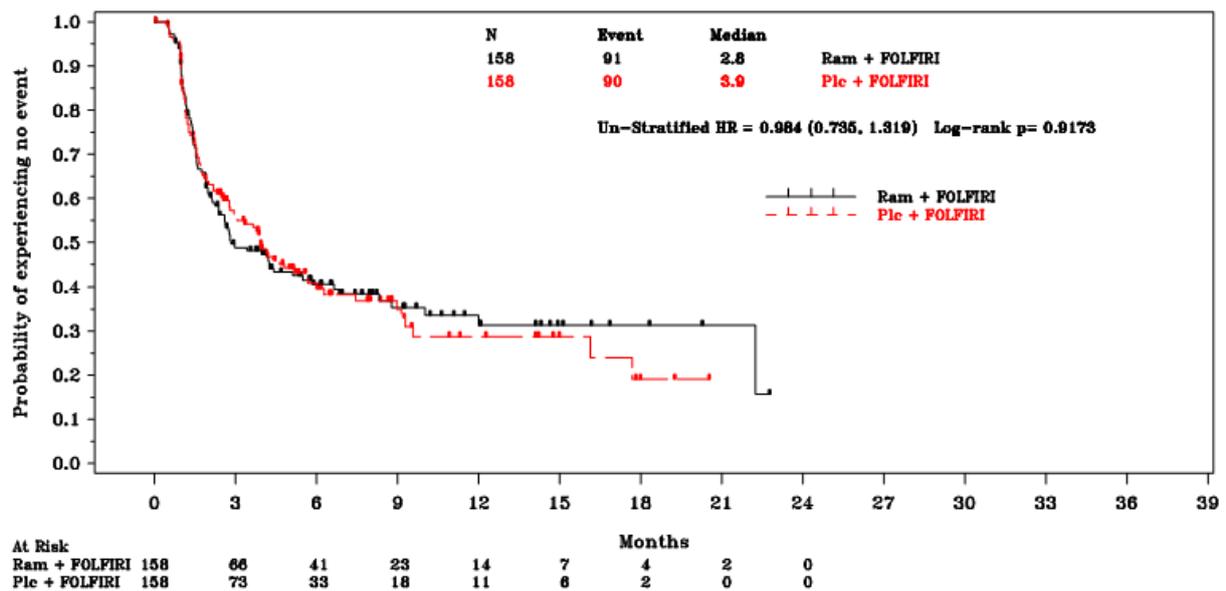


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: Rest der Welt (ITT-Population)

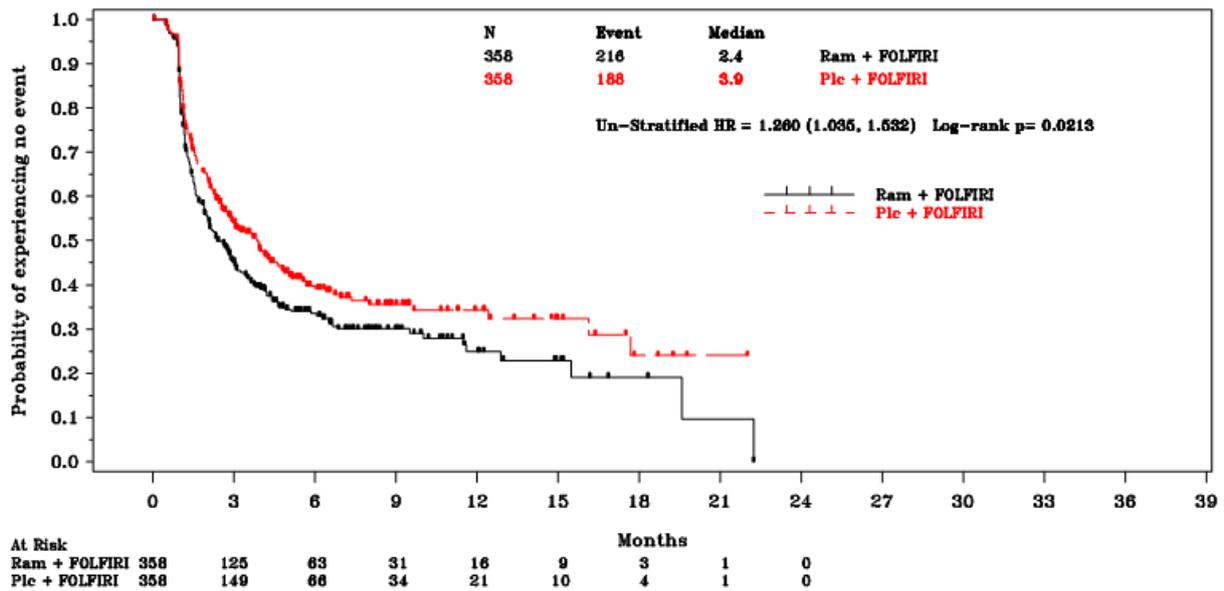


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: Primärtumor: Kolon (ITT-Population)

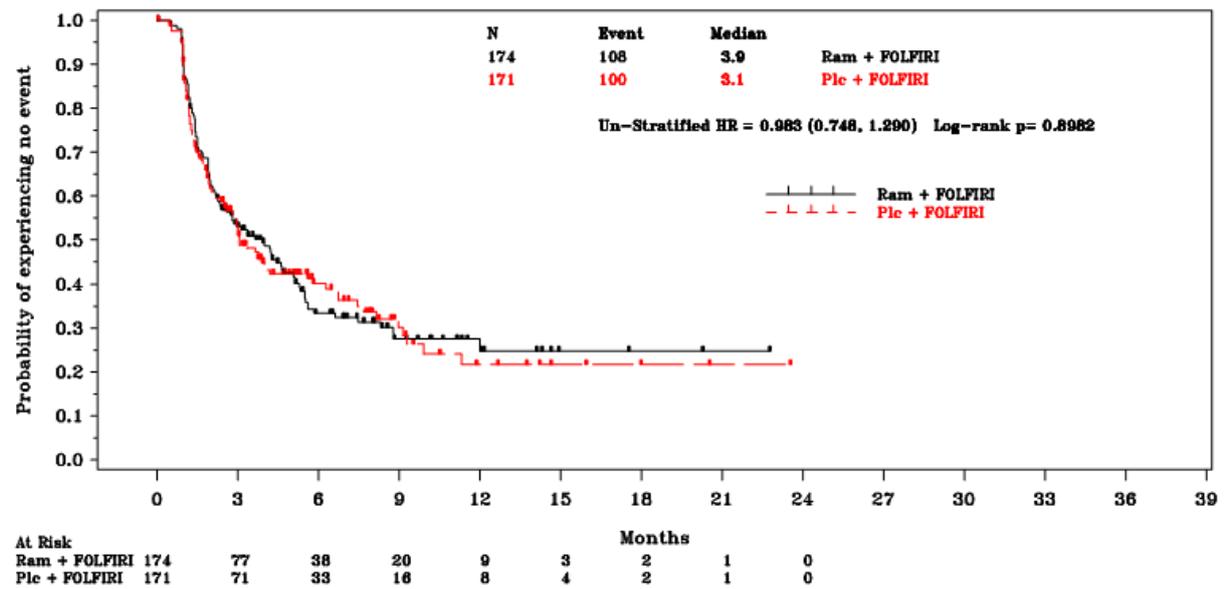


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion aus RCT, Subgruppe: Primärtumor: Rektum (ITT-Population)

4.3.1.3.2.5 Symptomatik - RCT

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) HR [95%-KI], p-Wert ^a
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Appetitverlust					
Geschlecht					
männlich	198/289	2,10 [1,84;2,63]	155/326	5,98 [4,76;8,05]	1,90 [1,54;2,35], <0,0001
weiblich	140/247	2,86 [2,40;4,27]	114/210	3,19 [2,23;4,53]	0,95 [0,74;1,21], 0,6640
Alter					
<65 Jahre	191/324	3,02 [2,33;3,94]	163/321	4,53 [3,48;5,39]	1,19 [0,97;1,47], 0,0977
≥65 Jahre	147/212	2,04 [1,68;2,63]	106/215	5,39 [3,75;8,44]	1,83 [1,42;2,35], <0,0001
Lokalisation Primärtumor					
Kolon	229/358	2,37 [1,97;2,92]	171/358	5,29 [3,91;6,60]	1,57 [1,29;1,92], <0,0001
Rektum	106/174	2,86 [2,14;3,88]	95/171	4,17 [2,96;5,39]	1,16 [0,88;1,53], 0,2954
Diarrhö					
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe					
1	94/171	4,44 [2,83;5,85]	96/157	3,06 [1,91;5,68]	0,80 [0,60;1,06], 0,1272
2	111/205	3,45 [2,37;4,37]	95/194	4,99 [3,29;7,66]	1,18 [0,90;1,55], 0,2424
≥3	81/157	4,14 [3,06;6,18]	90/182	3,94 [2,33;5,32]	0,91 [0,68;1,23], 0,5644
CEA					
<200 µg/L	220/389	3,75 [2,86;4,44]	222/393	3,75 [2,73;4,76]	0,94 [0,78;1,13], 0,5002
≥200 µg/L	55/108	3,09 [2,14;4,96]	45/107	4,60 [2,96;8,08]	1,32 [0,89;1,96], 0,1657
Zeit von erster Bevacizumab- Dosis bis zur Progression					
<3 Monate	21/55	4,90 [4,21;NE]	35/60	3,02 [1,87;4,67]	0,47 [0,28;0,82], 0,0059
≥3 Monate	263/472	3,52 [2,83;4,21]	243/468	4,60 [3,48;5,62]	1,05 [0,88;1,25], 0,5877
Deutschland	13/19	2,14 [1,08;3,19]	9/25	6,01 [2,00;NE]	2,41 [1,02;5,67], 0,0383
Rest der Welt	273/517	4,14 [3,19;4,90]	272/511	3,94 [3,02;4,99]	0,93 [0,79;1,10], 0,4173
Dyspnoe					
Geschlecht					
Männer	142/289	5,55 [3,91;8,54]	140/326	7,75 [5,29;12,42]	1,21 [0,96;1,53], 0,1134
Frauen	106/247	7,82 [5,09;10,09]	85/210	7,43 [3,71;NE]	0,94 [0,70;1,25], 0,6457
Anzahl der von Metastasen					
	77/171	6,87 [4,63;14,75]	74/157	6,01 [3,02;14,75]	1,01 [0,73;1,39], 0,9556
	100/205	5,75 [4,14;9,23]	68/194	10,28 [8,84;NE]	1,43 [1,05;1,94], 0,0238

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) HR [95%-KI], p-Wert ^a
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
betroffenen Organe/Gewebe	71/157	7,36 [4,40;9,26]	83/182	5,62 [3,52;7,29]	0,87 [0,64;1,20], 0,4019
1					
2					
≥3					
Schlaflosigkeit					
KRAS-Status					
Mutant	113/269	8,05 [4,93;10,38]	123/261	5,13 [3,75;8,34]	0,86 [0,66;1,11], 0,2367
Wildtyp	132/267	4,86 [3,71;7,89]	123/275	5,82 [4,53;9,10]	1,09 [0,85;1,39], 0,5027
Lokalisation Primärtumor					
Kolon	167/358	5,09 [4,14;8,02]	162/358	6,47 [4,50;8,34]	1,06 [0,86;1,32], 0,5795
Rektum	76/174	8,41 [5,29;11,07]	80/171	4,70 [3,58;11,14]	0,82 [0,60;1,13], 0,2275
Deutschland	5/19	NE [2,86;NE]	12/25	3,91 [2,33;NE]	0,42 [0,15;1,20], 0,0966
Rest der Welt	240/517	5,32 [4,44;8,05]	234/511	5,82 [4,53;8,28]	1,00 [0,83;1,20], 0,9905
Übelkeit und Erbrechen					
Alter					
<65 Jahre	174/324	3,98 [2,96;5,16]	182/321	2,76 [2,04;3,29]	0,79 [0,64;0,97], 0,0277
≥65 Jahre	110/212	4,90 [3,02;6,47]	109/215	4,70 [3,02;7,62]	1,01 [0,78;1,32], 0,9265
ECOG-PS					
0	133/263	5,32 [3,88;6,34]	150/259	2,83 [2,27;3,71]	0,74 [0,59;0,93], 0,0111
1	149/269	3,12 [2,63;4,70]	141/275	3,71 [2,76;4,83]	1,05 [0,83;1,32], 0,6827
Schmerzen					
Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien- Therapie					
<6 Monate	72/125	2,99 [2,10;4,44]	72/129	3,48 [2,30;4,07]	0,93 [0,67;1,29], 0,6402
≥6 Monate	252/411	2,86 [2,20;3,81]	224/407	4,80 [3,88;5,52]	1,26 [1,05;1,51], 0,0121
Verstopfung					
Geschlecht					
männlich	146/289	3,98 [2,76;5,75]	128/326	8,05 [7,00;13,60]	1,47 [1,16;1,86], 0,0016
weiblich	113/247	4,90 [4,21;6,70]	96/210	4,63 [2,79;10,22]	0,90 [0,68;1,18], 0,4457
Alter					
<65 Jahre	159/324	4,30 [3,25;5,36]	141/321	5,29 [3,32;8,31]	1,10 [0,87;1,37], 0,4264
≥65 Jahre	100/212	5,39 [3,09;9,43]	83/215	9,46 [6,67;15,24]	1,39 [1,03;1,85], 0,0282
Lebermetastasen	51/92	3,68 [2,14;5,85]	39/95	8,05 [3,29;NE]	

Studie RAISE	Ramucirumab+ FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert ^a
ja	208/444	4,73 [4,07;6,47]	185/441	7,26 [5,78;10,22]	1,53 [1,010;2,33], 0,0445
nein					1,14 [0,94;1,39], 0,1846
Fatigue					
Region					
Nordamerika	108/143	1,28 [1,18;1,48]	86/143	2,04 [1,54;3,15]	1,69 [1,27;2,24], 0,0003
Europa	173/235	1,61 [1,35;1,91]	146/235	2,79 [1,91;3,25]	1,37 [1,10;1,71], 0,0055
Andere	116/158	1,74 [1,51;2,40]	114/158	1,87 [1,41;2,17]	0,95 [0,74;1,24], 0,7385
CEA: Carzinoembryonales Antigen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; nb: nicht berichtet					
a: Log-rank p-Wert					

Appetitverlust

Es wurden Post-hoc-Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung in den Symptomskalen des QLQ-C30 durchgeführt. Hinsichtlich des Appetitverlusts zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Lokalisation des Primärtumors ($p=0,0783$) und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p<0,0001$) und das Alter ($p=0,0081$). Für die Subgruppen bezüglich Alter und Lokalisation des Primärtumors, sowie für männliche Patienten zeigen die Effekte der Subgruppen in die gleiche Richtung wie für die Gesamtpopulation. Für Frauen liegt ein $HR<1$ vor und der Unterschied ist nicht signifikant. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt, wird der Appetitverlust durch eine vorübergehende Zunahme leichtgradiger Stomatitis / Mukositis in den ersten Zyklen bei verspätet einsetzender supportiver Therapie bedingt. Eine über die Aussage zur Gesamtpopulation hinausgehende Nutzenableitung ist aus diesem Grund auf Basis dieser Subgruppenanalyse nicht möglich.

Diarrhö

Für Diarrhö zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe ($p=0,1487$) und dem CEA-Level ($p=0,1374$). Bei jeweils nicht signifikanten Subgruppenergebnissen haben diese Hinweise keinen Einfluss auf die Gesamtaussage zur Nutzenableitung. Ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Diarrhö lag für die Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ($p=0,0098$) und die Interaktion Deutschland vs. den Rest der Welt ($p=0,0494$) vor. Für die Subgruppe der unter einer Erstlinien-Therapie rasch progredienten Patienten (<3 Monate von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression) ergab sich eine deutliche und statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö (Ramucirumab+FOLFIRI 4,90 Monate vs. Placebo+FOLFIRI 3,02 Monate, HR [95%-KI] 0,47 [0,28;0,82], $p=0,0059$), während in der Patientengruppe mit einem Progress ≥ 3 Monate kein Unterschied bestand

(HR [95%-KI] 1,05 [0,88;1,25], $p=0,5877$). Dieser Vorteil ist für die Subgruppe der rasch progredienten Patienten in Bezug auf das Auftreten einer Diarrhö für die Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit relevant.

Die Subgruppenanalyse für Deutschland zeigte in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI, während dieser in der Subgruppe Rest der Welt nicht zu beobachten war (HR [95%-KI]: 2,41 [1,02;5,67] vs. 0,93 [0,79;1,10]). Die Fazitrelevanz ist auf Grund der sehr kleinen Stichprobe in der deutschen Subgruppe und vor dem Hintergrund der oben gezeigten fehlenden Konsistenz und Konstanz der Analysen zur Symptomatik im Rahmen der Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C30 nur schwer einzuschätzen.

Dyspnoe

Jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hinsichtlich Dyspnoe zeigte sich für das Geschlecht ($p=0,1874$) und die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe ($p=0,0825$). Aufgrund der fehlenden Signifikanz der jeweiligen Subgruppen (Männer vs. Frauen) für die Zeit bis zum Auftreten einer Dyspnoe ist dieser Hinweis auf eine Effektmodifikation nicht fazitrelevant. Bezüglich des Hinweises auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (1 vs. 2 vs. ≥ 3) zeigt sich kein Zusammenhang der jeweiligen Mediane oder HR in Bezug auf die Anzahl der betroffenen Organe / Gewebe. Zwar steigt das HR von einem betroffenen Organ / Gewebe im Vergleich zu zwei betroffenen Organen / Geweben; dieser Trend ist jedoch gegenläufig in der Subgruppe mit drei oder mehr betroffenen Organen / Geweben. Aufgrund fehlender Plausibilität ist darum auch für diesen Hinweis auf eine Effektmodifikation keine Fazitrelevanz gegeben.

Schlaflosigkeit

Für Schlaflosigkeit lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den KRAS-Status ($p=0,1832$), die Lokalisation des Primärtumors ($p=0,1642$), sowie für Deutschland vs. den Rest der Welt ($p=0,0862$) vor. Keine der Subgruppen zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten einer Schlaflosigkeit, weshalb diese Hinweise auf eine Effektmodifikation nicht fazitrelevant sind.

Übelkeit und Erbrechen

Hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen war ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,1434$) und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS ($p=0,0354$) zu beobachten. Sowohl für die Subgruppe der jüngeren Patienten (<65 Jahre) wie auch für die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ergibt sich ein signifikanter Vorteil in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI (Alter <65 Jahre: HR [95%-KI]: 0,79 [0,64;0,97], $p=0,0277$; ECOG-PS=0: HR [95%-KI]: 0,74 [0,59;0,93], $p=0,0111$). Für die jeweils andere Subgruppe bestehen keine Unterschiede (Alter ≥ 65 Jahre: HR [95%-KI]: 1,01 [0,78;1,32];

ECOG-PS=1: HR [95%-KI]: 1,05 [0,83;1,32]). Diese Vorteile für Ramucirumab+FOLFIRI sollten bei der Gesamtschau der Symptomatik berücksichtigt werden.

Schmerzen

Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie zeigte sich für die Subskala Schmerzen ($p=0,0992$). Für Patienten mit einer Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ≥ 6 Monate zeigte sich ein nachteiliger Effekt durch die Ramucirumab+FOLFIRI-Therapie, der jedoch weder in der Gesamtpopulation noch in anderen Skalen der Symptomatik zu sehen ist. Da sich für die Effektivitätsparameter OS, PFS, objektive Ansprechraten und Krankheitskontrollrate jeweils kein Nachteil für beide Subgruppen ergibt und sich auch keine medizinische Erklärung findet, wird dieser Hinweis als nicht fazitrelevant eingestuft.

Verstopfung

Für Verstopfung lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,1934$) und das Vorliegen von ausschließlich Lebermetastasen vor ($p=0,1895$). Für die jeweiligen Subgruppen zeigen die Effektschätzer in die gleiche Richtung wie für die Gesamtpopulation, weshalb keine Fazitrelevanz abgeleitet wird. Für das Geschlecht lag ein Beleg für eine Effektmodifikation vor ($p=0,0080$). Für Männer zeigt der Effektschätzer ebenfalls in die gleiche Richtung wie der Effekt der Gesamtpopulation. Für Frauen lag das HR knapp unter 1, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Eine medizinisch inhaltliche Erklärung kann hierfür nicht gefunden werden. Eine über die Aussage zur Gesamtpopulation hinausgehende Nutzenableitung ist daher auf Basis dieser Subgruppenanalysen nicht angezeigt.

Fatigue

Ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Region (Nordamerika vs. Europa vs. andere) zeigte sich für Fatigue ($p=0,0117$). Für Nordamerika und Europa zeigen die Effekte in die gleiche Richtung wie der Effekt der Gesamtpopulation. Für den Rest der Welt lag das HR knapp unter 1, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Eine über die Aussage zur Gesamtpopulation hinausgehende Nutzenableitung ist auf Basis dieser Subgruppenanalyse nicht möglich. Für die Subgruppenanalyse Deutschland vs. den Rest der Welt konnte keine Effektmodifikation festgestellt werden.

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigenden Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QLQ-C30, Symptomskalen: Skala	Gesamtpopulation HR [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI	Subgruppe HR [95%-KI] p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI
Diarrhö	0,96 [0,81;1,13]; 0,6360 Median 3,98 Monate vs. 4,21 Monate Kein Unterschied	<u>Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression <3 Monate:</u> 0,47 [0,28;0,82], 0,0059 Median 4,90 Monate vs. 3,02 Monate Vorteil <u>Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ≥3 Monate:</u> 1,05 [0,88;1,25], 0,5877 Median 3,52 Monate vs. 4,60 Monate Kein Unterschied <u>Deutschland:</u> 2,41 [1,02;5,67], 0,0383 Median 2,41 Monate vs. 6,01 Monate Nachteil <u>Rest der Welt:</u> 0,93 [0,79;1,10], 0,4173 Median 4,14 Monate vs. 3,94 Monate Kein Unterschied
Übelkeit und Erbrechen	0,87 [0,74;1,03]; 0,1100 Median 4,14 Monate vs. 3,02 Monate Kein Unterschied	<u><65 Jahre:</u> 0,79 [0,64;0,97], 0,0277 Median 3,93 Monate vs. 2,76 Monate Vorteil <u>≥65 Jahre:</u> 1,01 [0,78;1,32], 0,9265 Median 4,90 Monate vs. 4,70 Monate Kein Unterschied <u>ECOG-PS 0:</u> 0,74 [0,59;0,93], 0,0111 Median 5,32 Monate vs. 2,83 Monate Vorteil <u>ECOG-PS 1:</u> 1,05 [0,83;1,32], 0,6827 Median 3,12 Monate vs. 3,71 Monate Kein Unterschied

QLQ-C30, Symptomskalen: Skala	Gesamtpopulation HR [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI	Subgruppe HR [95%-KI] p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall		

Insgesamt zeigt sich kein homogenes Bild in den Subgruppenanalysen. Es lässt sich, auch unter Berücksichtigung der Vielzahl der durchgeführten Post-hoc-Subgruppenanalysen, kein systematischer oder konsistenter Subgruppeneffekt ausmachen.

Sowohl für die Zeit bis zur Verschlechterung der Diarrhö wie auch von Übelkeit und Erbrechen in den Symptomskalen des QLQ-C30 ergaben sich Subgruppeneffekte, die für die Gewichtung des Einflusses einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI auf die Gesamtpopulation berücksichtigt werden sollten.

Für die Subgruppe der unter einer Erstlinien-Therapie rasch progredienten Patienten (<3 Monate von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression) ergab sich eine deutliche und statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö (Ramucirumab+FOLFIRI 4,90 Monate vs. Placebo+FOLFIRI 3,02 Monate, HR [95%-KI]: 0,47 [0,28;0,82], p=0,0059), während in der Patientengruppe mit einem Progress ≥ 3 Monate kein Unterschied bestand (HR [95%-KI] 1,05 [0,88;1,25], p=0,5877). Dieser Vorteil für die Subgruppe der rasch progredienten Patienten in Bezug auf das Auftreten einer Diarrhö ist für die Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit relevant.

Sowohl für die Subgruppe der jüngeren Patienten (<65 Jahre) wie auch für die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 liegt ein signifikanter Vorteil in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI (Alter <65 Jahre: HR 95%-KI]: 0,79 [0,64;0,97], p=0,0277; ECOG-PS=0: HR [95%-KI]: 0,74 [0,59;0,93], p=0,0111) vor. Für die jeweils andere Subgruppe bestehen keine Unterschiede (Alter ≥ 65 Jahre: HR [95%-KI]: 1,01 [0,78;1,32]; ECOG-PS=1: HR [95%-KI]: 1,05 [0,83;1,32]). Diese Vorteile für Ramucirumab+FOLFIRI sollten bei der Gesamtschau der Symptomatik Berücksichtigung finden.

Die Kaplan-Meier-Kurven sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs sind für die beschriebenen Subgruppen in Abbildung 88 bis Abbildung 128 dargestellt.

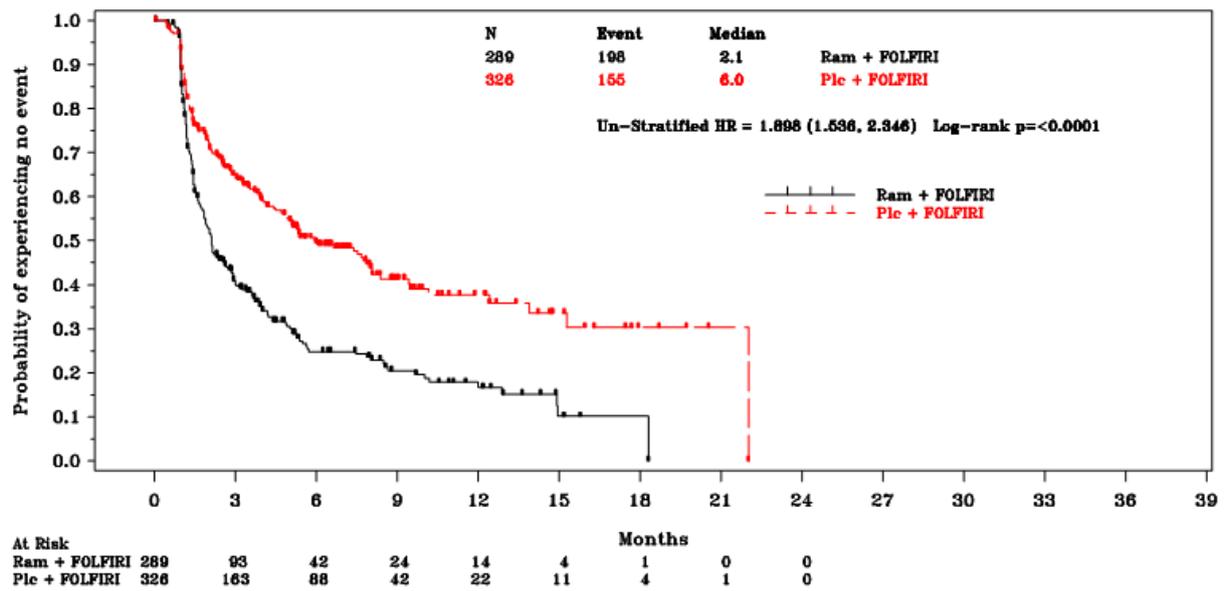


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population)

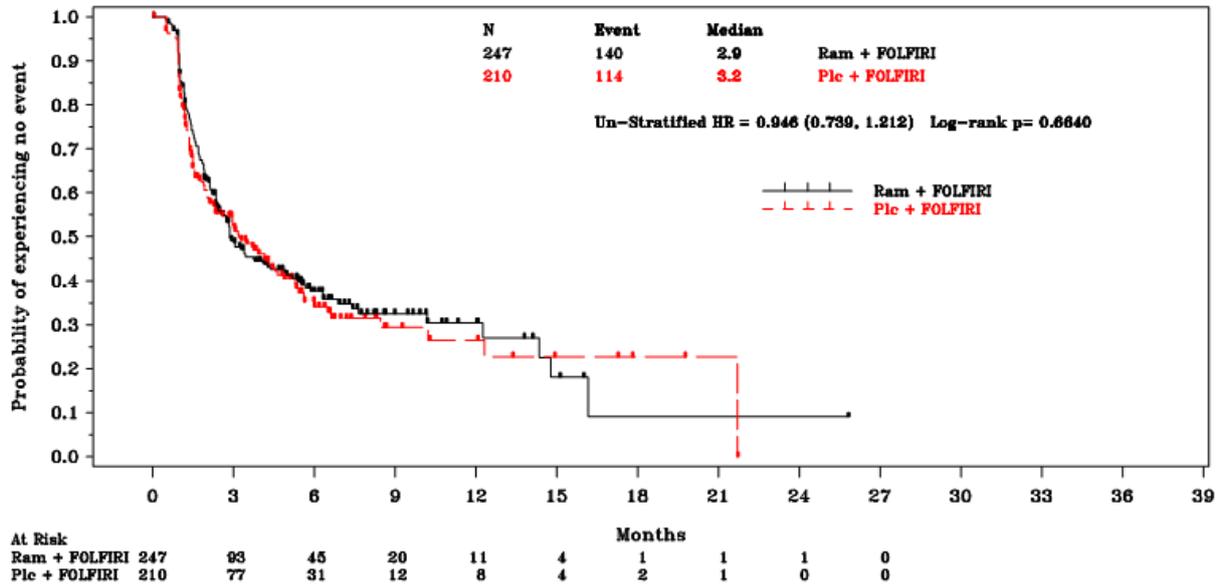


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)

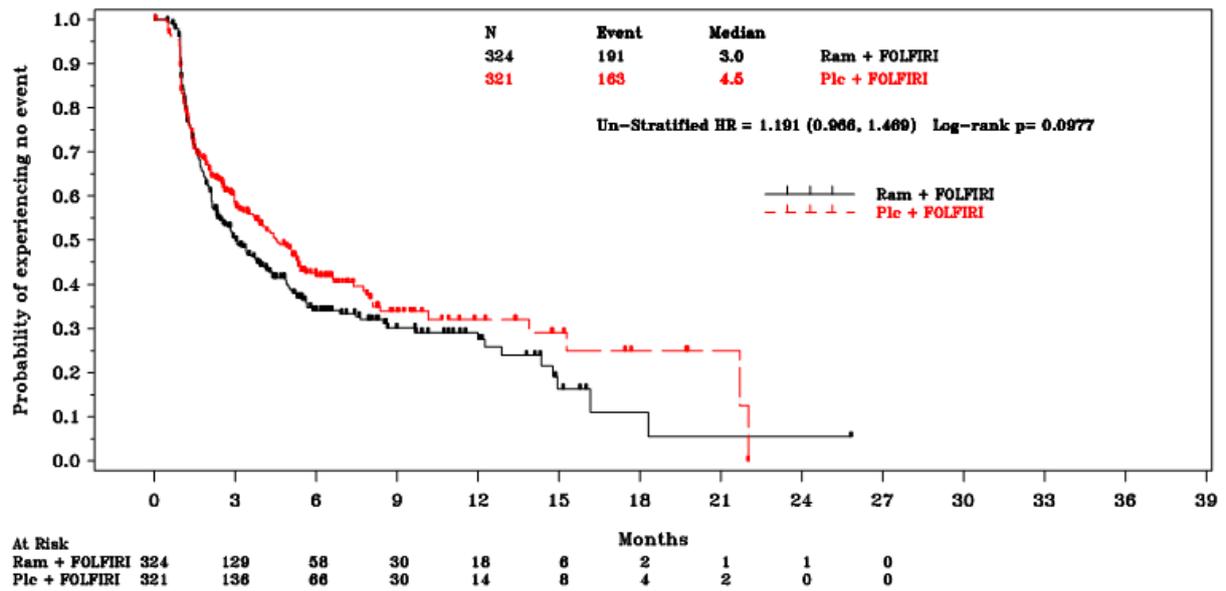


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT, Subgruppe: <65 Jahre (ITT-Population)

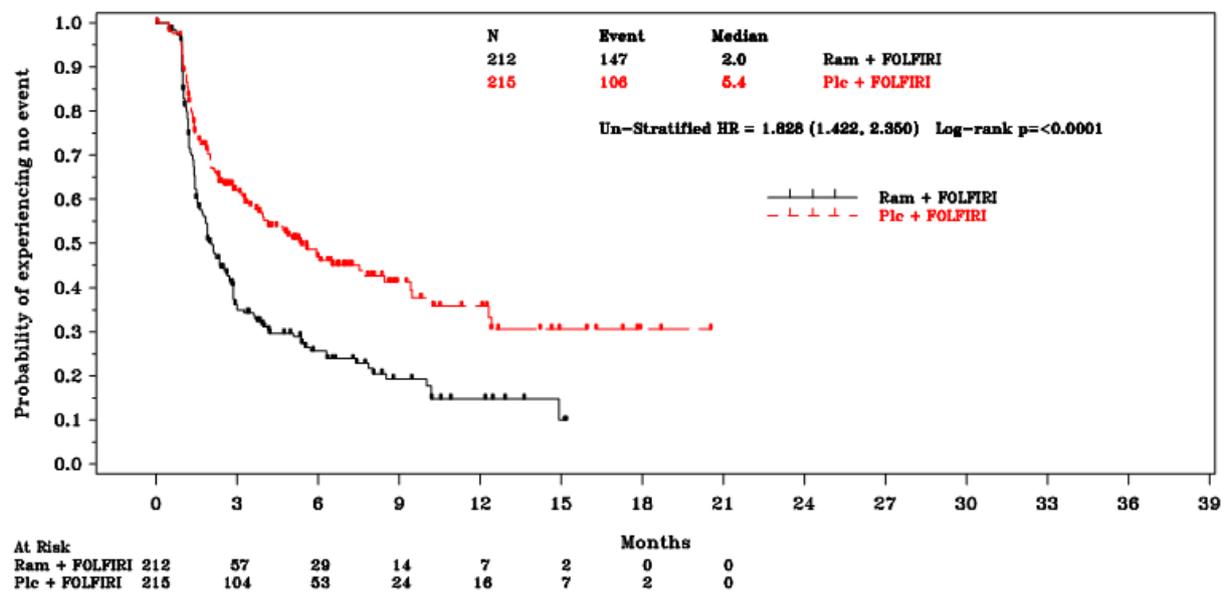


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT, Subgruppe: ≥65 Jahre (ITT-Population)

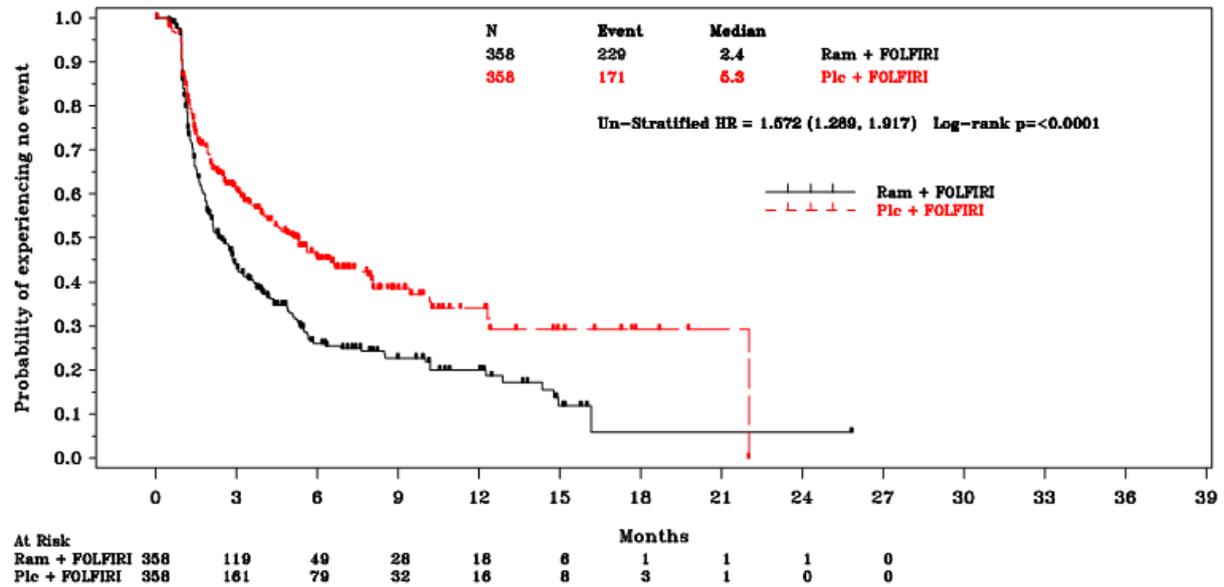


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Kolon (ITT-Population)

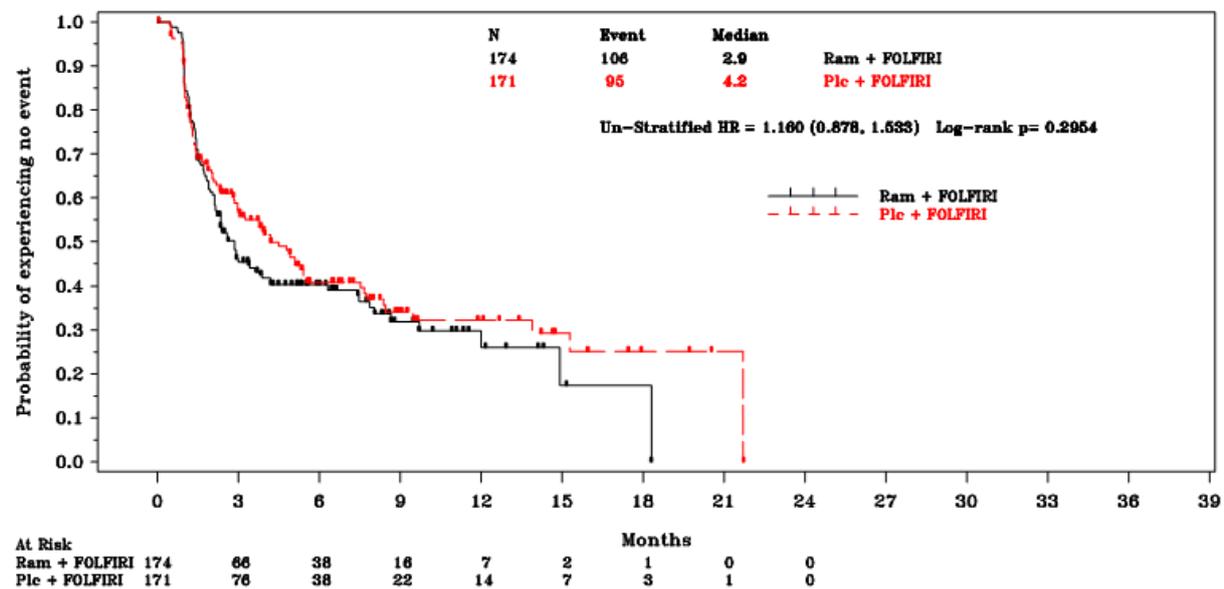


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Rektum (ITT-Population)

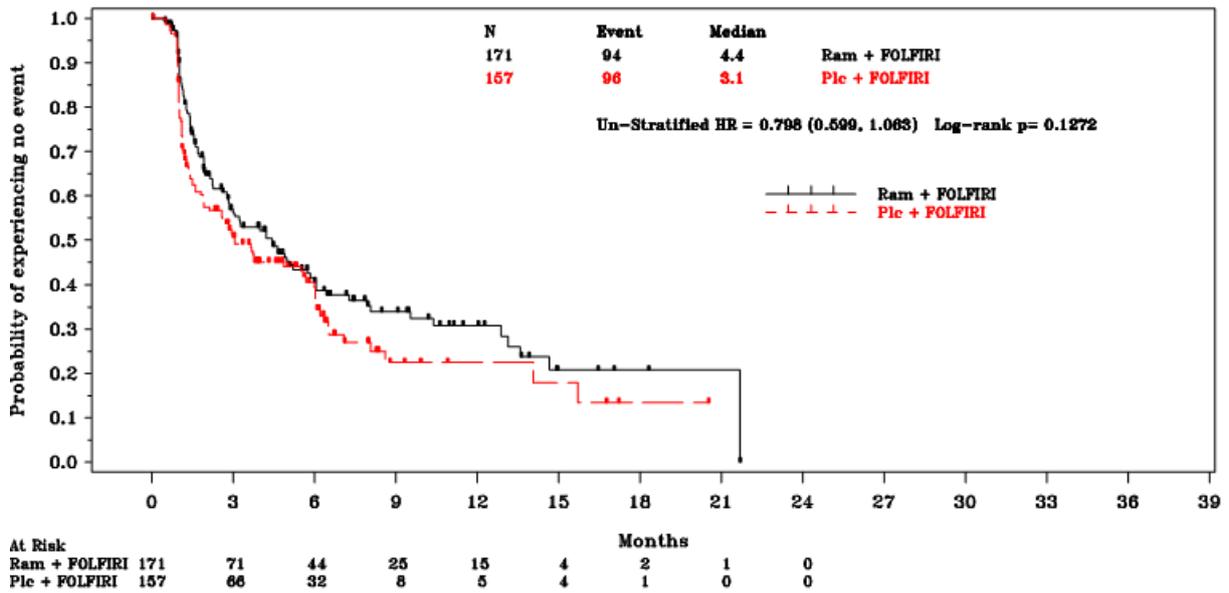


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (ITT-Population)

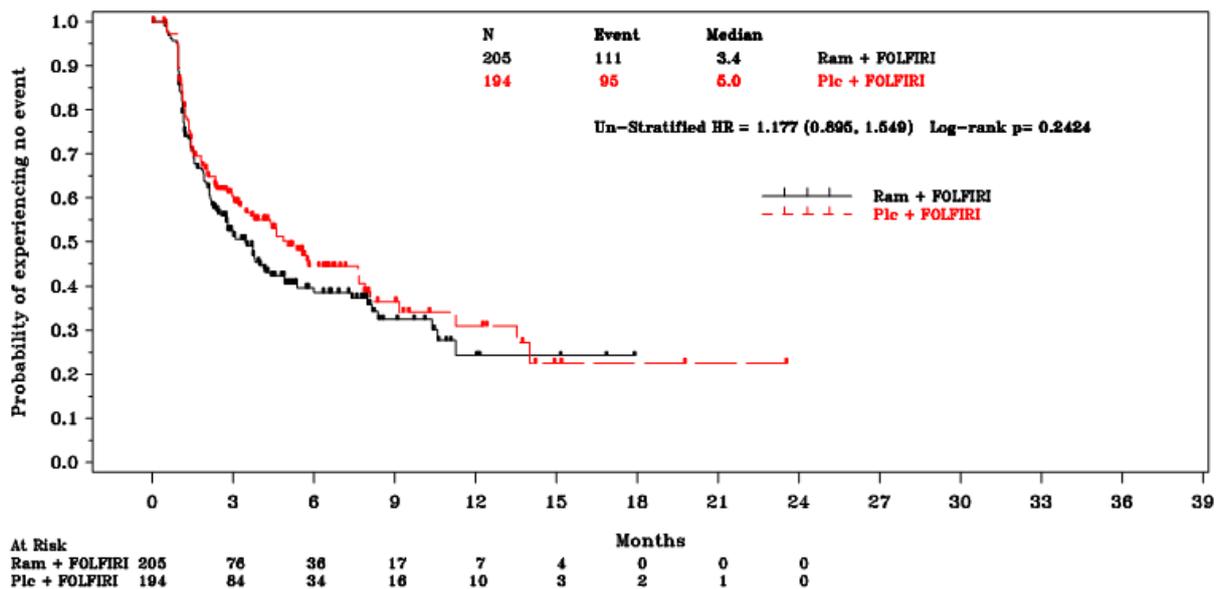


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (ITT-Population)

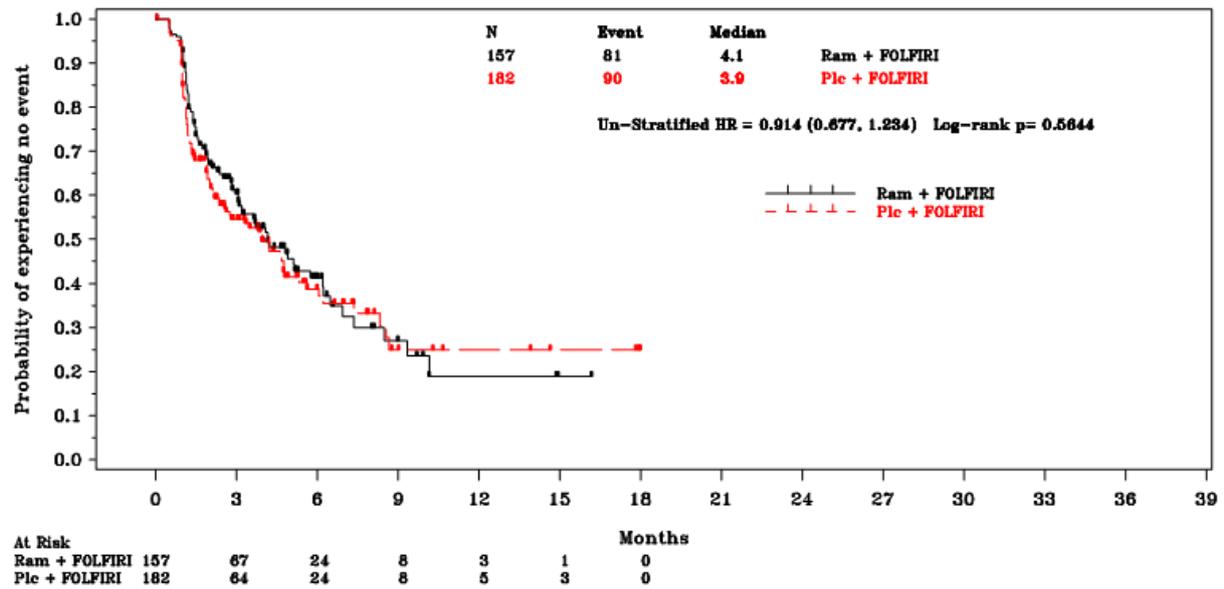


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (ITT-Population)

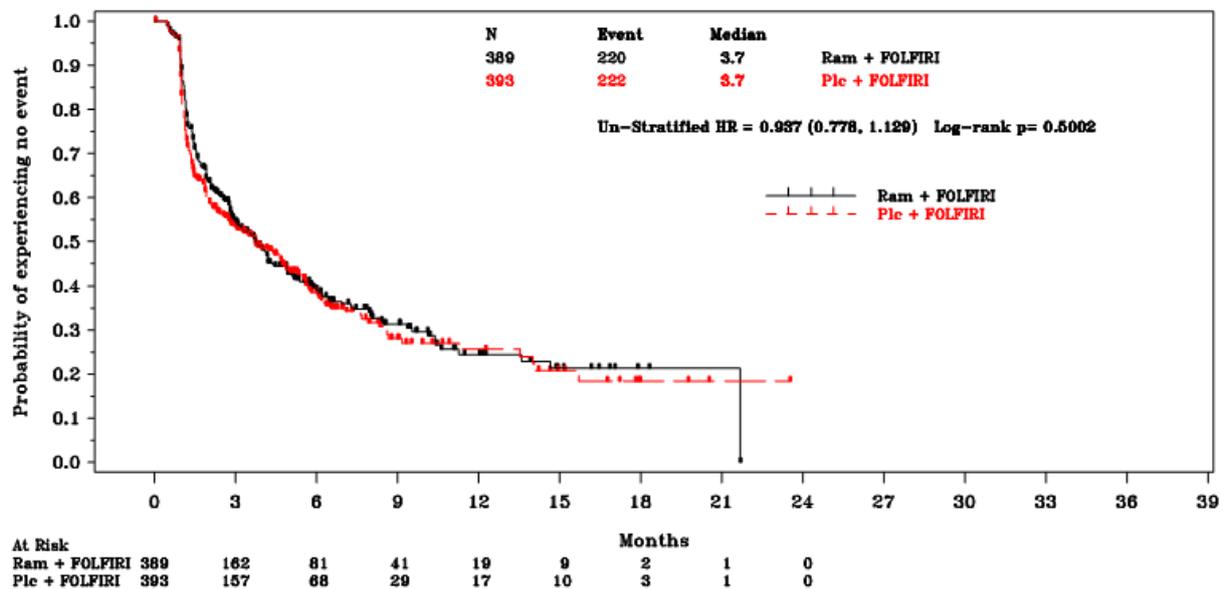


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: CEA $< 200 \mu\text{g/L}$ (ITT-Population)

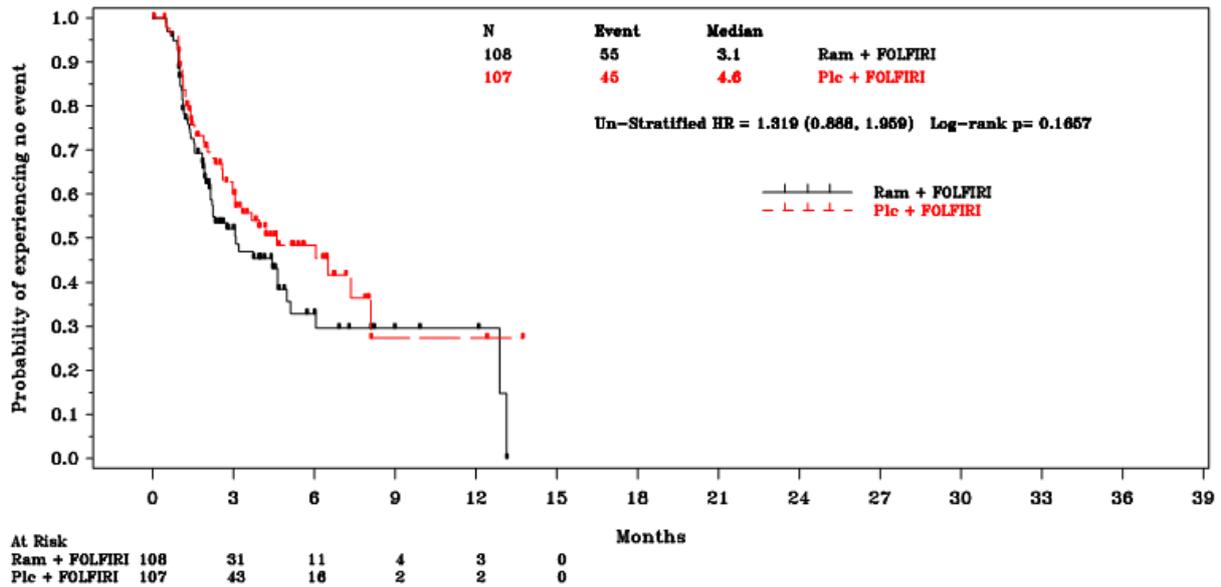


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: CEA 200 µg/L (ITT-Population)

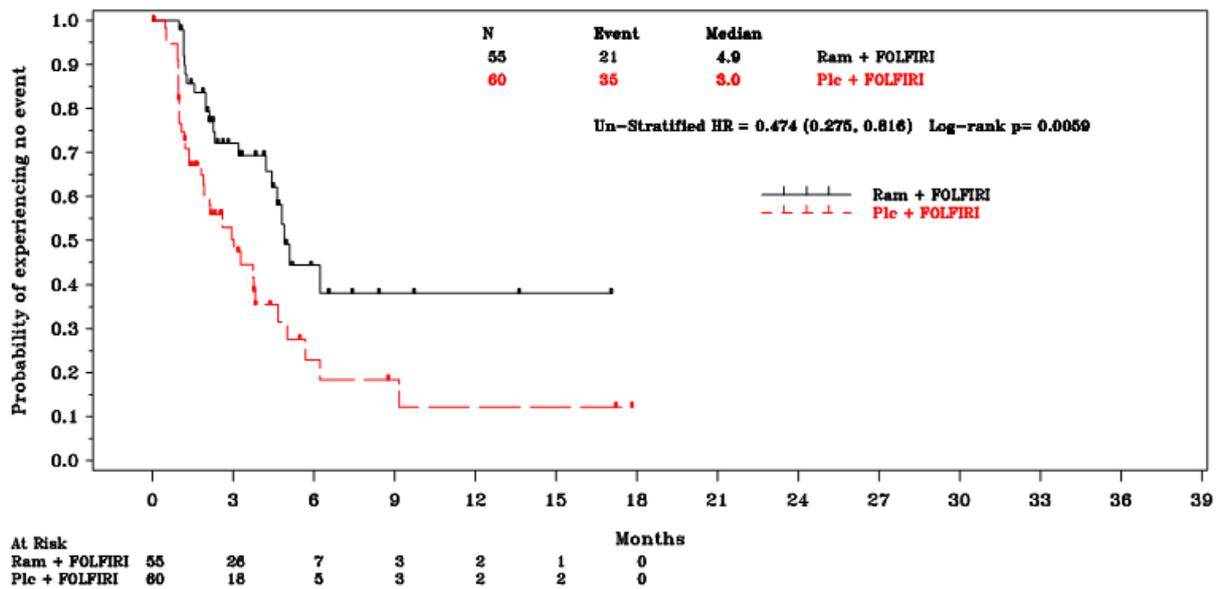


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression <3 Monate (ITT-Population)

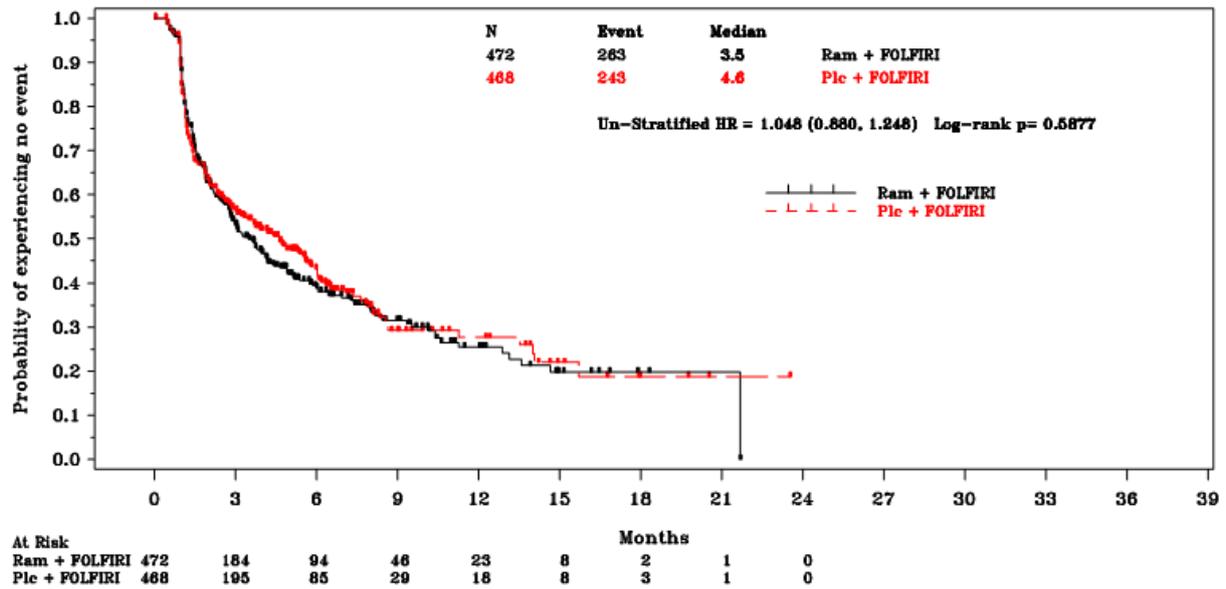


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ≥ 3 Monate (ITT-Population)

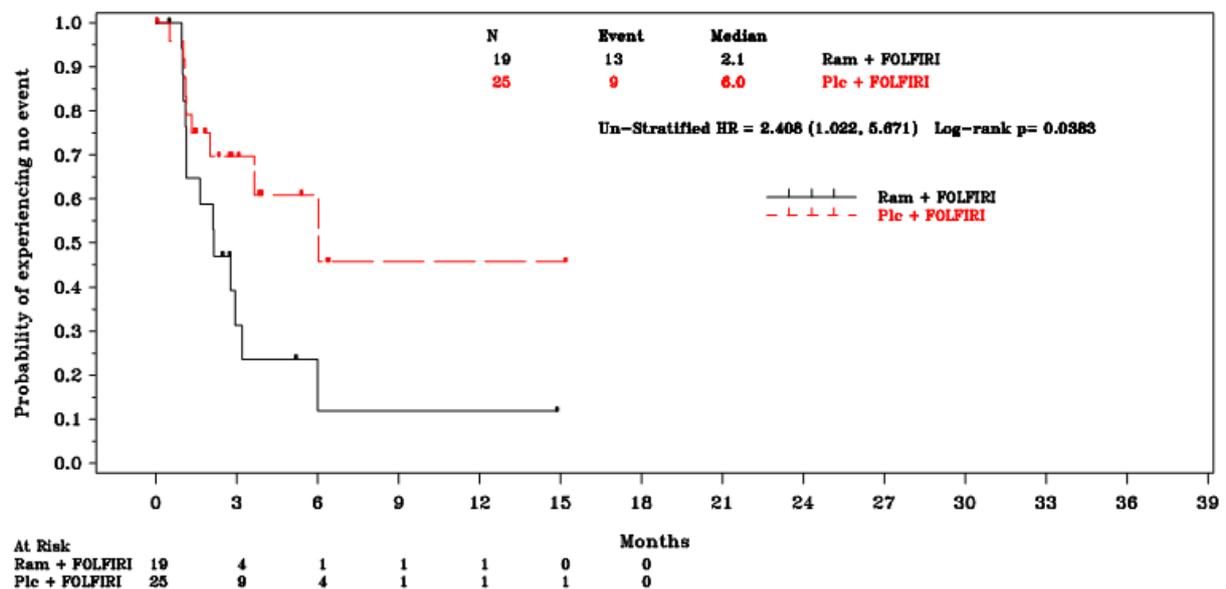


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT, Subgruppe: Deutschland (ITT-Population)

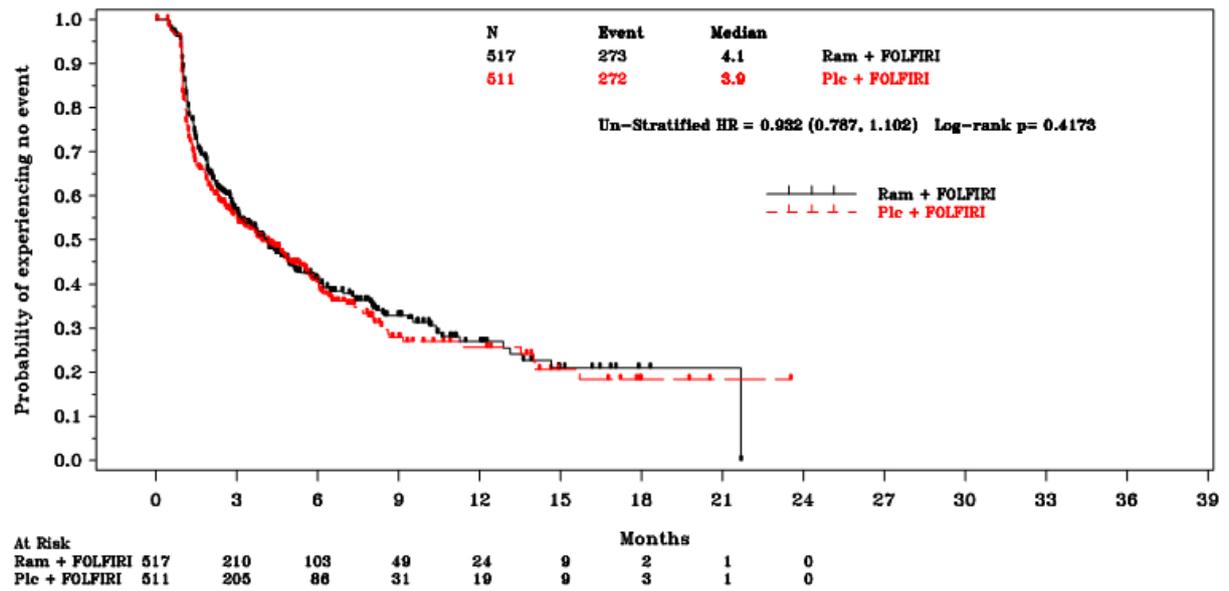


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhöe aus RCT, Subgruppe: Rest der Welt (ITT-Population)

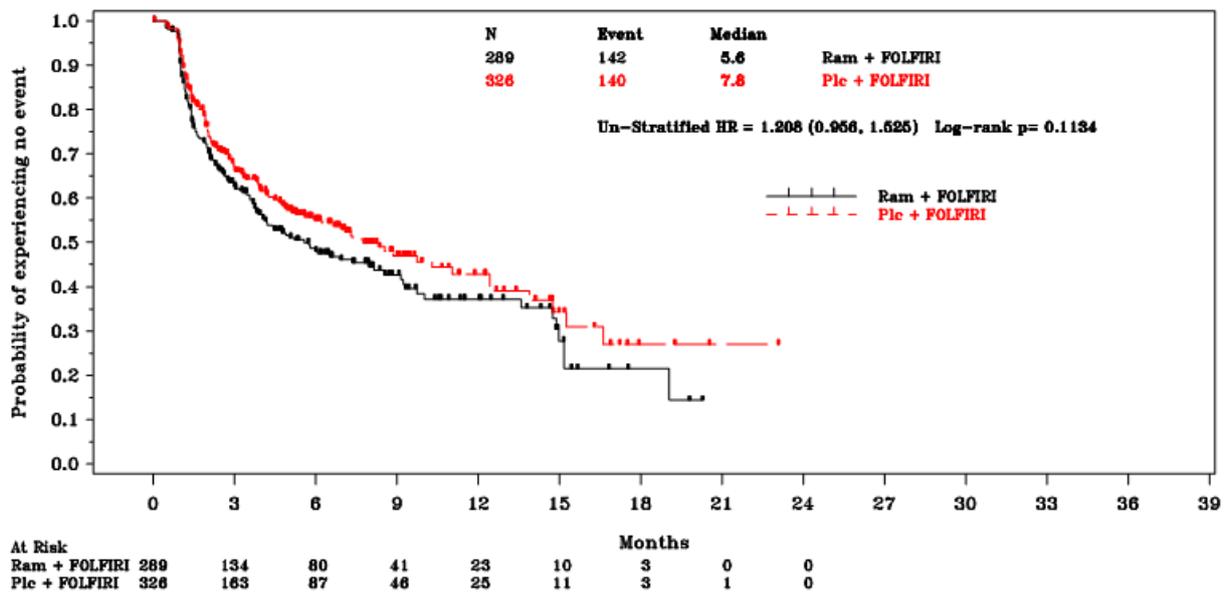


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population)

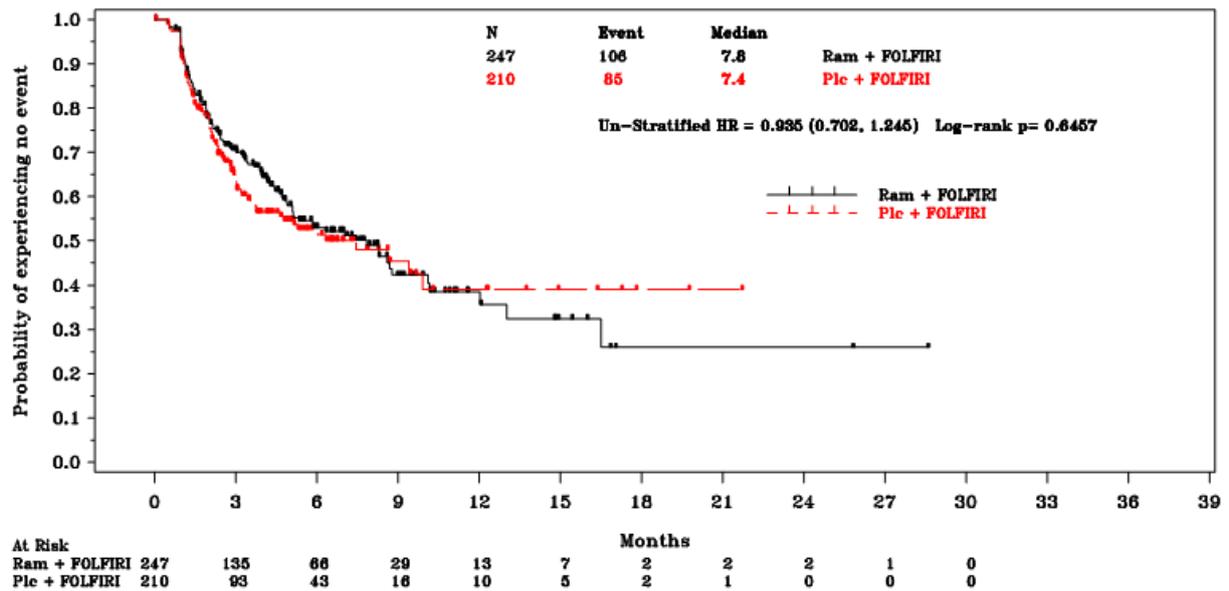


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)

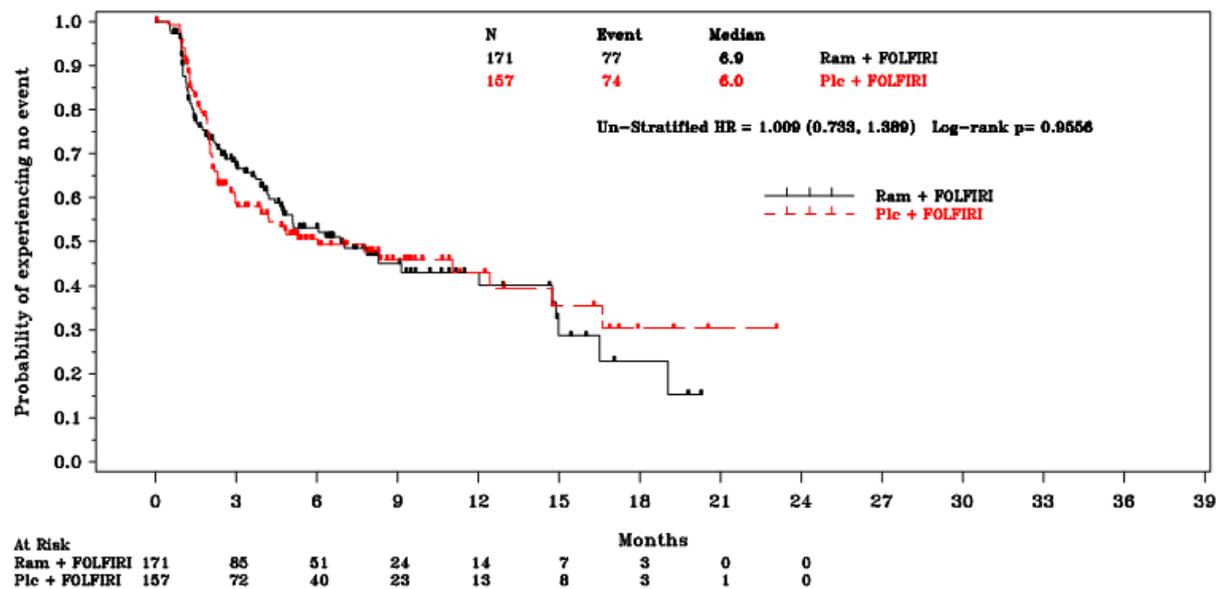


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (ITT-Population)

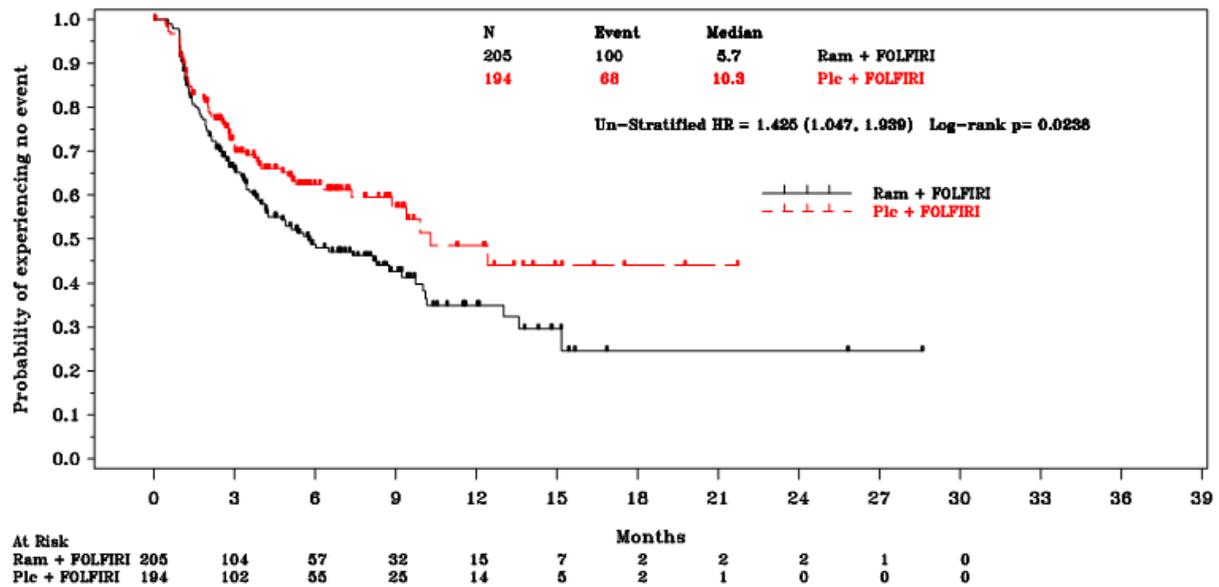


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (ITT-Population)

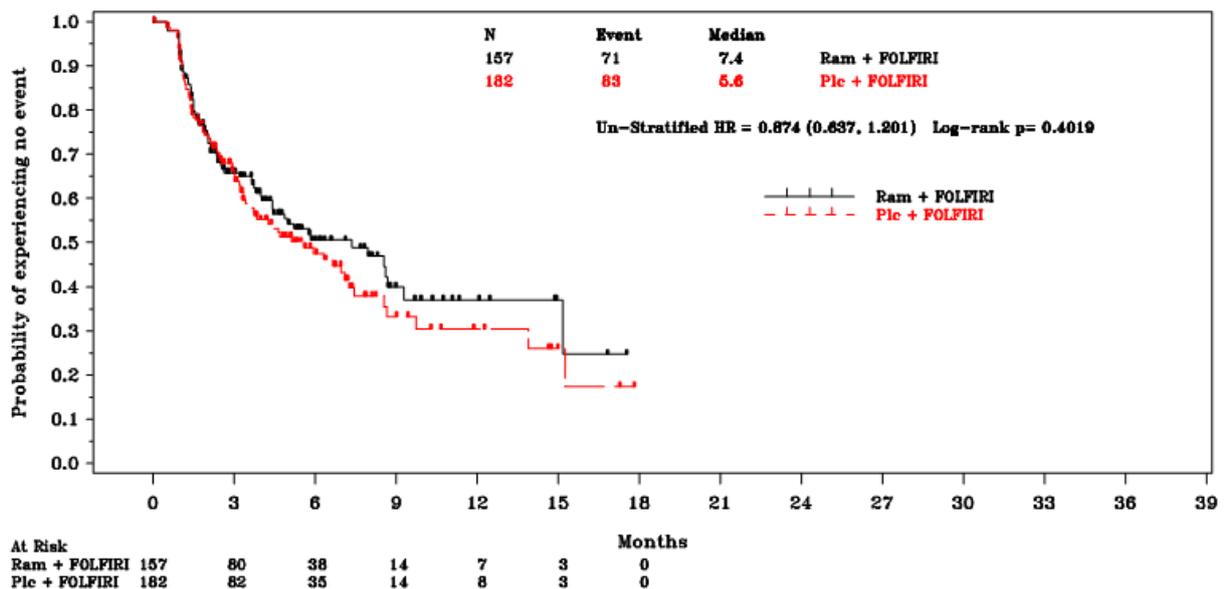


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥3 (ITT-Population)

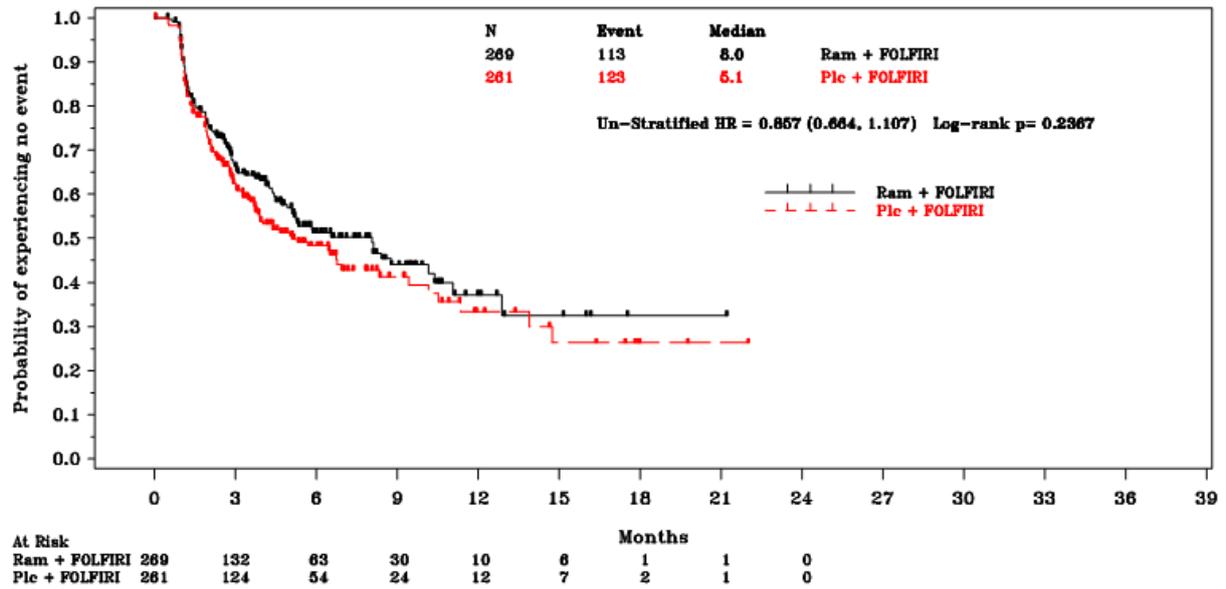


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT, Subgruppe: KRAS Mutant (ITT-Population)

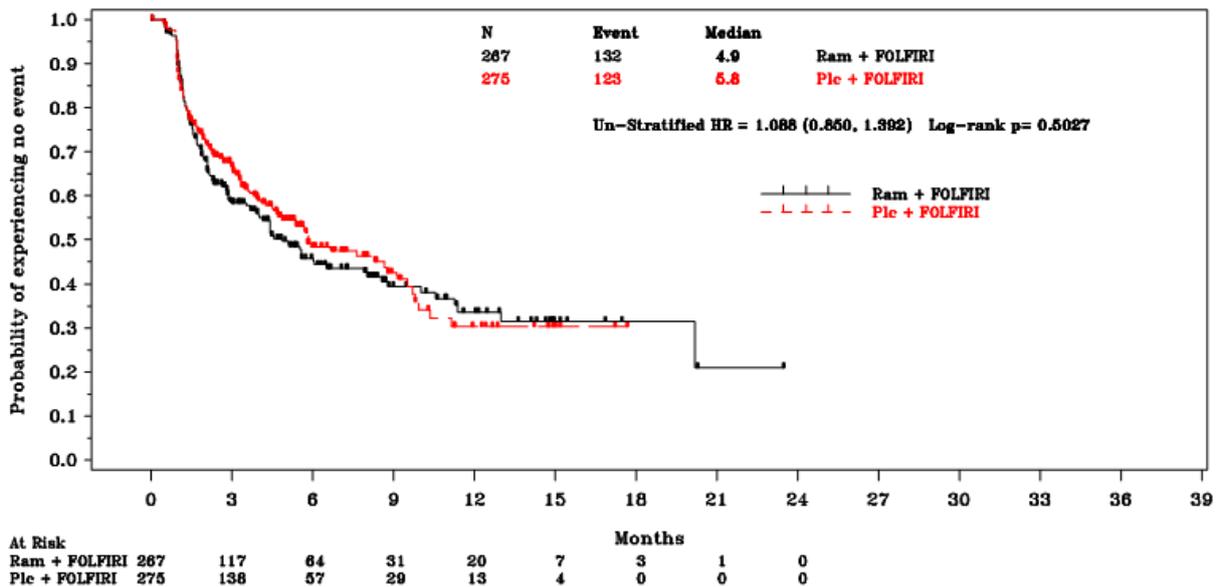


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT, Subgruppe: KRAS Wildtyp (ITT-Population)

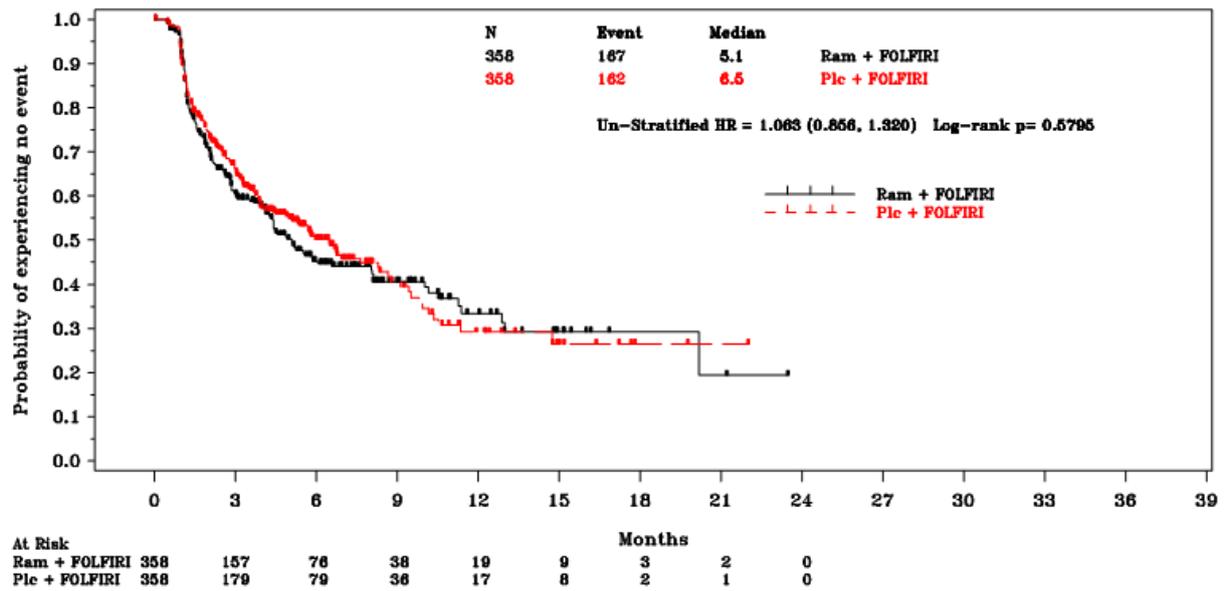


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Kolon (ITT-Population)

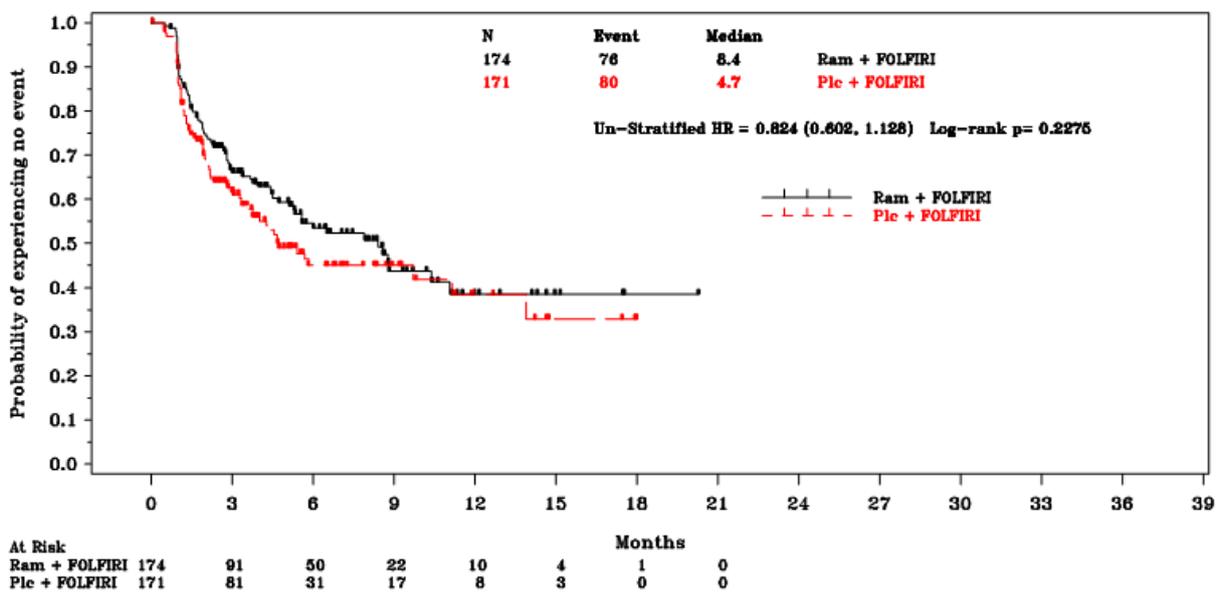


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Rektum (ITT-Population)

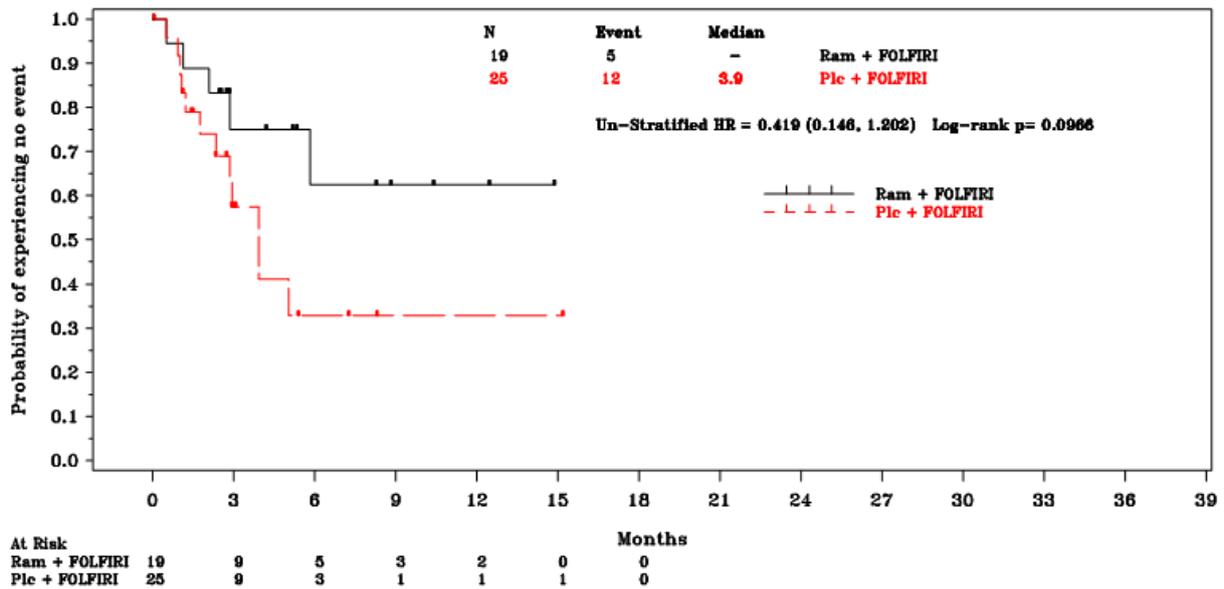


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT, Subgruppe: Deutschland (ITT-Population)

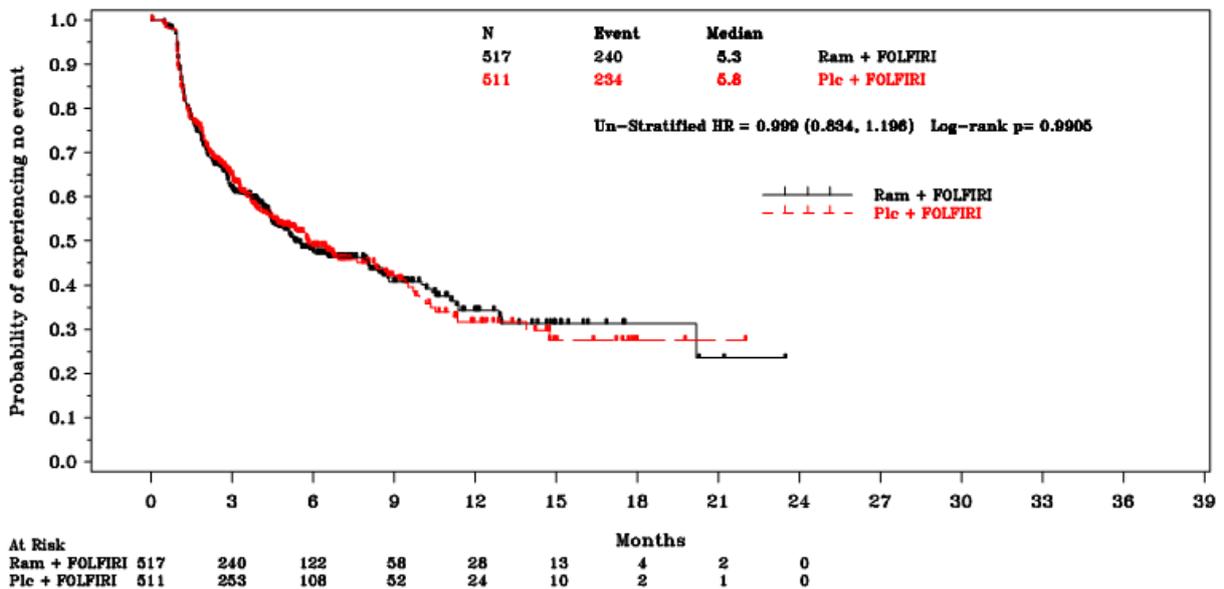


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT, Subgruppe: Rest der Welt (ITT-Population)

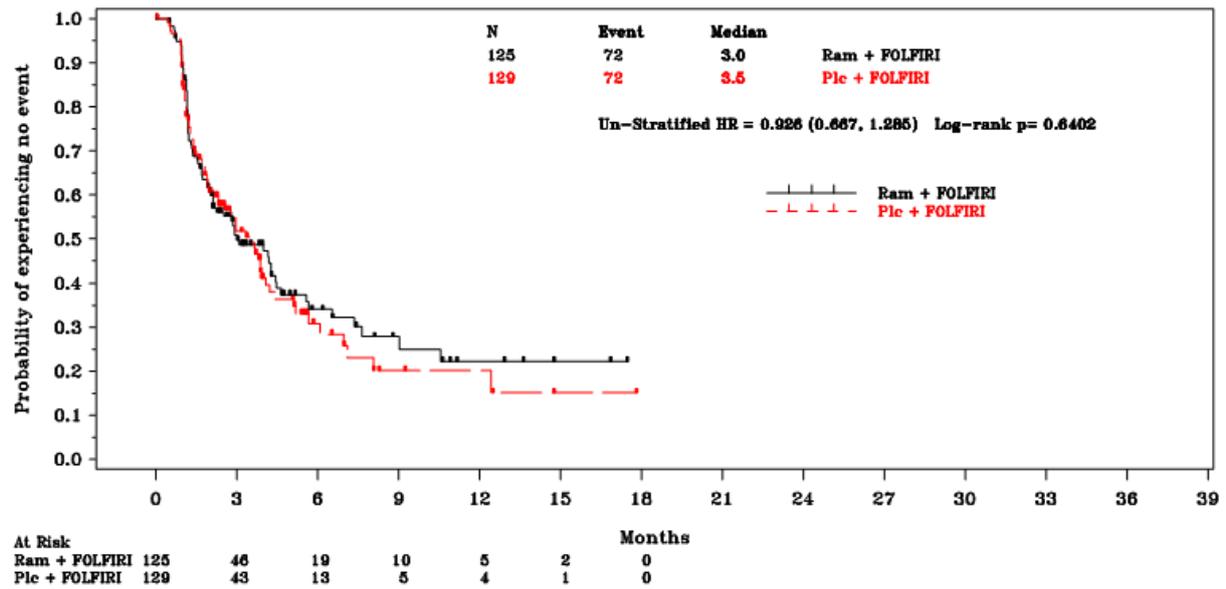


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monate (ITT-Population)

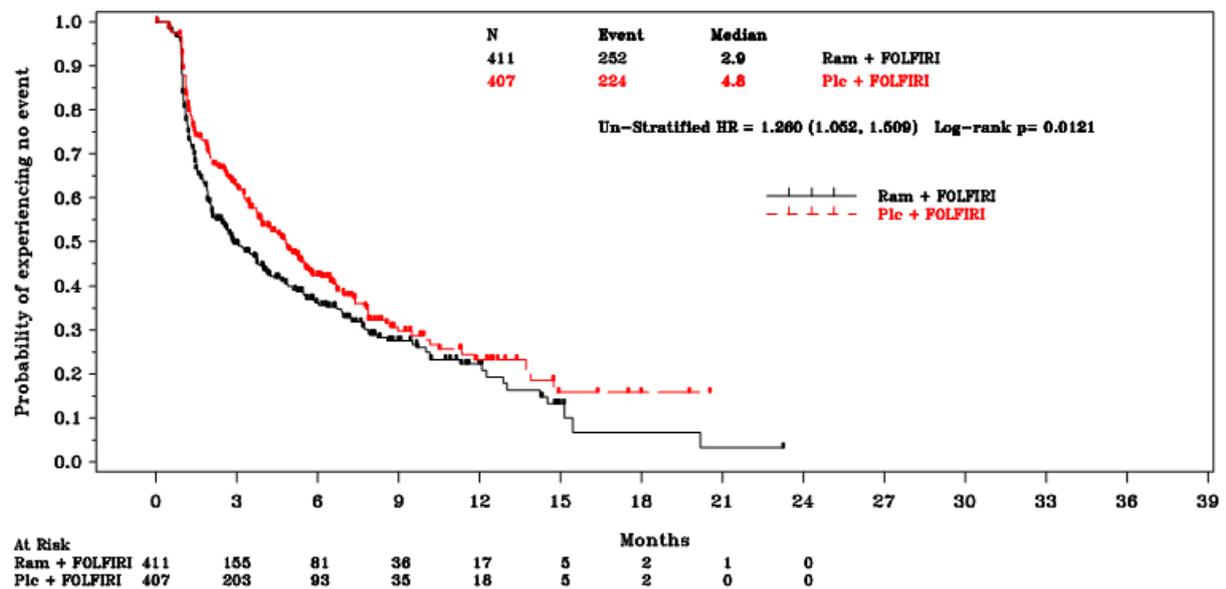


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ≥6 Monate (ITT-Population)

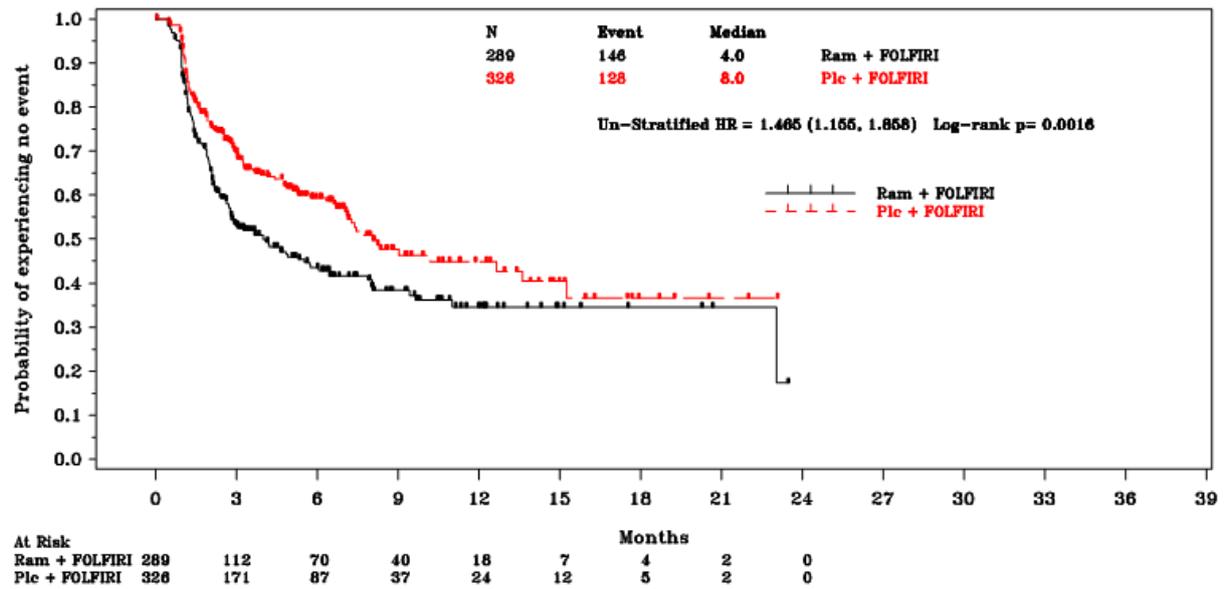


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT, Subgruppe: Männer (ITT-Population)

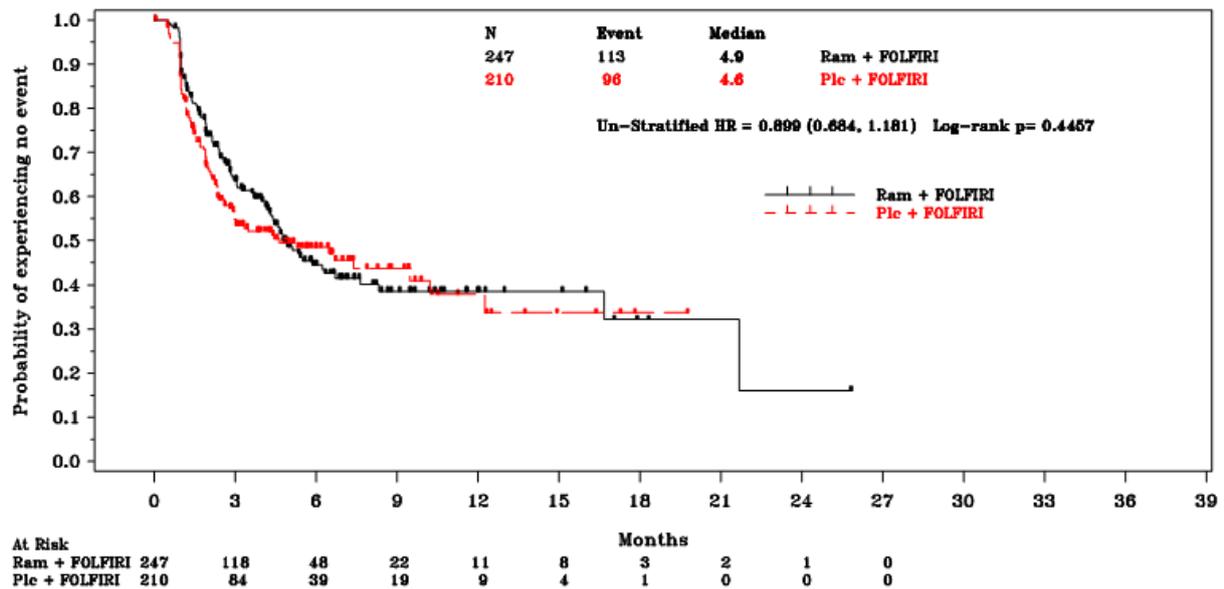


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT, Subgruppe: Frauen (ITT-Population)

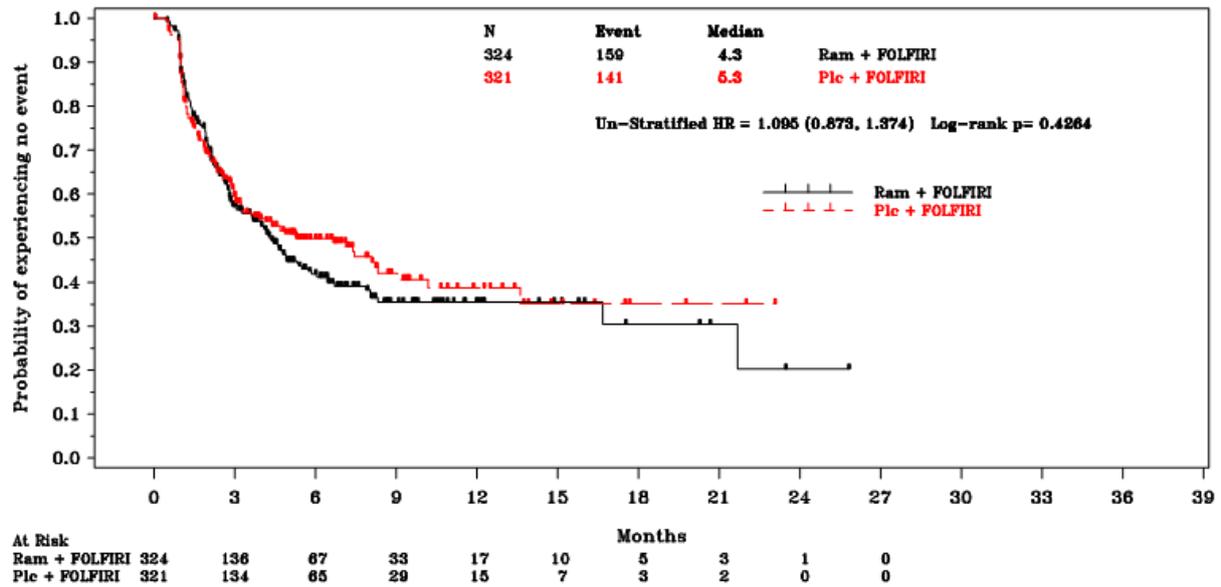


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT, Subgruppe: <65 Jahre (ITT-Population)

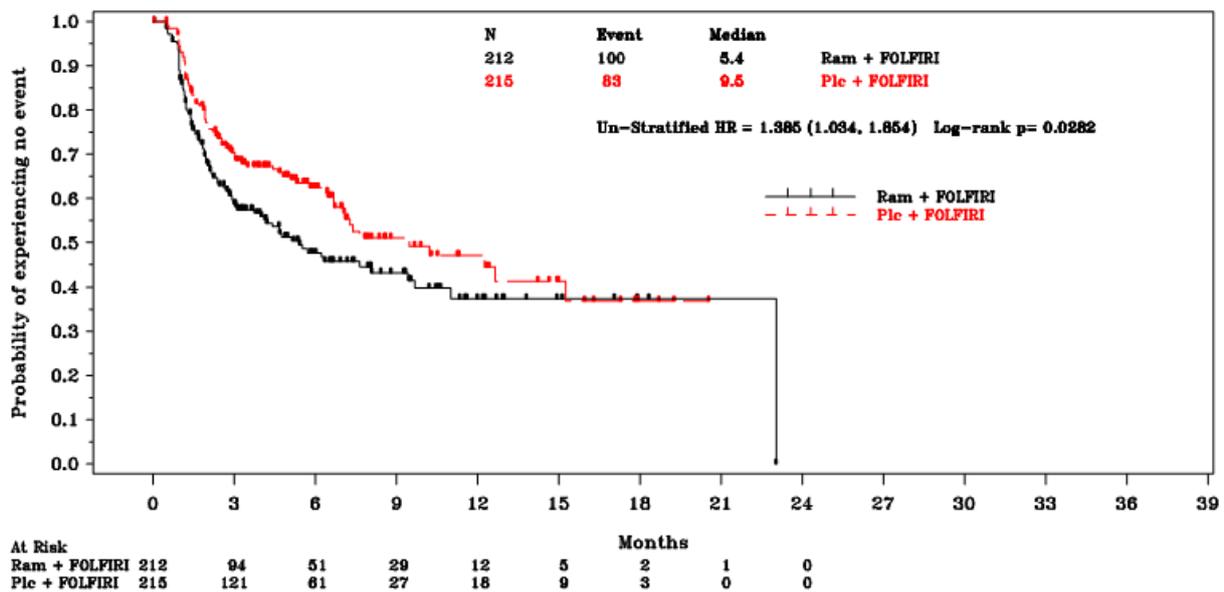


Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT, Subgruppe: ≥65 Jahre (ITT-Population)

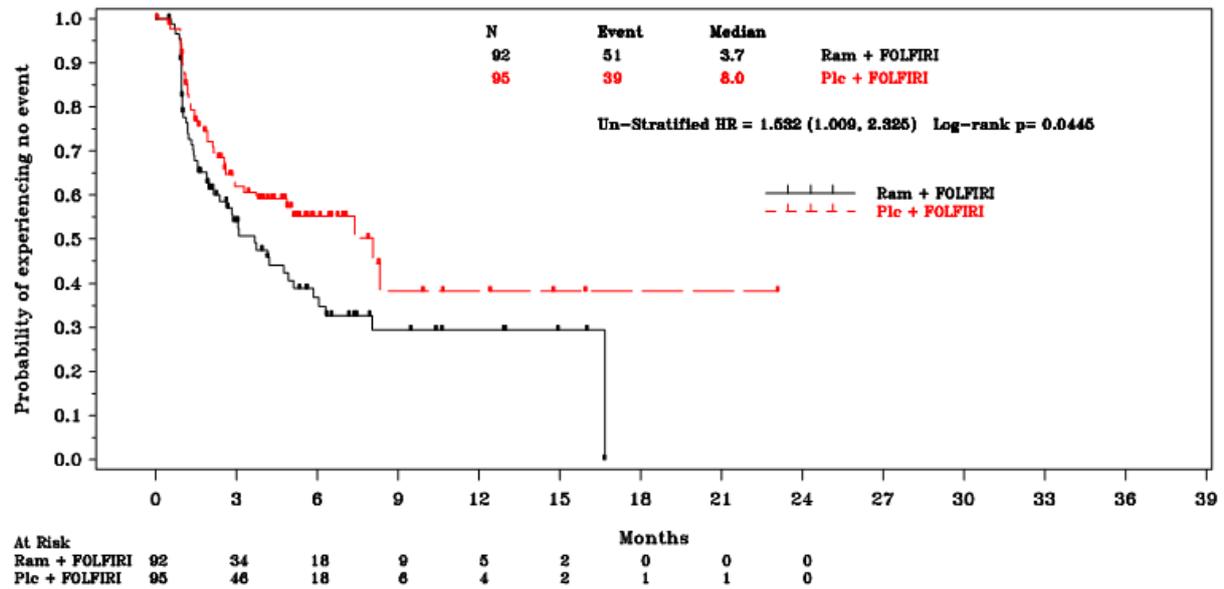


Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: ja (ITT-Population)

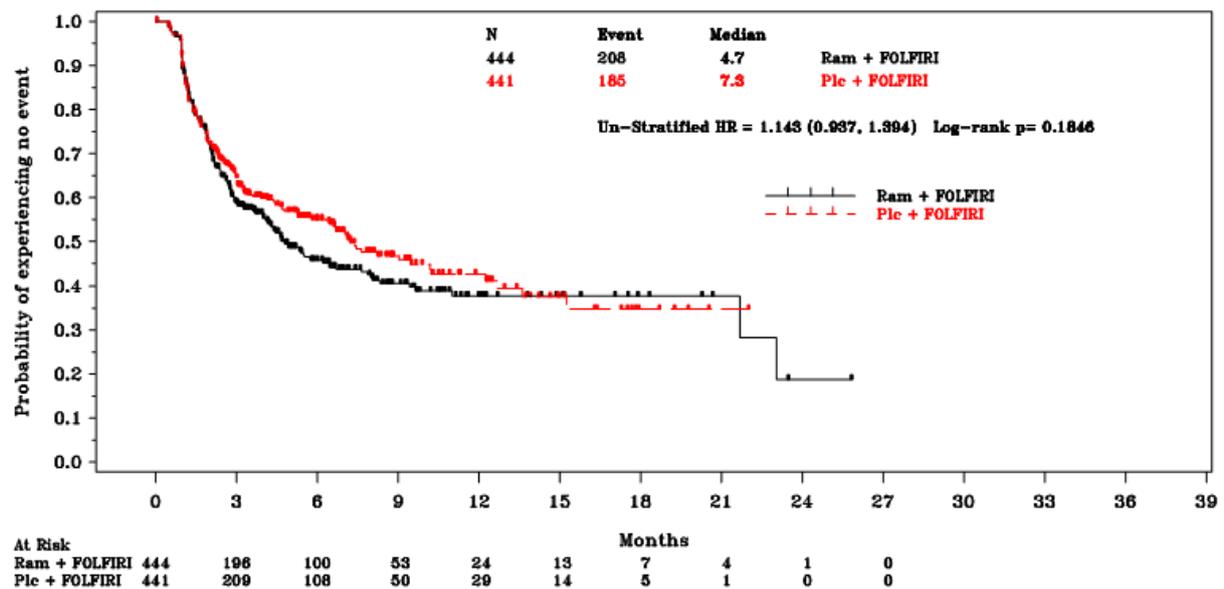


Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für Verstopfung aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: nein (ITT-Population)

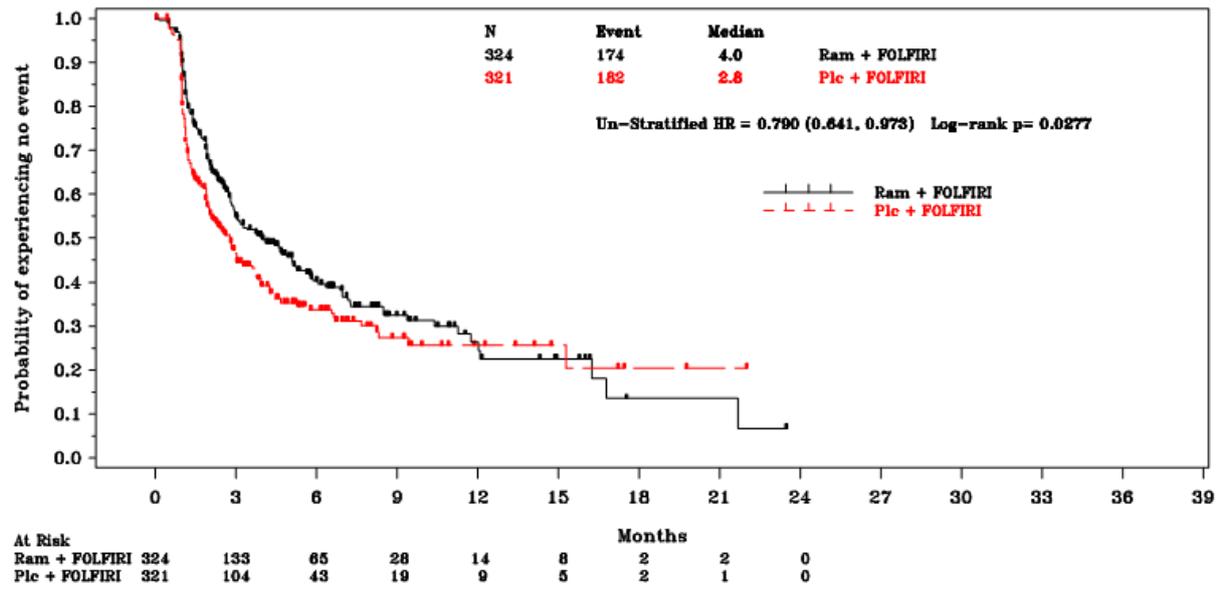


Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen aus RCT, Subgruppe: <65 Jahre (ITT-Population)

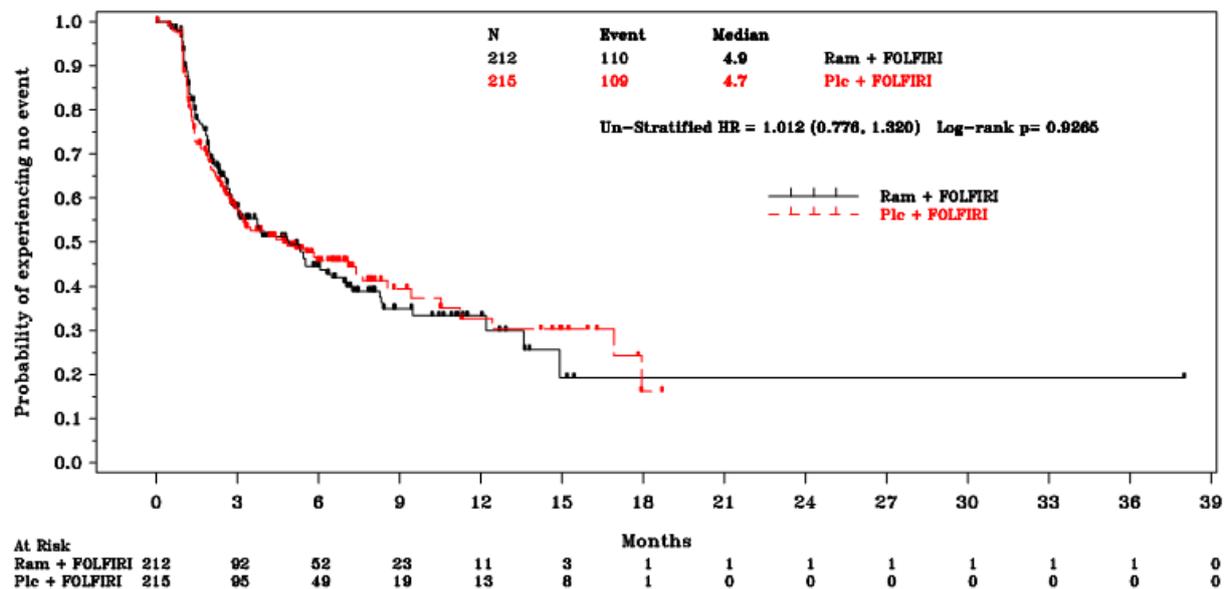


Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen aus RCT, Subgruppe: ≥65 Jahre (ITT-Population)

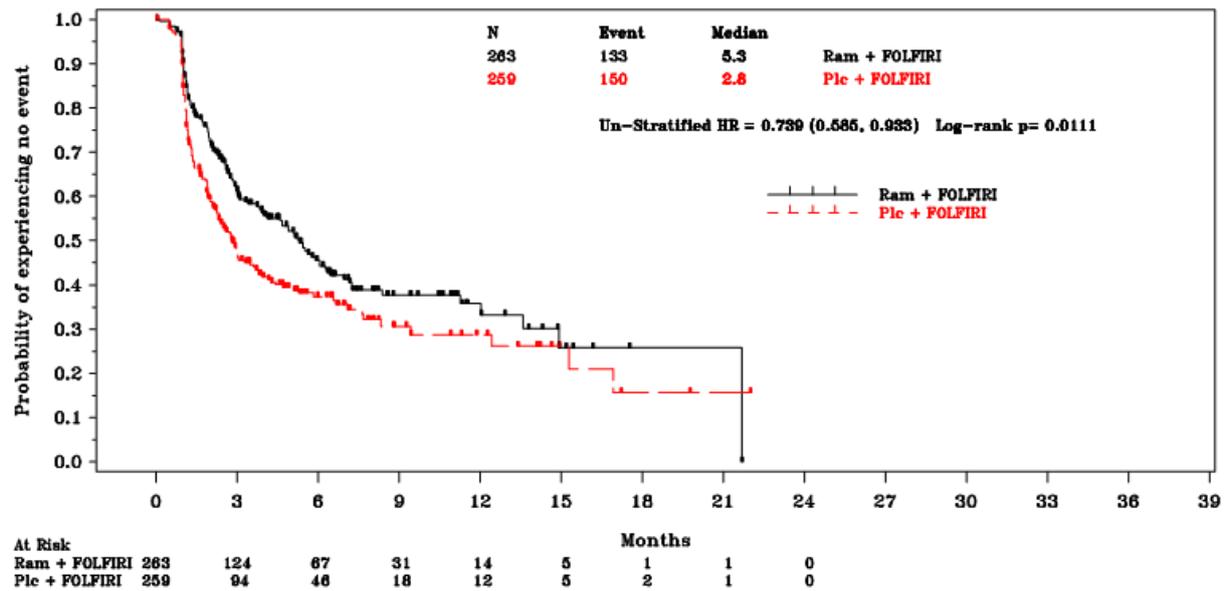


Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen aus RCT, Subgruppe: ECOG 0 (ITT-Population)

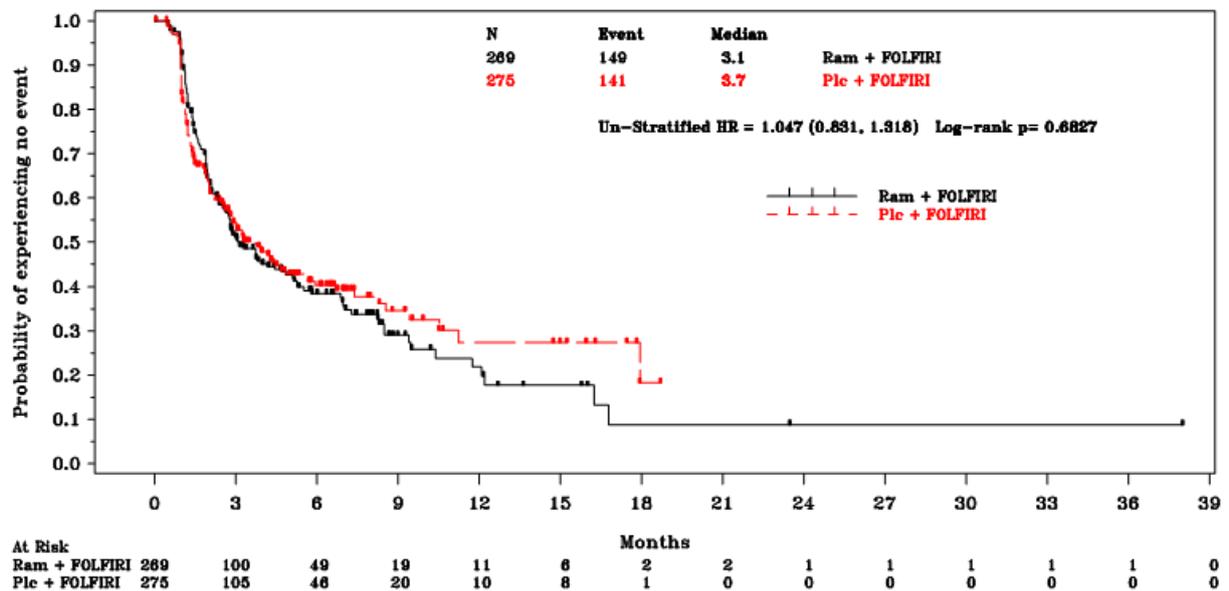


Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen aus RCT, Subgruppe: ECOG ≥1 (ITT-Population)

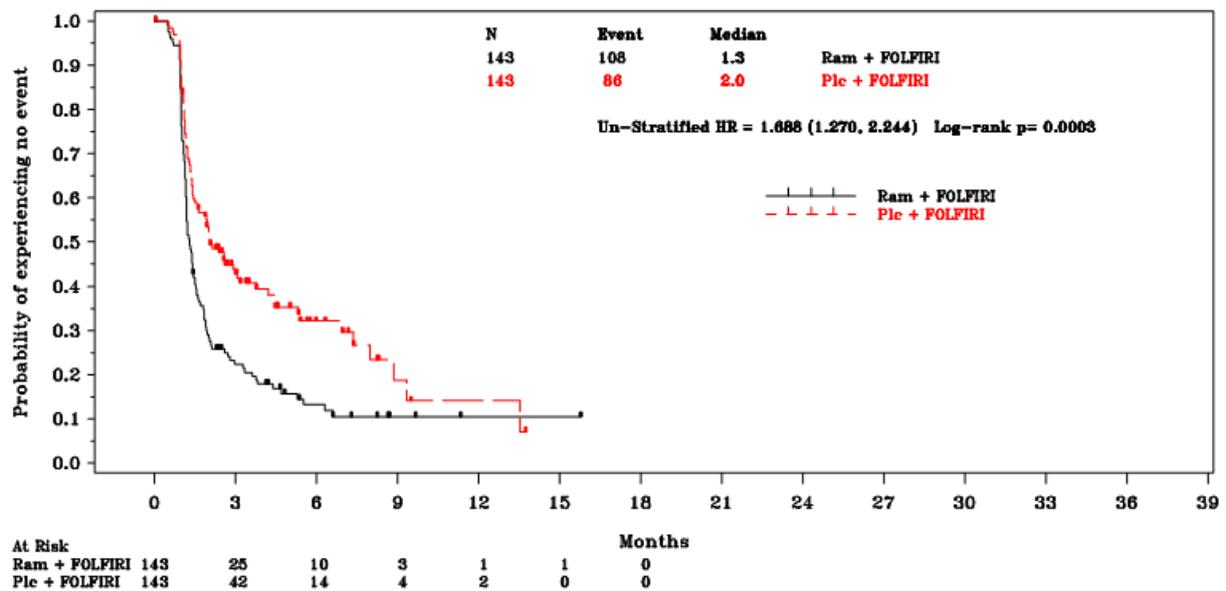


Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue aus RCT, Subgruppe: Nordamerika (ITT-Population)

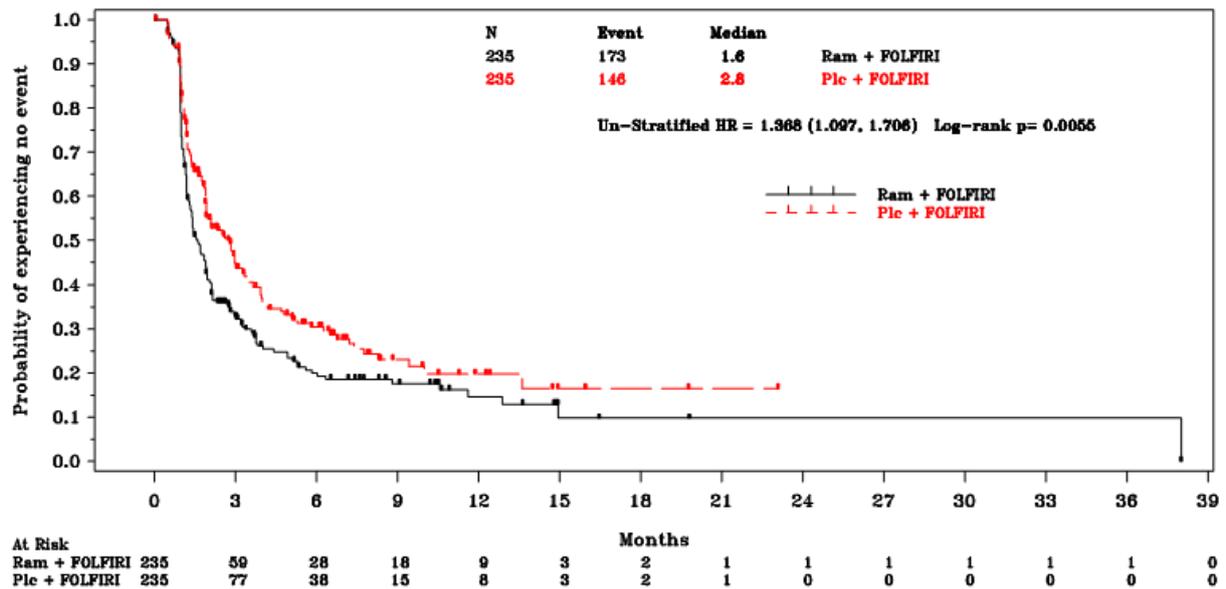


Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue aus RCT, Subgruppe: Europa (ITT-Population)

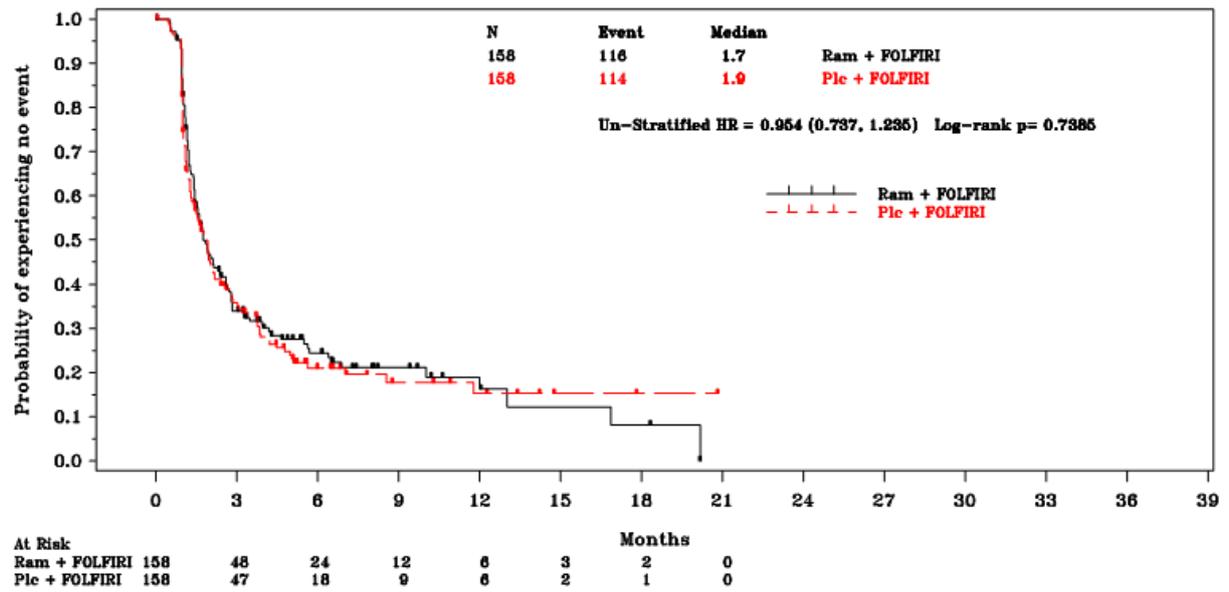


Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue aus RCT, Subgruppe: andere Regionen (ITT-Population)

4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse - RCT

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe					
1	169/171	0,1 [0,1;0,1]	152/155	0,1 [0,1;0,2]	1,27 [1,01;1,58], 0,0366
2	200/203	0,1 [0,1;0,1]	186/192	0,1 [0,1;0,1]	1,05 [0,85;1,28], 0,6376
≥3	153/155	0,1 [0,1;0,1]	181/181	0,1 [0,1;0,1]	0,90 [0,73;1,12], 0,3047
ausschließlich Lebermetastasen					
ja	92/93	0,1 [0,1;0,2]	90/93	0,2 [0,1;0,4]	1,39 [1,03;1,86], 0,0283
nein	430/436	0,1 [0,1;0,1]	429/435	0,1 [0,1;0,1]	0,98 [0,86;1,13], 0,7882

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

Für unerwünschte Ereignisse lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe ($p=0,1056$) und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Vorliegen von ausschließlich Lebermetastasen ($p=0,0415$) in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Auftreten vor. Für Patienten mit einem von Metastasen betroffenen Organ / Gewebe, sowie Patienten mit ausschließlich Lebermetastasen war der Behandlungseffekt statistisch signifikant. Die Beobachtung, dass sich das HR von 1,27 auf 0,90 reduziert, je höher die Anzahl der betroffenen Organe / Gewebe ist, deutet auf einen positiven Effekt durch die Aktivität der Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI insofern hin, als dass die durch die Tumorlast bedingte Symptomatik effektiver als im Vergleichsarm reduziert werden könnte. Da nur marginale Unterschiede im Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven mit Überlagerung und Überschneidung der Kurven der Subgruppen vorliegen (Abbildung 129 bis Abbildung 133), sowie praktisch alle Patienten in den jeweiligen Subgruppen ein unerwünschtes Ereignis innerhalb relativ kurzer Zeit aufweisen, ist kein klinisch relevanter Unterschied anzunehmen, so dass keine Fazitrelevanz besteht.

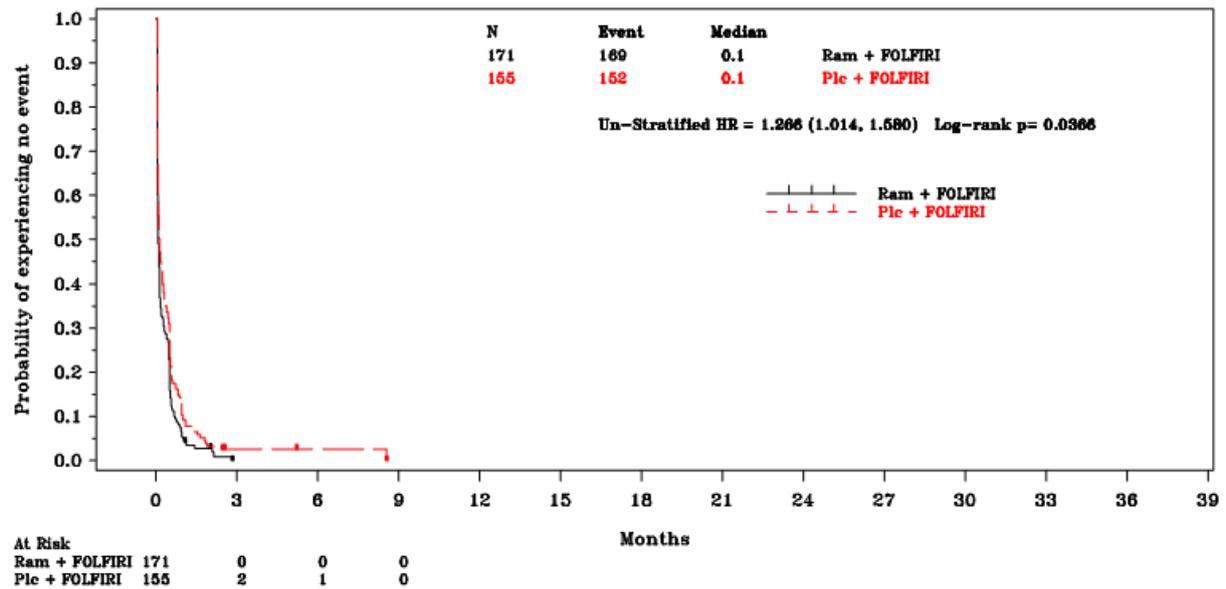


Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (Safety-Population)

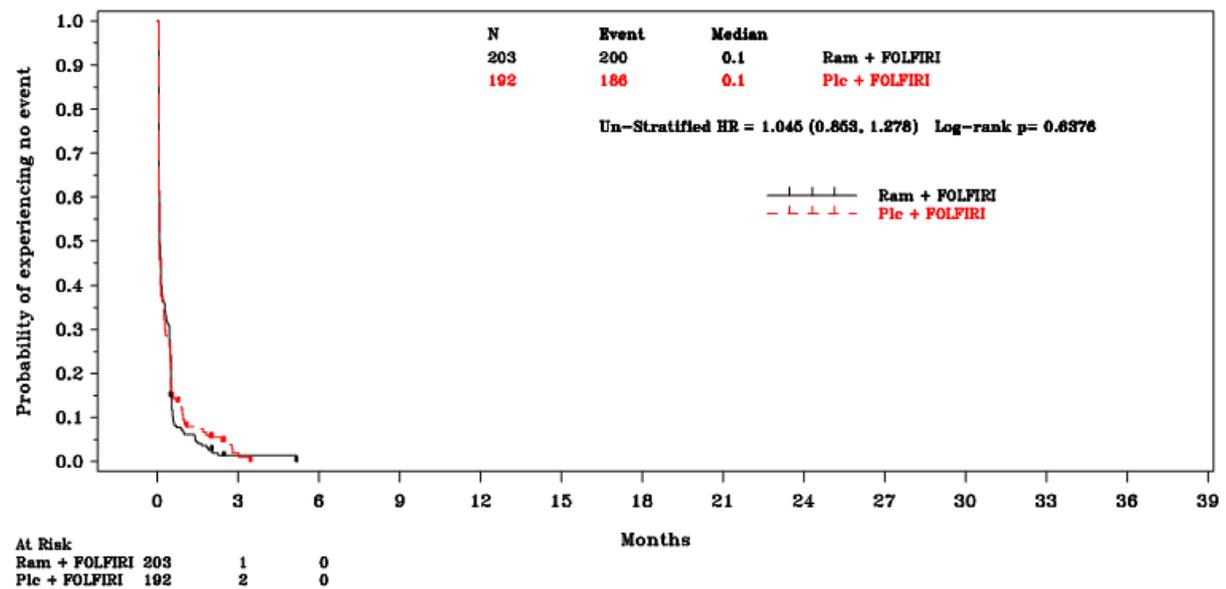


Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (Safety-Population)

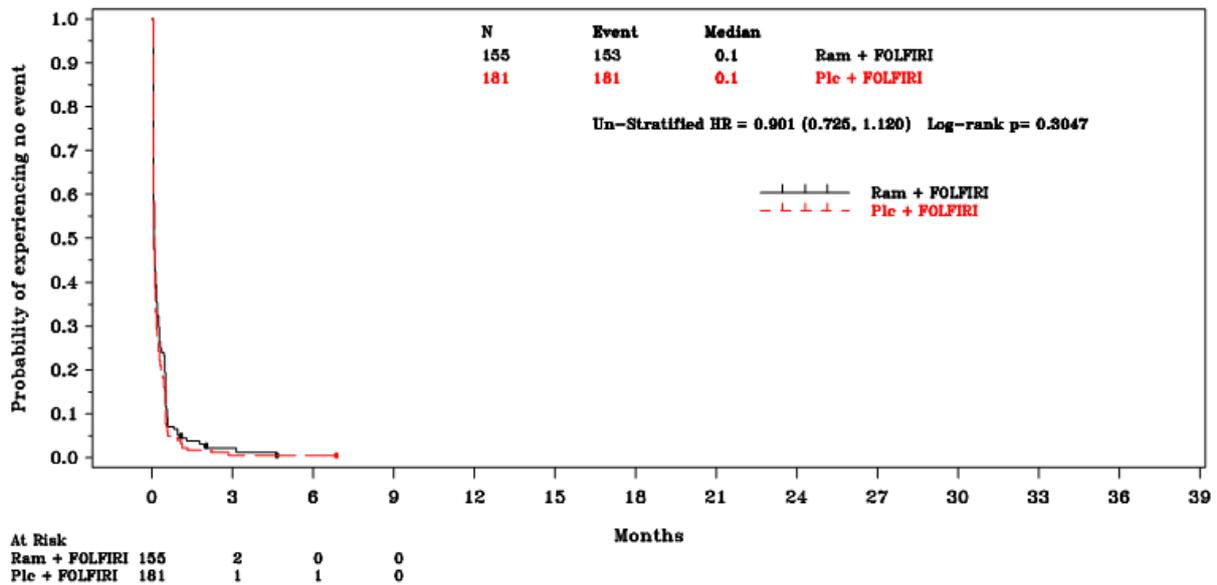


Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (Safety-Population)

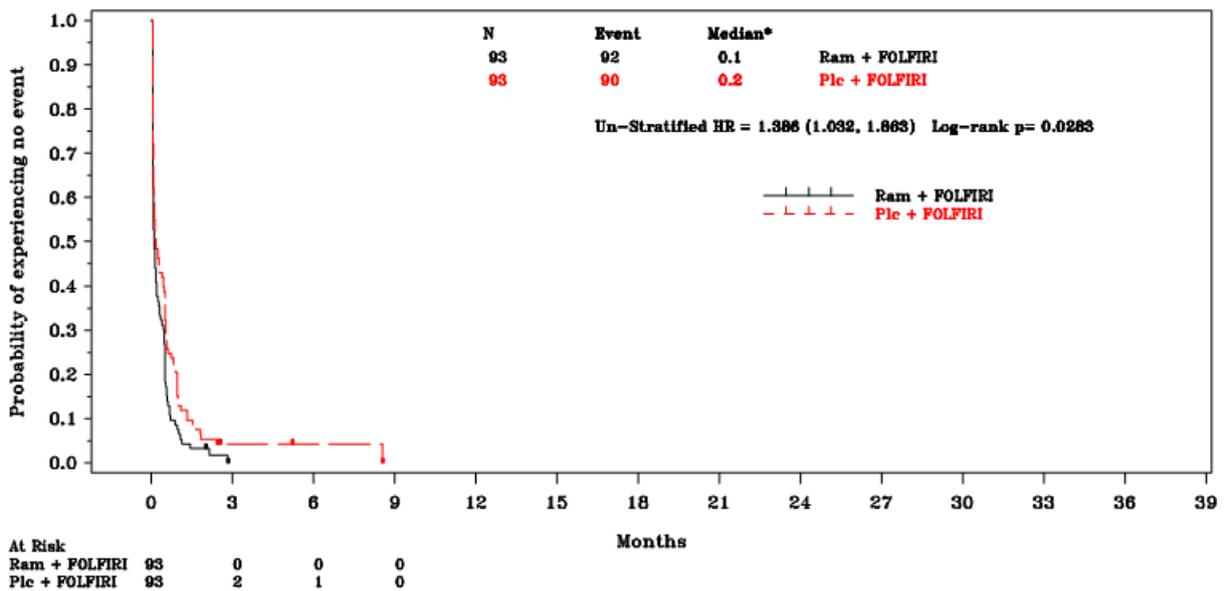


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: ja (Safety-Population)

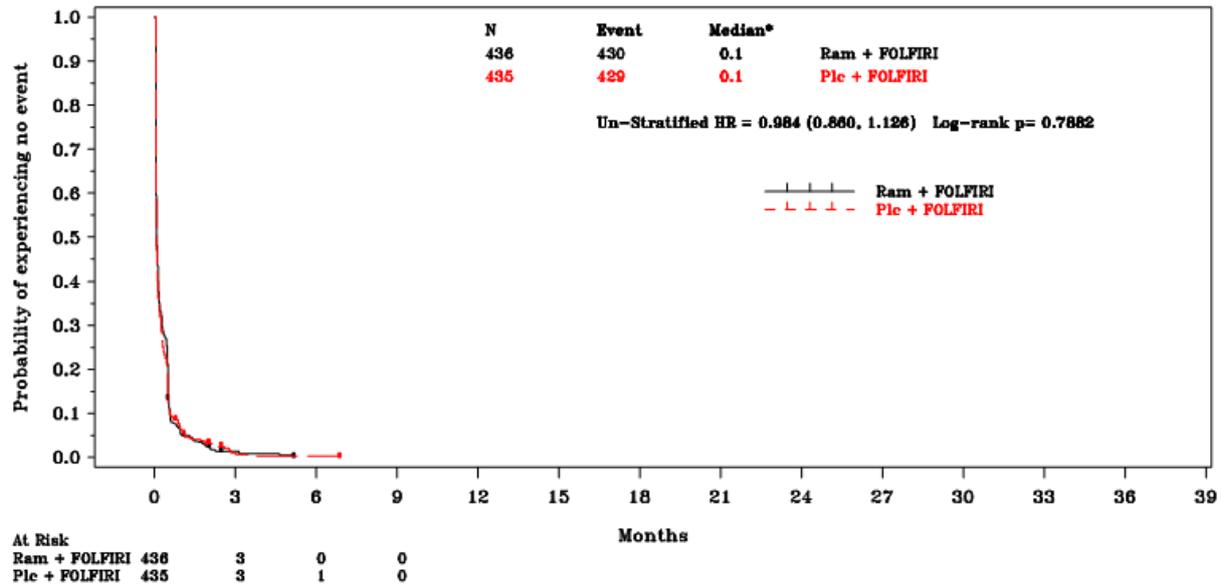


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: nein (Safety-Population)

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) HR [95%-KI], p-Wert
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Geschlecht					
Männer	101/286	NE [11,6;NE]	91/321	21,6 [11,3;NE]	1,27 [0,96;1,69], 0,0997
Frauen	88/243	16,4 [9,8;23,1]	73/207	9,7 [6,2;NE]	0,92 [0,67;1,25], 0,5784

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,1334). Sowohl für Männer als auch für Frauen lag analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor, weshalb diese Interaktion keine Berücksichtigung bei der Ableitung eines Zusatznutzens findet.

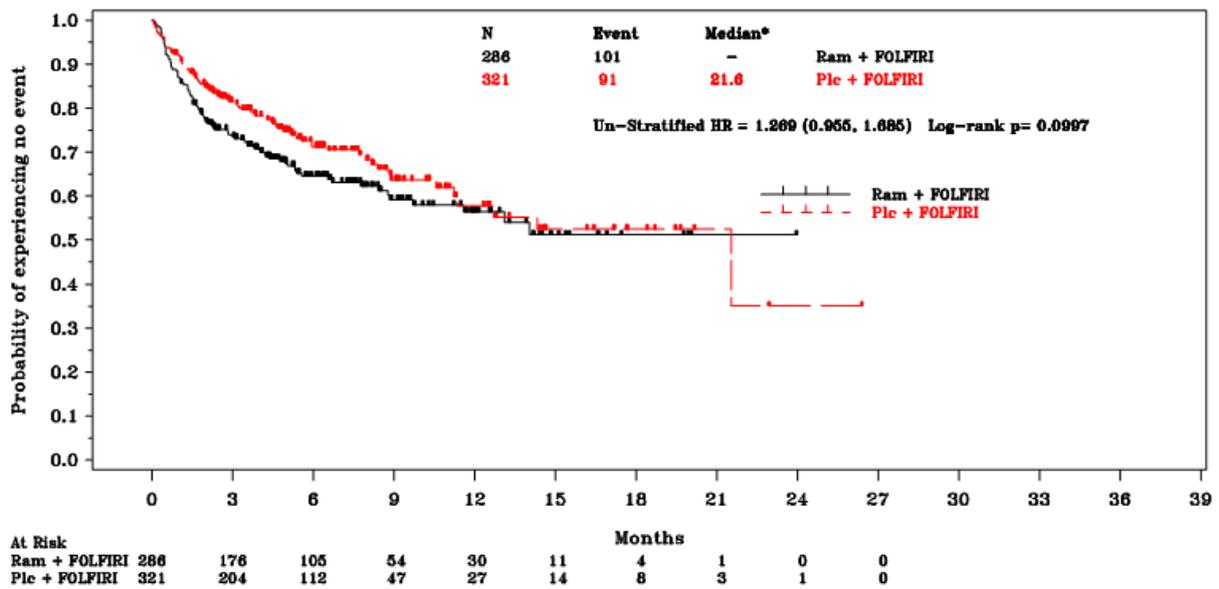


Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: Männer (Safety-Population)

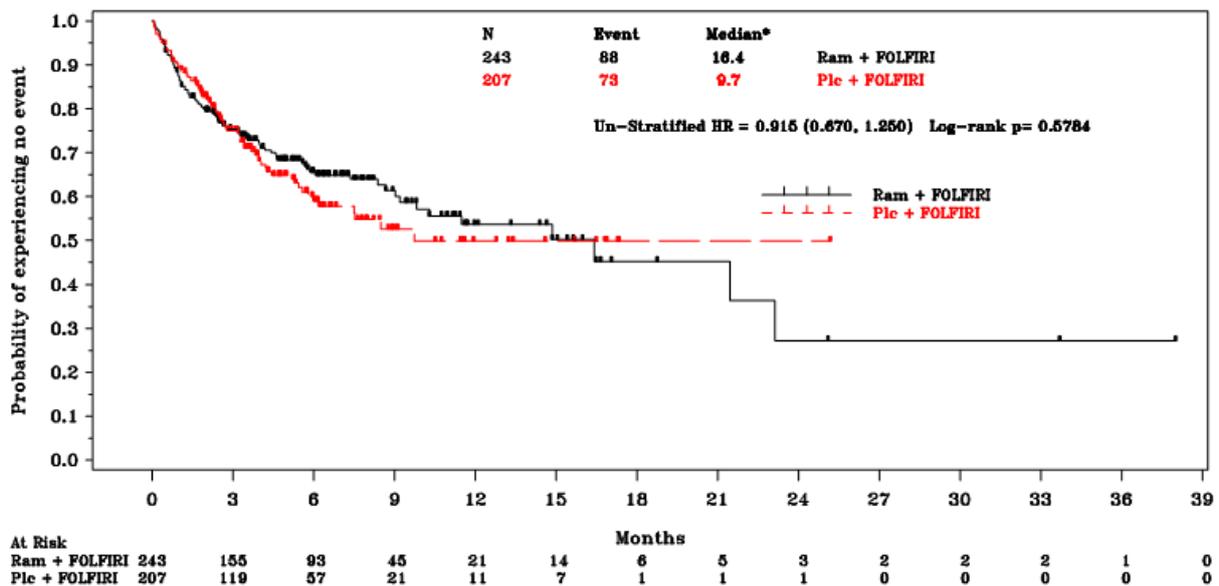


Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT, Subgruppe: Frauen (Safety-Population)

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
ECOG-PS					
0	193/260	1,9 [1,4;2,6]	158/256	3,0 [2,1;4,4]	1,35 [1,10;1,67], 0,0045
1	222/266	1,0 [0,8;1,3]	171/272	2,8 [2,1;3,9]	1,79 [1,46;2,19], <0,0001
ausschließlich Leber- metastasen					
ja	72/93	1,4 [1,2;2,8]	47/93	5,5 [2,6;19,0]	2,14 [1,47;3,10], <0,0001
nein	346/436	1,3 [1,0;1,6]	282/435	2,6 [1,9;3,4]	1,46 [1,25;1,71], <0,0001
Zeit von erster Bevacizumab- Dosis bis zur Progression					
<3 Monate	36/54	1,4 [0,7;3,3]	42/60	2,1 [1,0;4,1]	1,04 [0,66;1,62], 0,8801
≥ 3 Monate	379/470	1,3 [1,1;1,4]	284/462	3,1 [2,4;3,8]	1,65 [1,42;1,93], <0,0001
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse					

Für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS ($p=0,0517$), ausschließliches Vorkommen von Lebermetastasen ($p=0,0903$) und Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ($p=0,0521$) vor. Mit Ausnahme der Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression <3 Monate, zeigten alle dargestellten Subgruppen konsistent den Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI, der auch in der Gesamtpopulation zu beobachten ist. Aufgrund der ungleichen Gruppengrößen dieser Subgruppe wird allerdings kein Fazit von diesem Ergebnis abgeleitet.

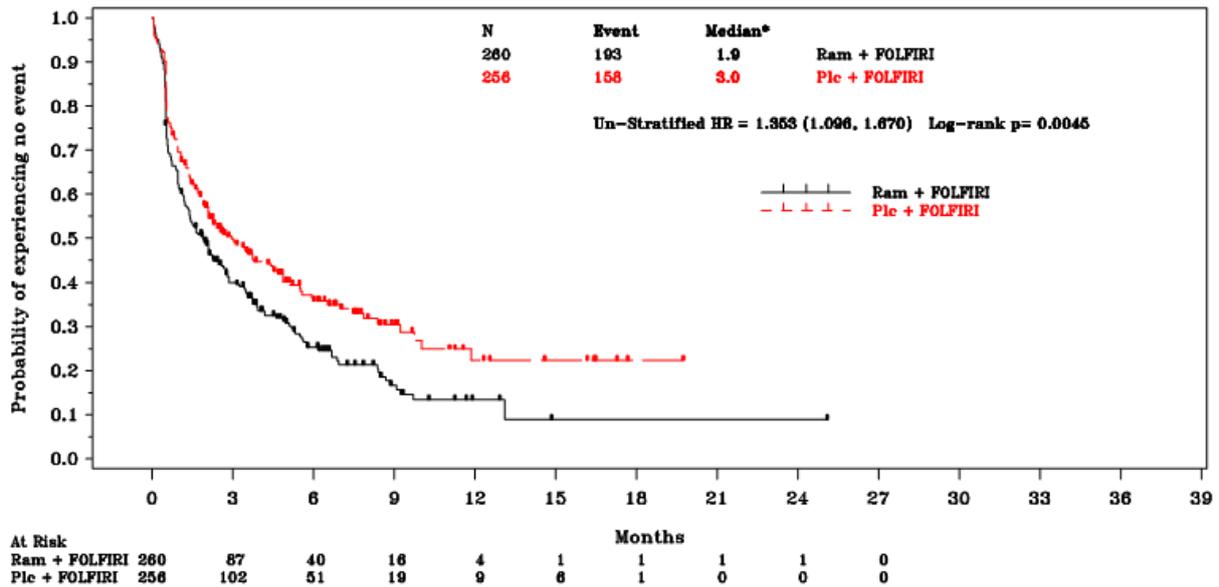


Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT, Subgruppe: ECOG 0 (Safety-Population)

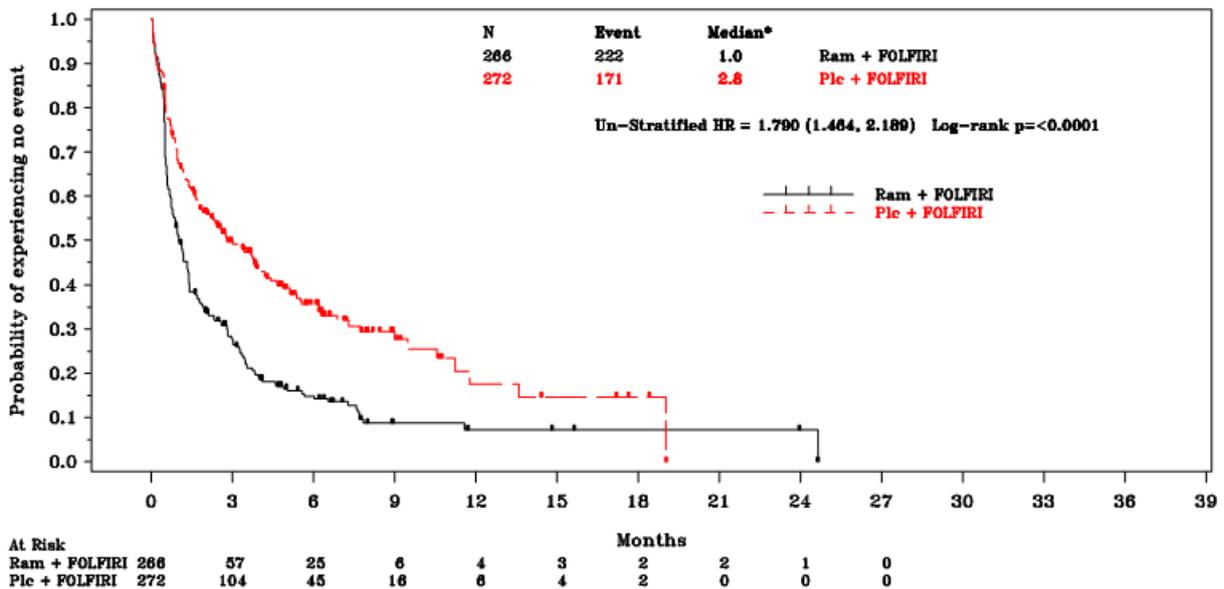


Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT, Subgruppe: ECOG 1 (Safety-Population)

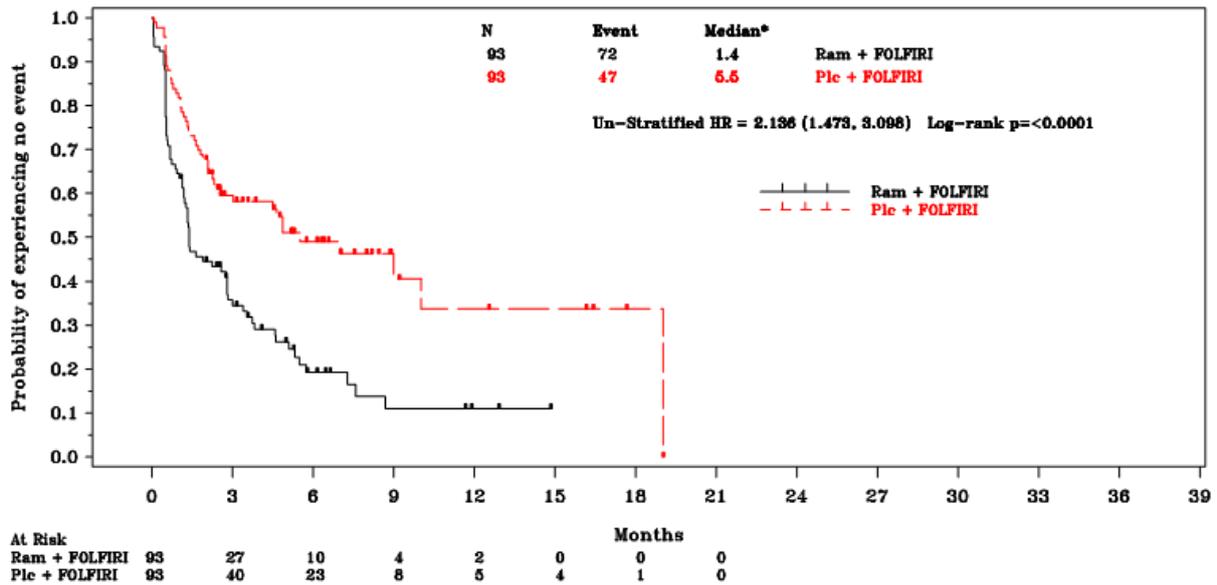


Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT, ausschließlich Lebermetastasen: ja (Safety-Population)

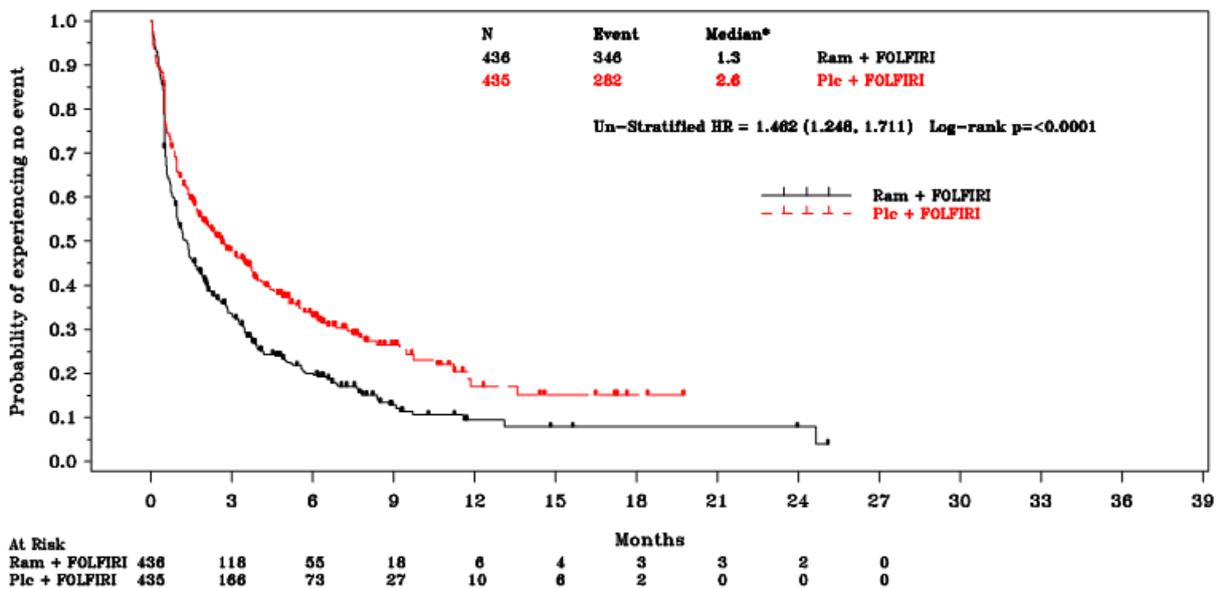


Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT, ausschließlich Lebermetastasen: nein (Safety-Population)

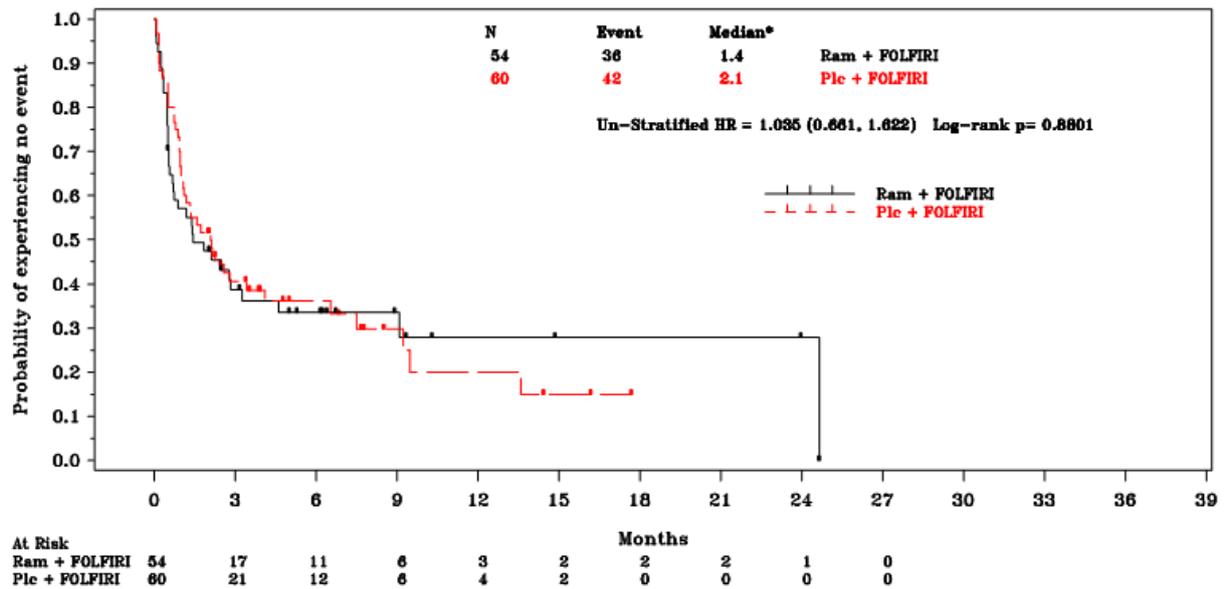


Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT, Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression: < 3 Monate (Safety-Population)

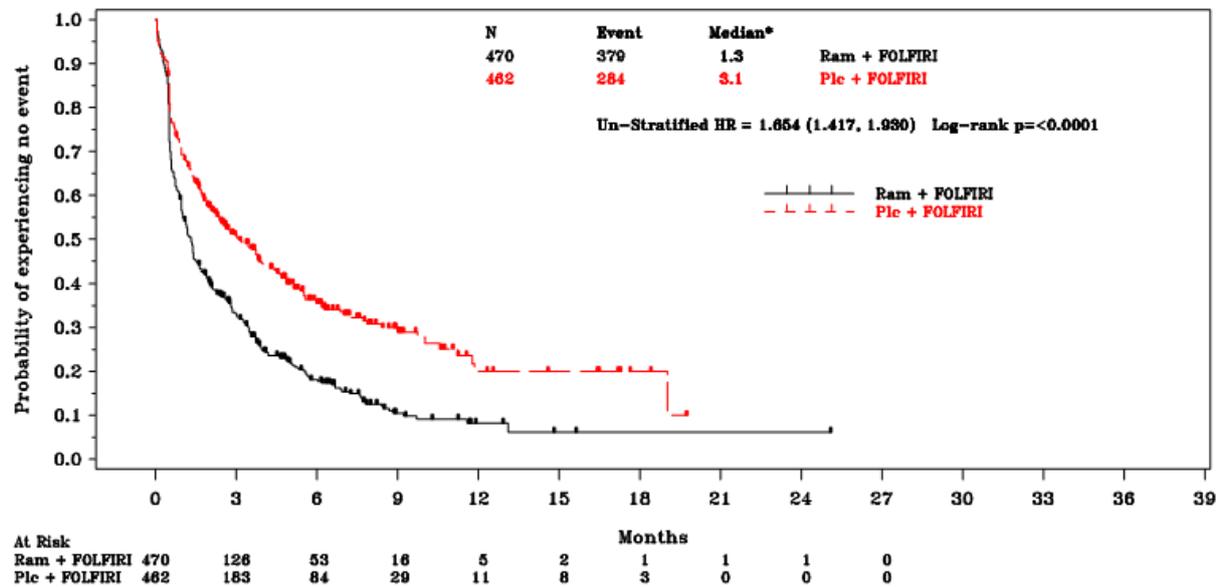


Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT, Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression: ≥ 3 Monate (Safety-Population)

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression					
<3 Monate	9/54	18,1 [12,0;NE]	8/60	NE [NE;NE]	1,04 [0,66;1,62], 0,6684
≥3 Monate	144/470	15,3 [9,1;NE]	61/462	NE [NE;NE]	1,64 [1,41;1,92], <0,0001

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht

Für Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ($p=0,1425$). Für Patienten mit einem Progress ≥ 3 Monate nach Beginn der ersten Bevacizumab-Dosis ist analog zur Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI zu beobachten. Für Patienten, die bereits nach < 3 Monaten seit Beginn der ersten Bevacizumab-Dosis einen Progress hatten, liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor, was auf die Aktivität der Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI insofern hindeuten könnte, als dass diese Gruppe der raschen progredienten Patienten auf Grund der besseren Tumorkontrolle eine reduzierte tumorbedingte Symptomlast erreichen könnte. Zu beachten ist jedoch die kleine Fallzahl dieser Subgruppe, weshalb von keiner Fazitrelevanz ausgegangen wird.

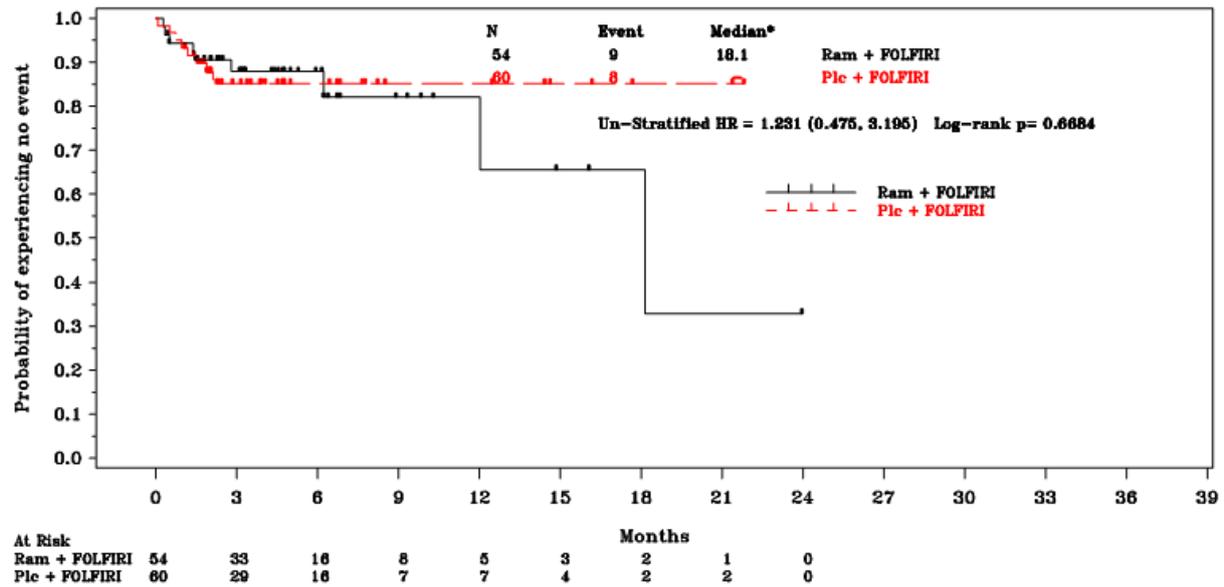


Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT, Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression: <3 Monate (Safety-Population)

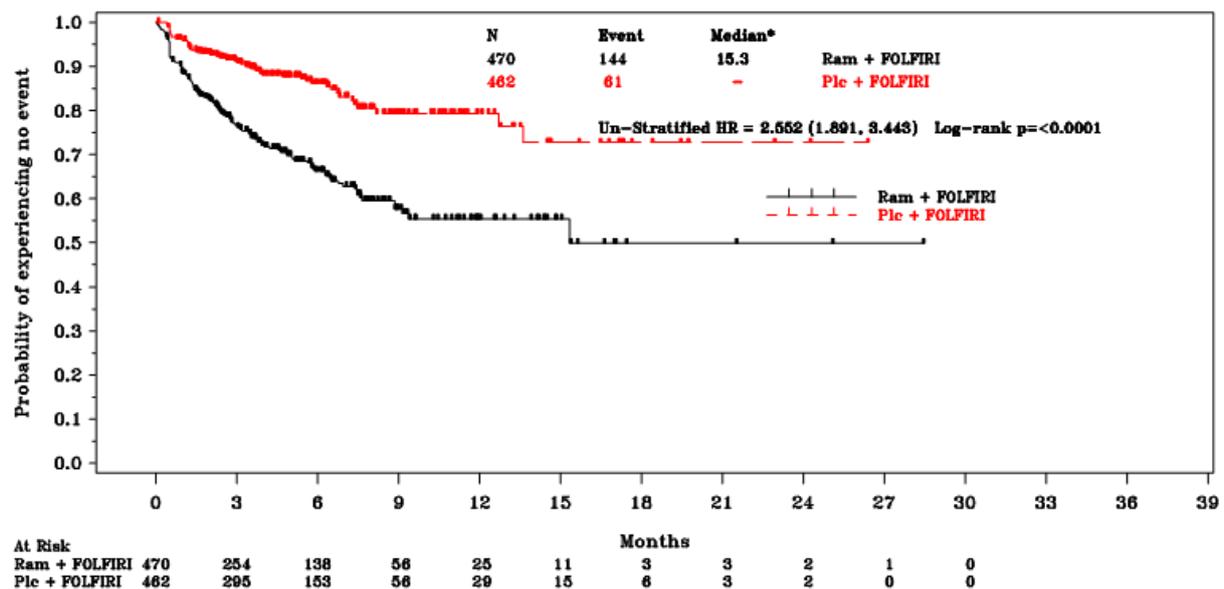


Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT, Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression: ≥3 Monate (Safety-Population)

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: arterielle Thromboembolien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Alter					
<65 Jahre	5/320	NE [NE;NE]	4/316	NE [NE;NE]	1,22 [0,33;4,56], 0,7632
≥65 Jahre	3/209	NE [NE;NE]	9/212	NE [NE;NE]	0,32 [0,09;1,19], 0,0725

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht

Für arterielle Thromboembolien lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter vor (p=0,1919). Beide Subgruppen zeigten analog zur Gesamtpopulation bei sehr geringer Inzidenz keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Zu beachten ist das numerisch deutlich geringere Auftreten von arteriellen Thromboembolien in der Subgruppe der älteren Patienten (HR=0,32), das auf einen schützenden Effekt vor arteriellen Thromboembolien einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI hinweisen könnte. Es besteht keine Fazitrelevanz dieses Hinweises auf eine Effektmodifikation.

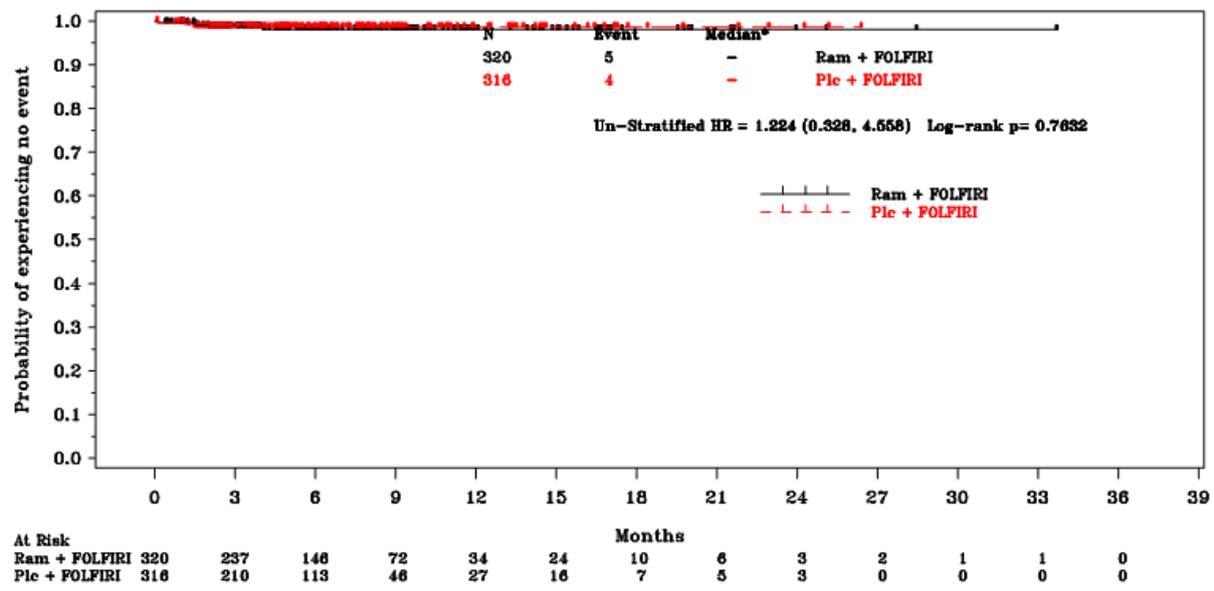


Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für arterielle Thromboembolien aus RCT, Subgruppe <65 Jahre (Safety-Population)

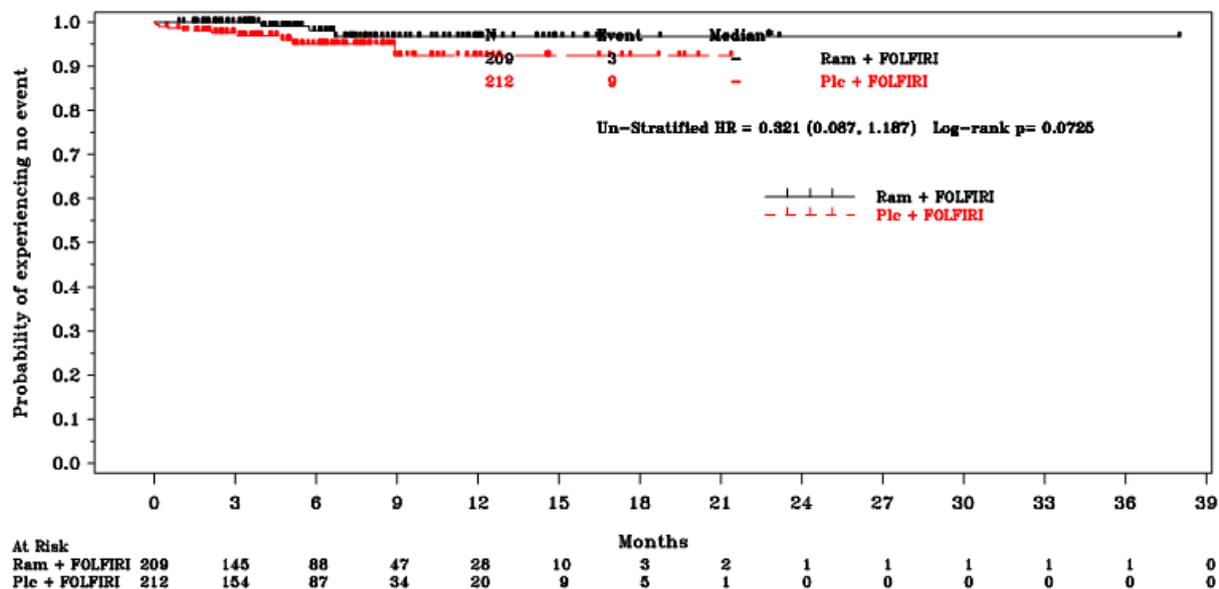


Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für arterielle Thromboembolien aus RCT, Subgruppe ≥ 65 Jahre (Safety-Population)

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: venöse Thromboembolien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
Zeit von erster Bevacizumab- Dosis bis zur Progression					
<3 Monate	6/54	NE [NE;NE]	2/60	NE [NE;NE]	3,33 [0,67;16,51], 0,1175
≥ 3 Monate	36/470	NE [NE;NE]	32/462	NE [NE;NE]	1,02 [0,63;1,64], 0,9477

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht

Für venöse Thromboembolien lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression vor ($p=0,1816$). Beide Subgruppen zeigten analog zur Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Es besteht somit kein Hinweis auf eine Steigerung des Risikos, eine venöse Thromboembolie

unter einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI zu erleiden und keine Fazitrelevanz dieses Hinweises auf eine Effektmodifikation.

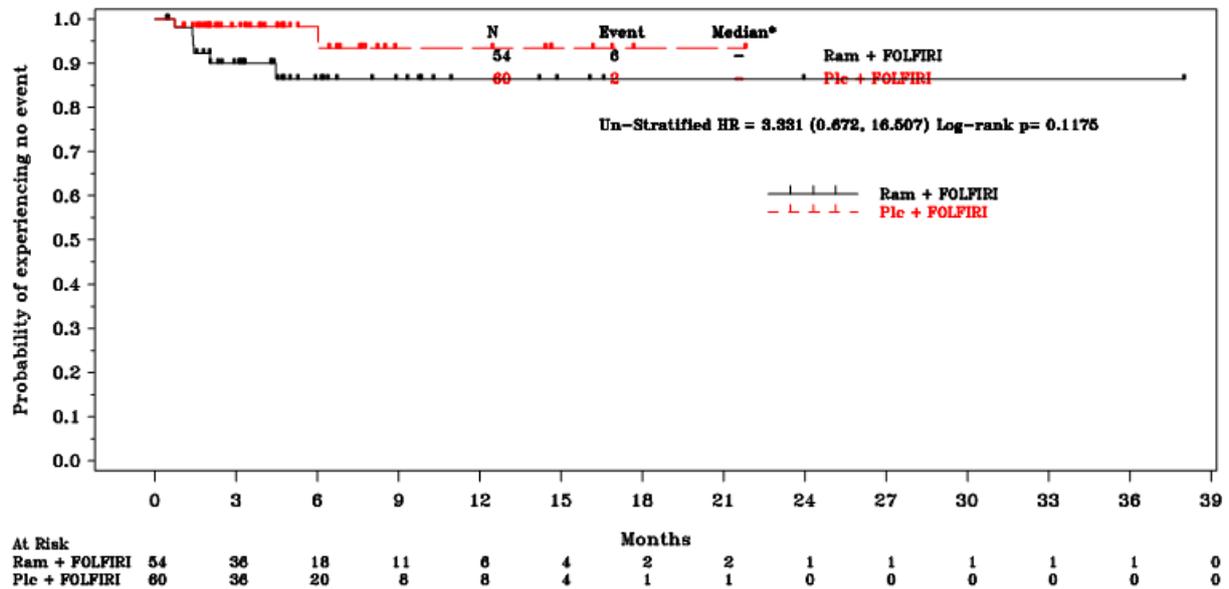


Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für venöse Thromboembolien aus RCT, Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression <3 Monate (Safety-Population)

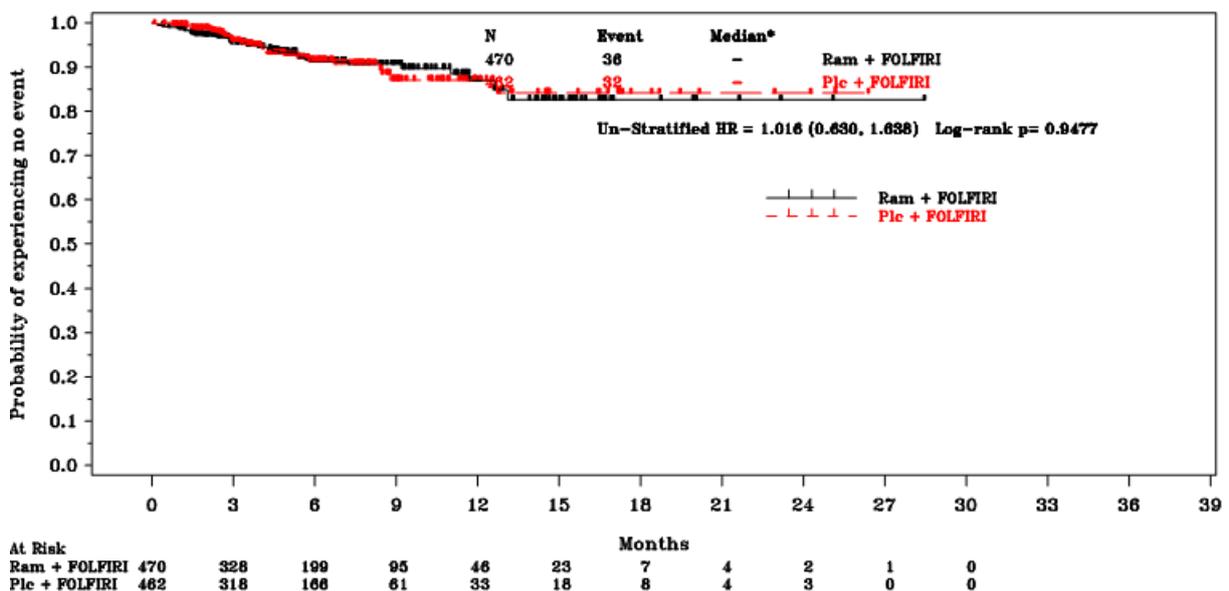


Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für venöse Thromboembolien aus RCT, Subgruppe Zeit von erster Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ≥3 Monate (Safety-Population)

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Blutungen / Hämorrhagien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe					
1	90/171	5,6 [3,6;7,9]	32/155	NE [18,4;NE]	3,22 [2,15;4,83], <0,0001
2	86/203	7,0 [5,8;10,2]	42/192	NE [13,7;NE]	2,07 [1,43;3,00], <0,0001
≥3	56/155	NE [5,7;NE]	46/181	NE [11,7;NE]	1,49 [1,01;2,20], 0,0439
Lebermetastasen					
ja	48/93	4,6 [3,3;10,1]	18/93	NE [NE;NE]	3,06 [1,78;5,29], <0,0001
nein	184/436	7,9 [6,0;10,2]	102/435	NE [18,4;NE]	2,00 [1,59;2,55], <0,0001
Deutschland	7/19	NE [0,9;NE]	8/25	NE [2,0;NE]	0,99 [0,34;2,86], 0,9779
Rest der Welt	225/510	6,7 [5,7;8,8]	112/503	NE [18,4;NE]	2,24 [1,79;2,81], <0,0001

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht

Für Blutungen / Hämorrhagien lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Vorliegen von ausschließlich Lebermetastasen ($p=0,1736$) und Deutschland vs. den Rest der Welt ($p=0,1282$) vor. Ein Beleg für eine Effektmodifikation lag durch die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe ($p=0,0242$) vor. Mit Ausnahme der Subgruppe Deutschland zeigten alle Subgruppen analog zur Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI. Somit sind diese Ergebnisse als nicht fazitrelevant einzuordnen.

Für die deutsche Subgruppe fand sich kein Unterschied der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen, während dieser für die sonstige Studienpopulation besteht. Dieser negative Einfluss kann für die deutsche Subgruppe nicht gezeigt werden, ein geringerer Zusatznutzen im Sinn eines Schadens kann somit für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie in der hier in Diskussion stehenden deutschen Versorgungsrealität zumindest in Frage gestellt werden.

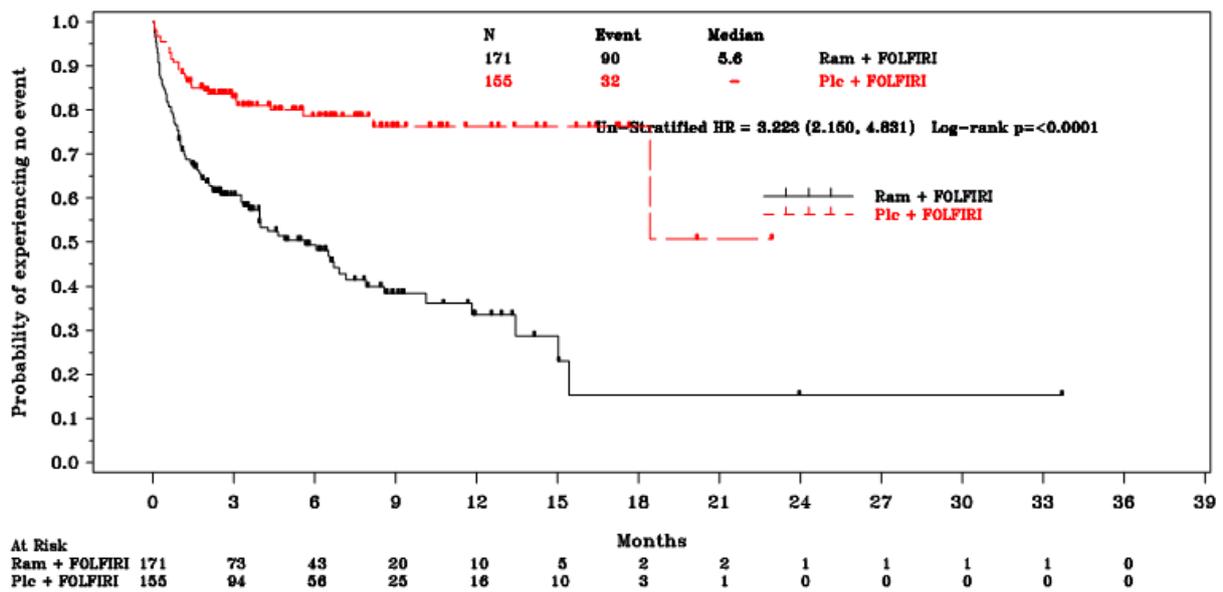


Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (Safety-Population)

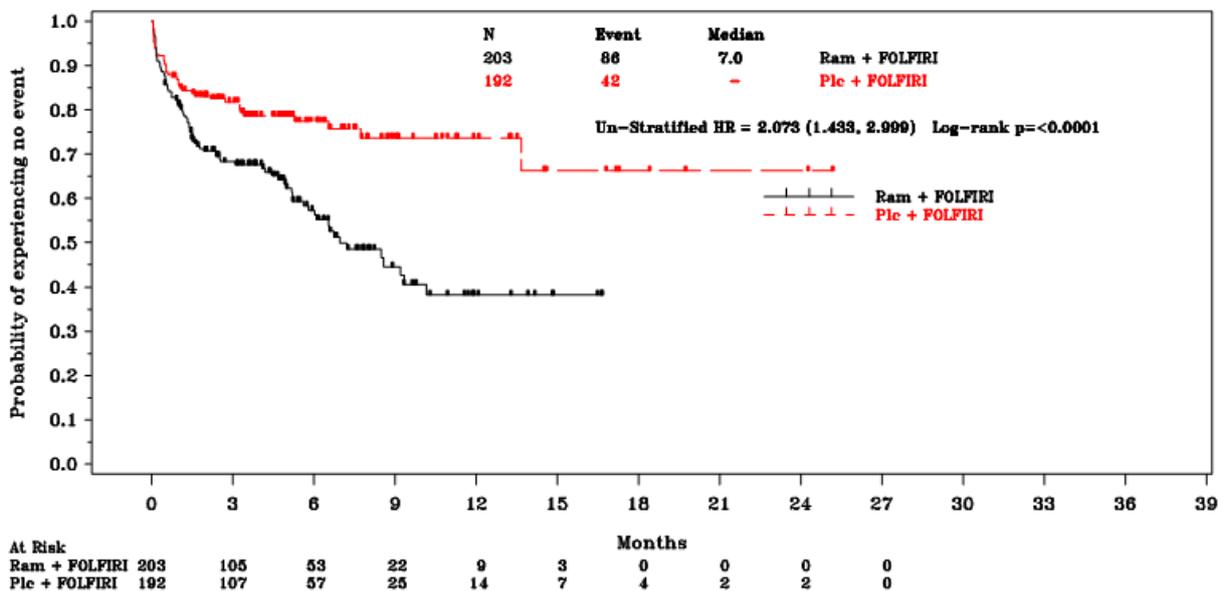


Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (Safety-Population)

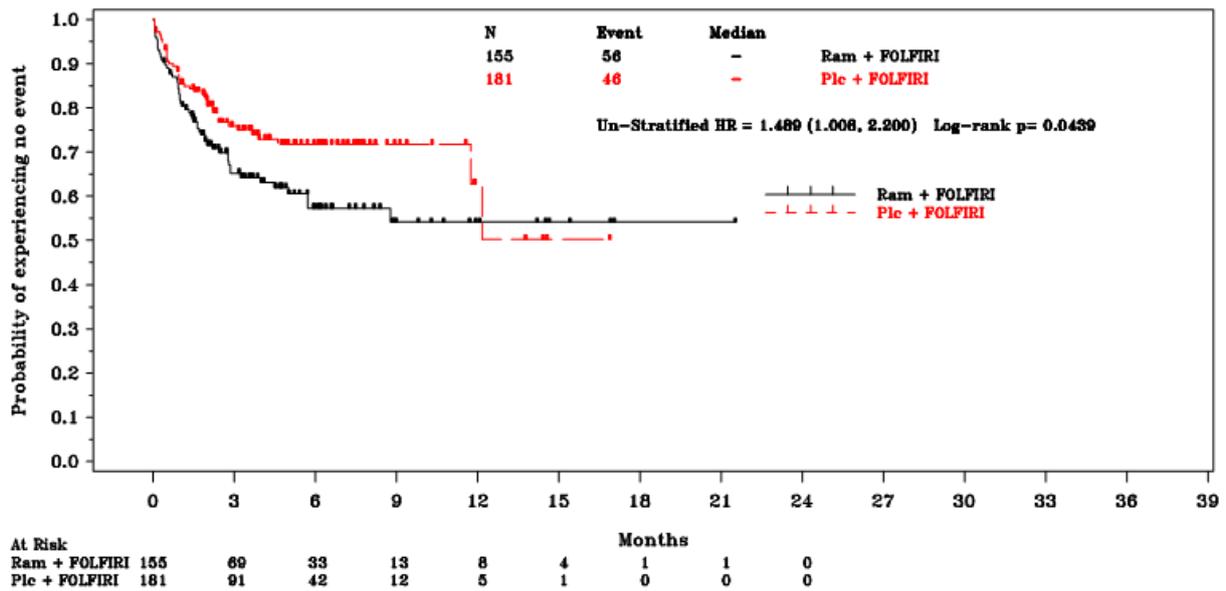


Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (Safety-Population)

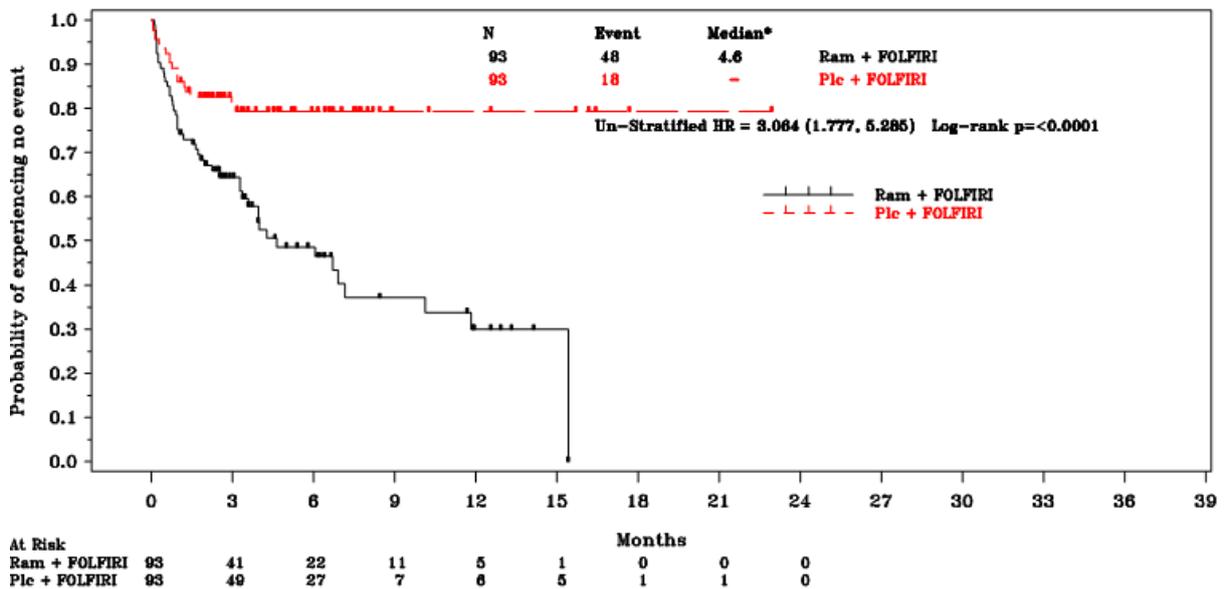


Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe ausschließlich Lebermetastasen: ja (Safety-Population)

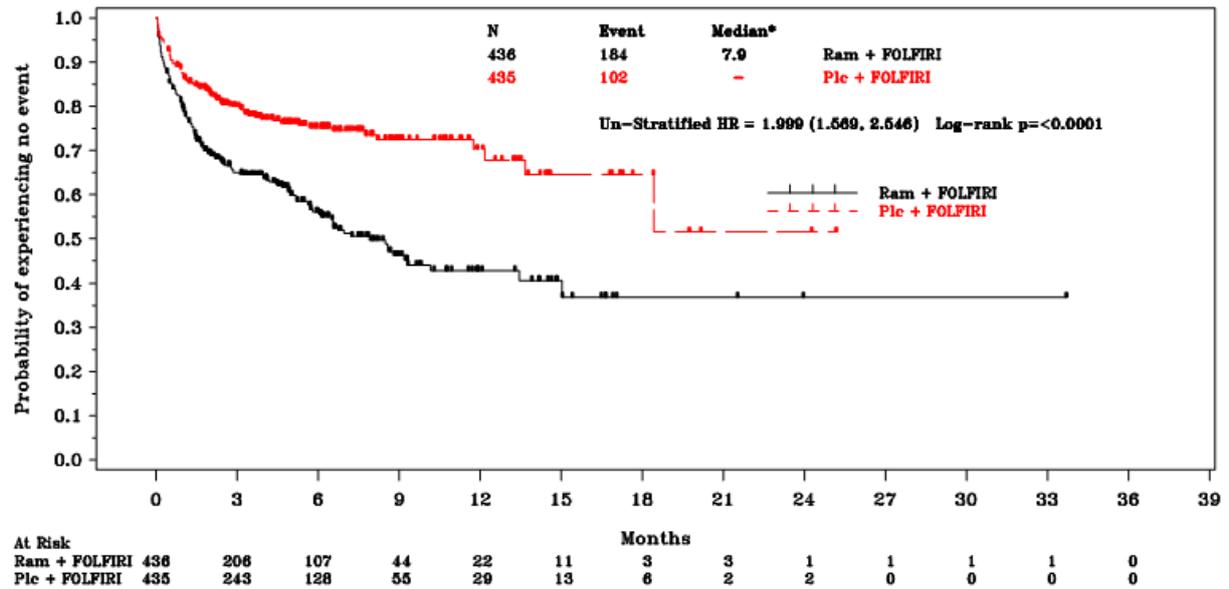


Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe ausschließlich Lebermetastasen: nein (Safety-Population)

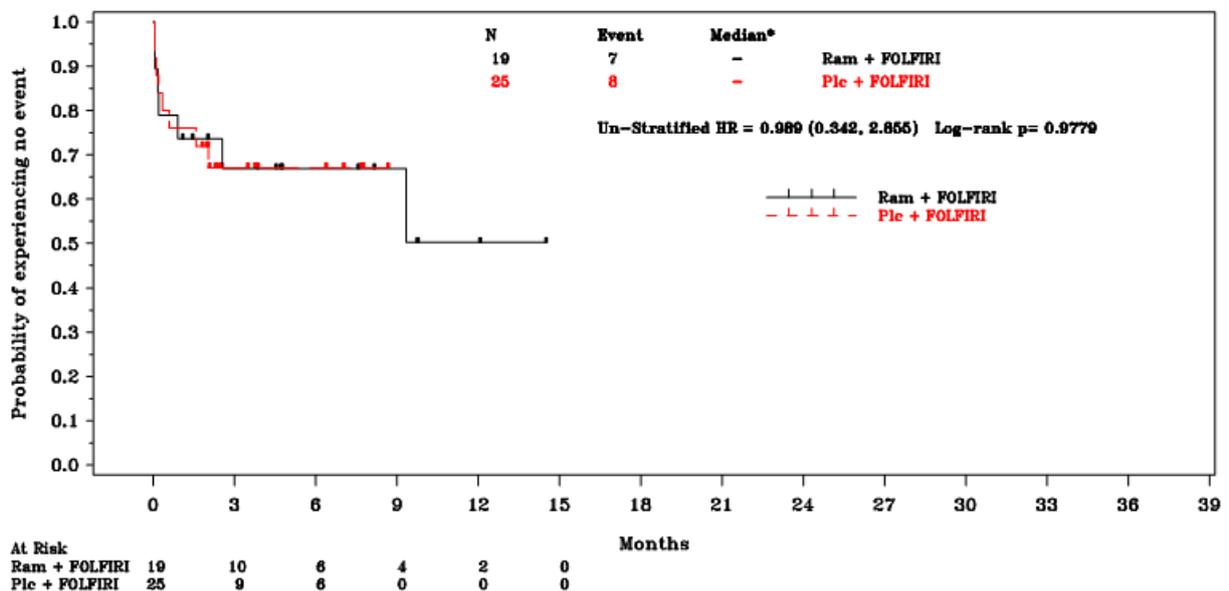


Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe: Deutschland (Safety-Population)

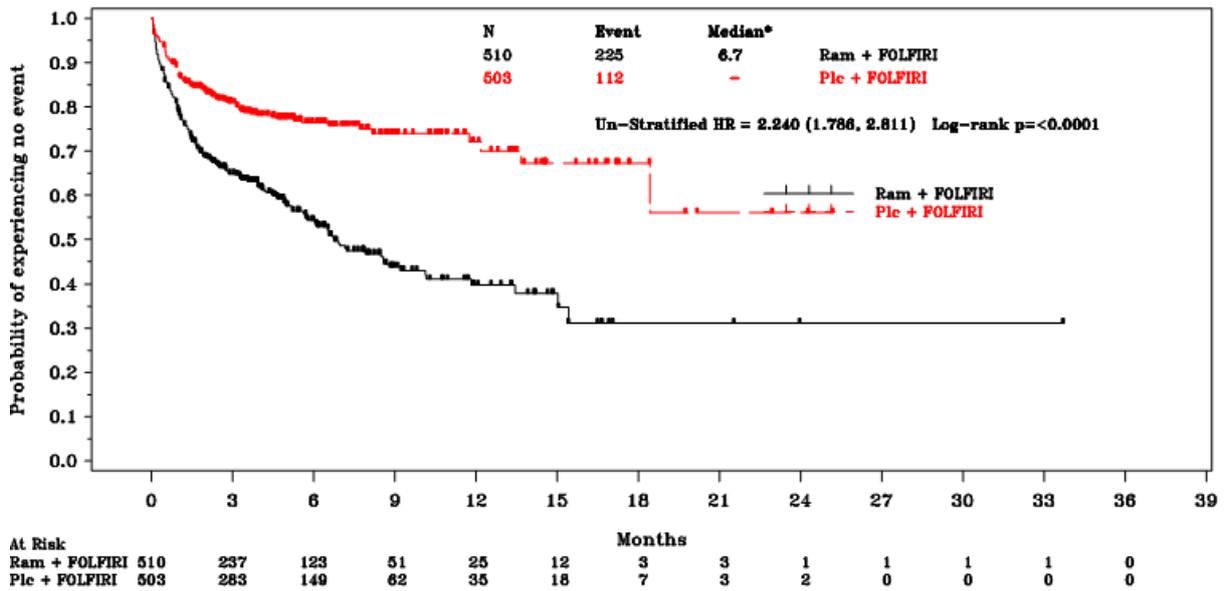


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen / Hämorrhagien aus RCT, Subgruppe: Rest der Welt (Safety-Population)

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) HR [95%-KI], p-Wert
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Alter					
<65 Jahre	38/320	NE [NE;NE]	26/316	NE [NE;NE]	1,35 [0,82;2,23], 0,2363
≥65 Jahre	27/209	NE [NE;NE]	10/212	NE [NE;NE]	2,88 [1,39;5,96], 0,0028
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe					
1	30/171	NE [NE;NE]	9/155	NE [NE;NE]	3,17 [1,50;6,67], 0,0014
2	17/203	NE [NE;NE]	12/192	NE [NE;NE]	1,23 [0,59;2,57], 0,5881
≥3	18/155	NE [NE;NE]	15/181	NE [13,5;NE]	1,40 [0,70;2,77], 0,3366
ausschließlich Leber- metastasen					
ja	18/93	NE [NE;NE]	5/93	NE [NE;NE]	3,68 [1,37;9,91], 0,0057
nein	47/436	NE [NE;NE]	31/435	NE [NE;NE]	1,47 [0,93;2,31], 0,0949
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht					

Für gastrointestinale Blutungen lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,0951$), die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe ($p=0,1739$) und das Vorliegen von ausschließlich Lebermetastasen ($p=0,1067$) vor. Es traten insgesamt zu wenige Ereignisse in den einzelnen Subgruppen auf (Median in keiner der Subgruppen berechenbar), um valide Schlussfolgerungen für gastrointestinale Blutungen zu ziehen.

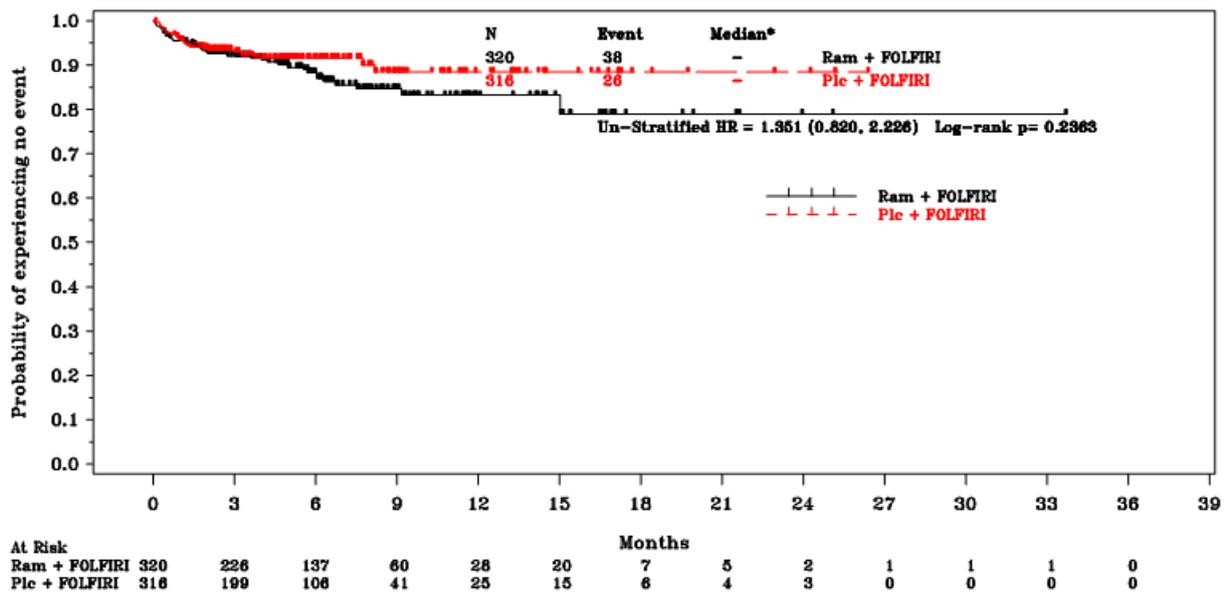


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: Alter <65 Jahre (Safety-Population)

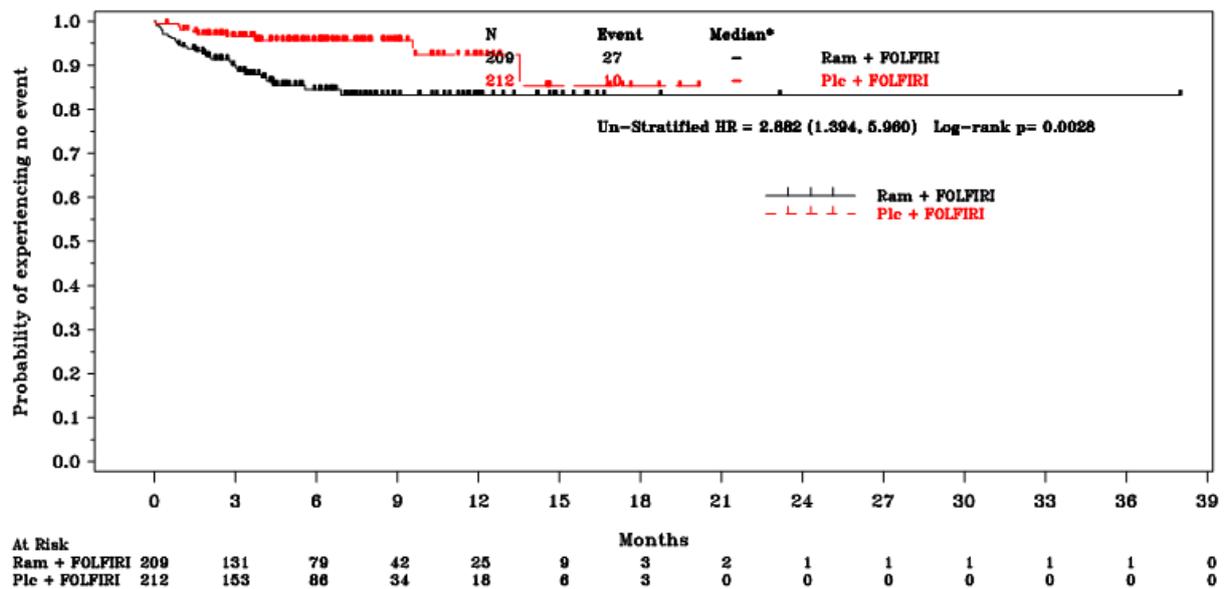


Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: Alter ≥65 Jahre (Safety-Population)

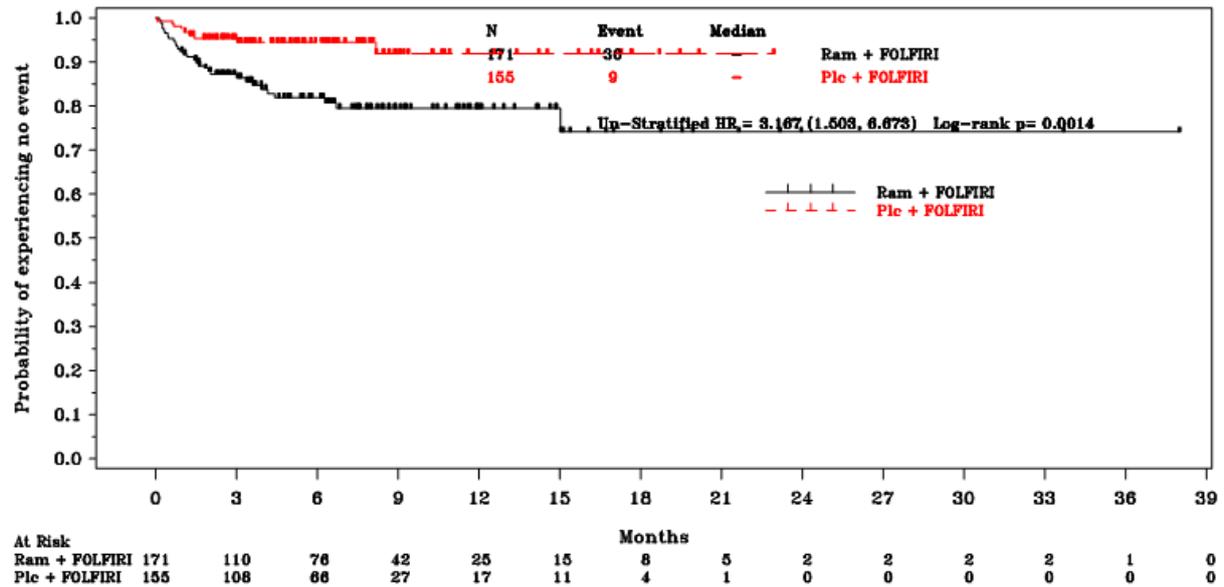


Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (Safety-Population)

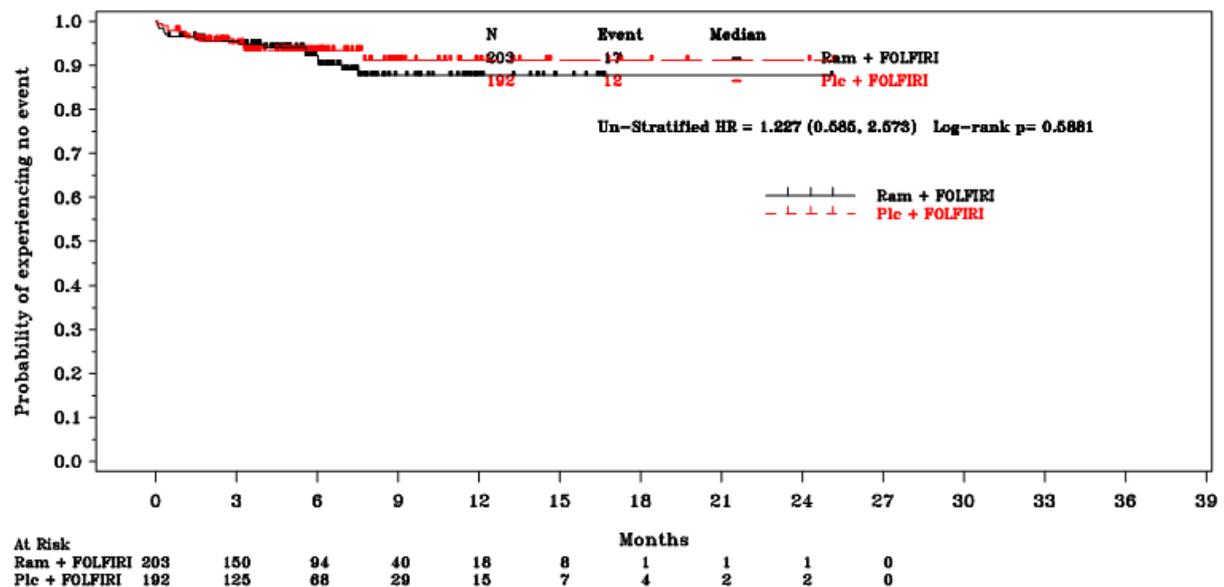


Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (Safety-Population)

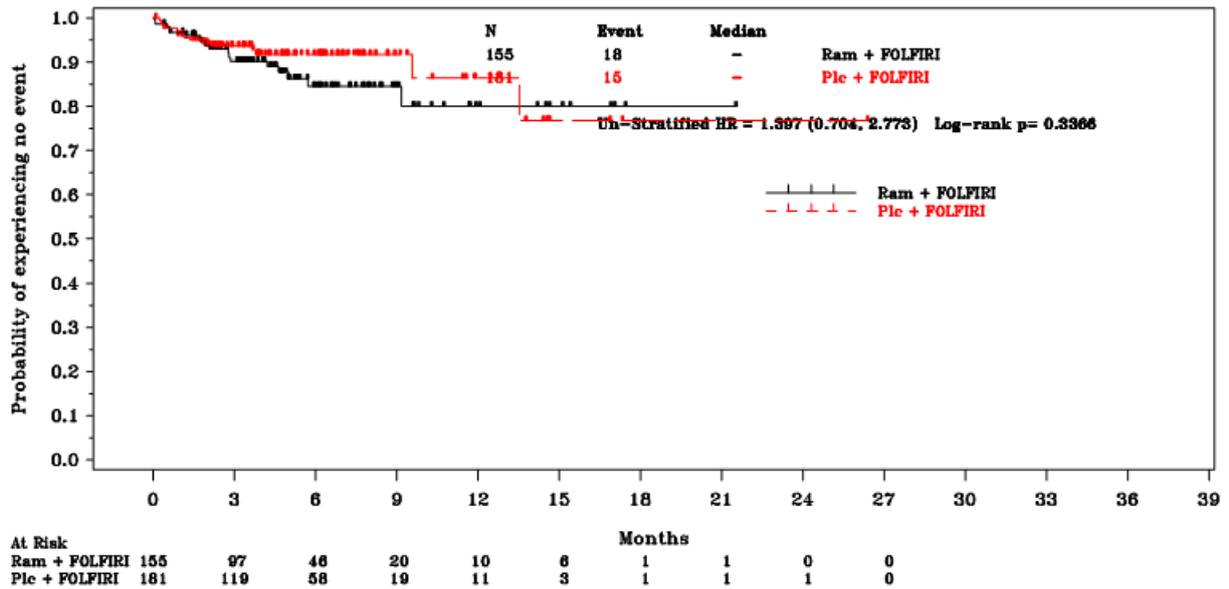


Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 (Safety-Population)

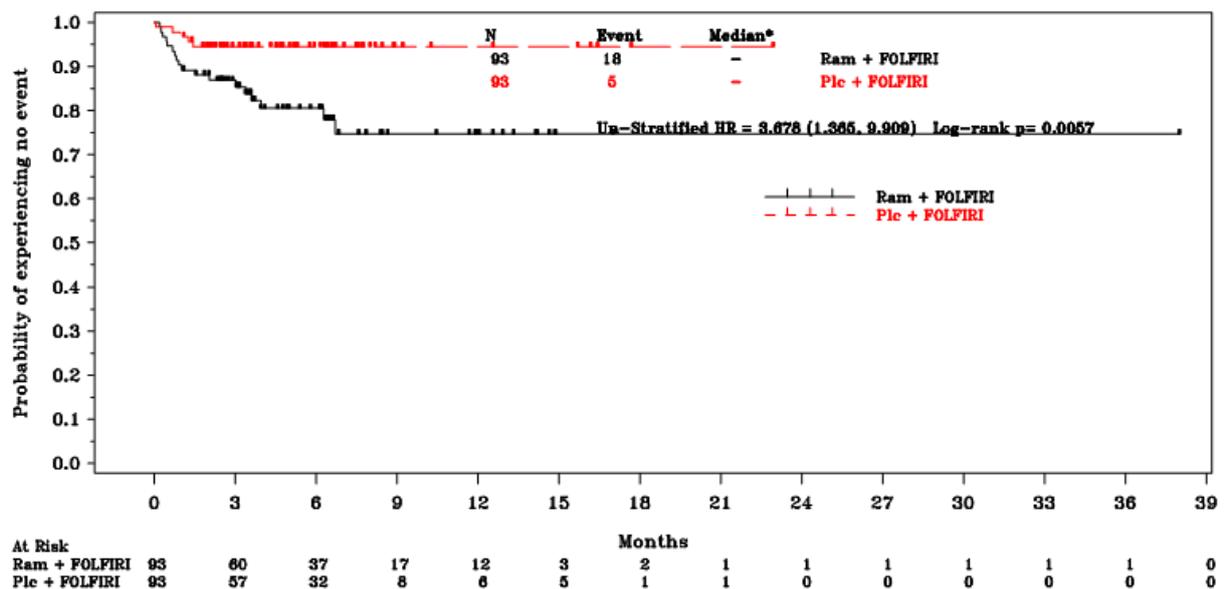


Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: ja (Safety-Population)

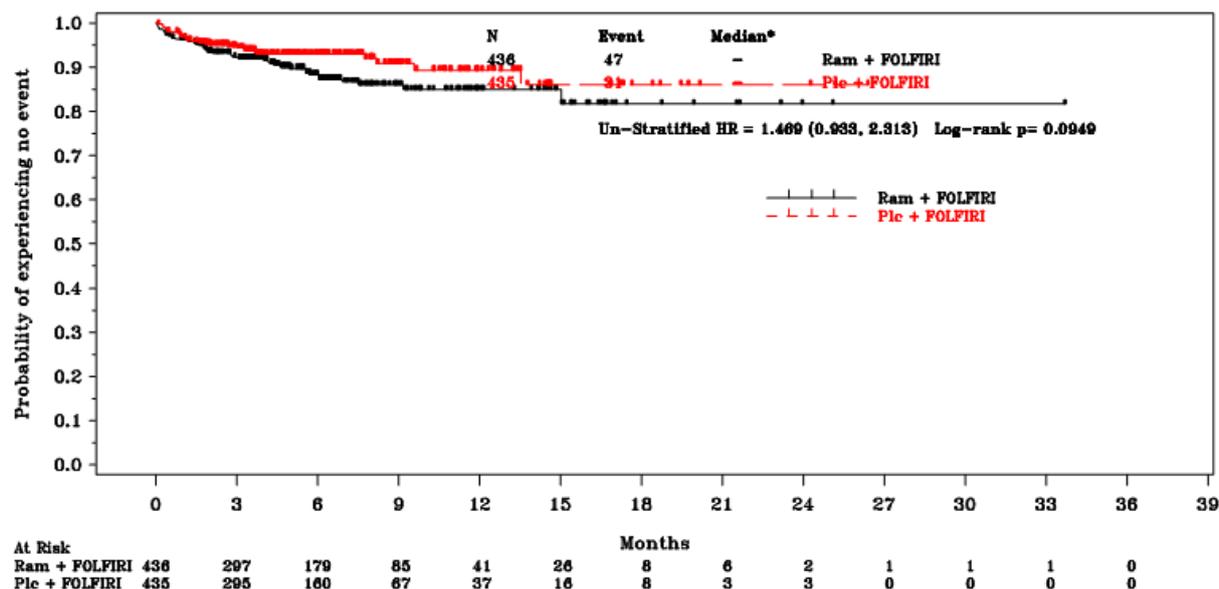


Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für gastrointestinale Blutungen aus RCT, Subgruppe: ausschließlich Lebermetastasen: nein (Safety-Population)

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Hypertonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
Geschlecht					
Männer	66/286	21,7 [14,3;NE]	34/321	22,6 [22,6;NE]	2,31 [1,52;3,49], <0,0001
Frauen	72/243	NE [16,1;NE]	11/207	NE [NE;NE]	6,18 [3,28;11,66], <0,0001
Lokalisation Primärtumor					
Kolon	79/350	NE [16,1;NE]	34/352	22,6 [22,6;NE]	2,48 [1,66;3,71], <0,0001
Rektum	59/175	21,7 [9,7;21,7]	11/169	NE [NE;NE]	5,80 [3,05;11,05], <0,0001

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht

Hinsichtlich Hypertonie zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,0122) und die Lokalisation des Primärtumors (p=0,0282). In allen untersuchten Subgruppen war der signifikante Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI analog zur Gesamtpopulation feststellbar. Es handelt sich also um eine rein quantitative Interaktion.

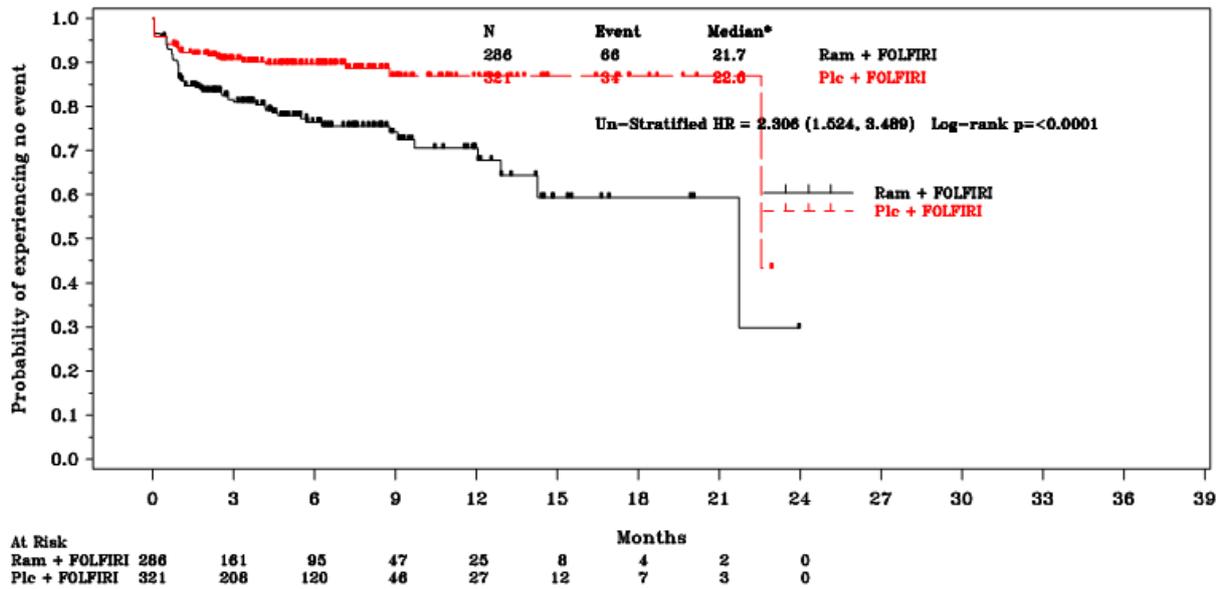


Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie aus RCT, Subgruppe: Männer (Safety-Population)

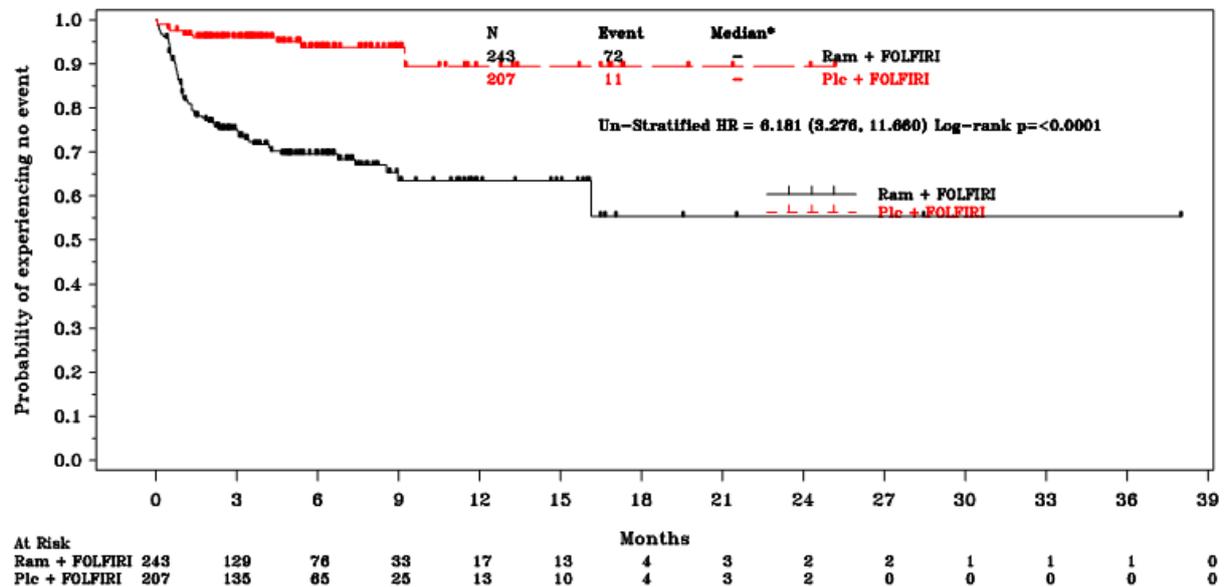


Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie aus RCT, Subgruppe: Frauen (Safety-Population)

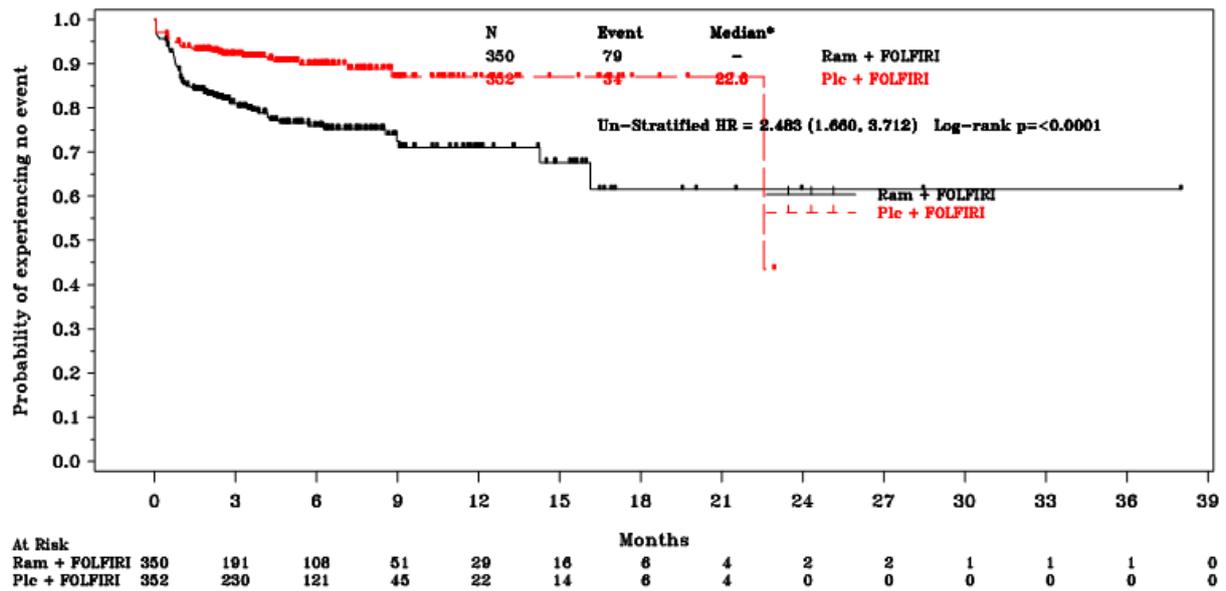


Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Kolon (Safety-Population)

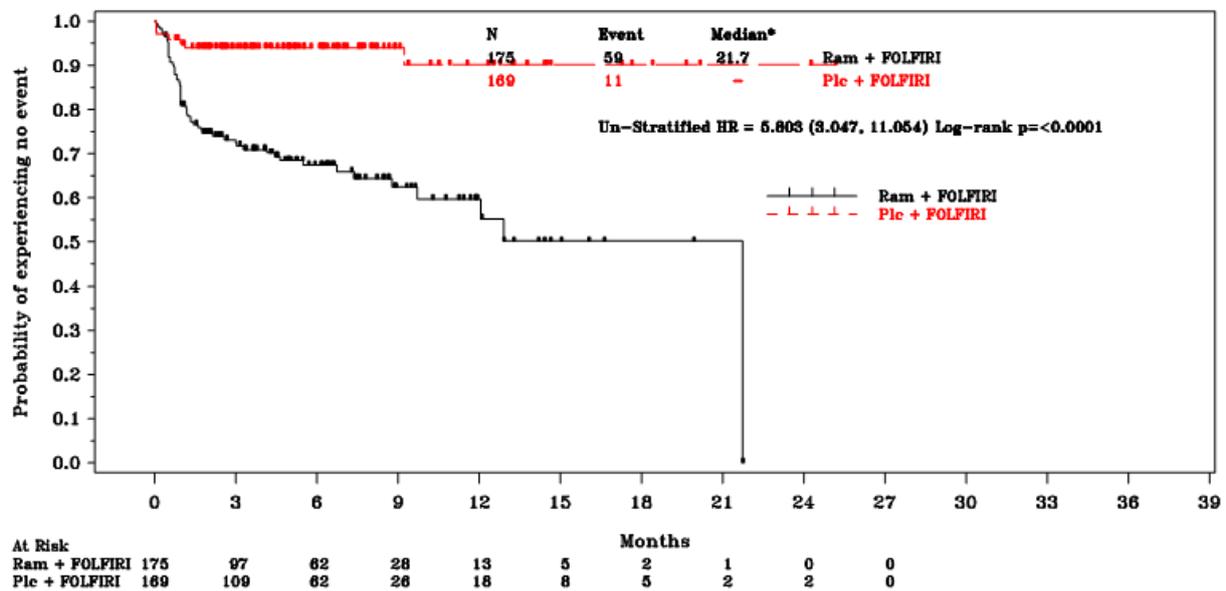


Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Rektum (Safety-Population)

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Infusionsreaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
KRAS-Status					
Mutant	16/266	NE [NE;NE]	1/259	NE [NE;NE]	15,94 [2,12;120,14], 0,0003
Wildtyp	15/263	NE [NE;NE]	15/269	NE [NE;NE]	1,01 [0,49;2,06], 0,9861

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht

Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für die Infusionsreaktion durch den KRAS-Status (p=0,0117). Aufgrund der geringen Ereignisraten konnte aber in keiner der untersuchten Subgruppen der Median berechnet werden. Weiter fehlt eine medizinische Plausibilität der Beobachtung, weshalb kein valides Fazit gezogen werden kann.

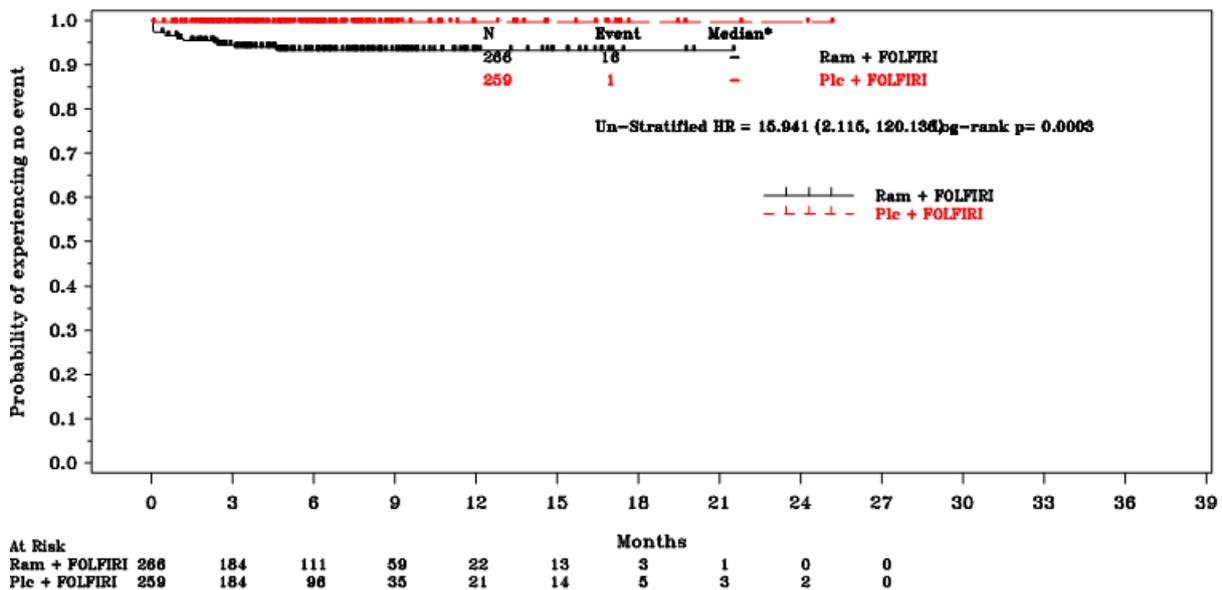


Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für Infusionsreaktion aus RCT, Subgruppe: KRAS-Status: Mutant (Safety-Population)

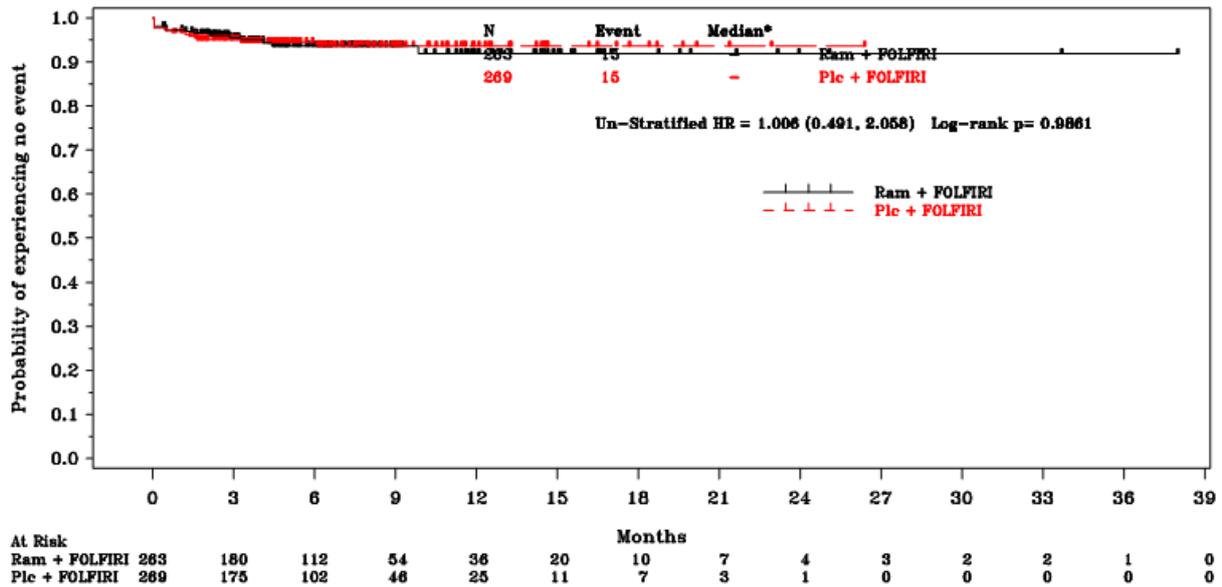


Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für Infusionsreaktion aus RCT, Subgruppe: KRAS-Status: Wildtyp (Safety-Population)

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Proteinurie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI) HR [95%-KI], p-Wert
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
Region					
Nordamerika	20/138	NE [14,3;NE]	10/139	NE [NE;NE]	1,95 [0,91;4,19], 0,0806
Europa	27/233	NE [17,8;NE]	2/232	NE [NE;NE]	13,38 [3,18;56,30], <0,0001
andere	43/158	NE [9,9;NE]	12/157	NE [16,9;NE]	4,08 [2,15;7,74], <0,0001
Lokalisation Primärtumor					
Kolon	61/350	NE [NE;NE]	13/352	NE [NE;NE]	5,08 [2,79;9,25], <0,0001
Rektum	29/175	17,8 [17,8;NE]	11/169	NE [16,9;NE]	2,57 [1,28;5,16], 0,0058
CEA					
<200 µg/L	75/384	NE [NE;NE]	16/388	NE [NE;NE]	5,06 [2,95;8,69], <0,0001
≥200 µg/L	10/107	NE [17,8;NE]	6/104	NE [NE;NE]	1,24 [0,43;3,55], 0,6868

FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht

Für Proteinurie zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region (p=0,0585) und die Lokalisation des Primärtumors (p=0,1451). Für CEA (p=0,0366) lag ein

Beleg für eine Effektmodifikation vor. Aufgrund der geringen Ereignisraten war die Berechnung des Median in keiner der untersuchten Subgruppen möglich, weshalb aus diesen Analysen kein valides Fazit gezogen werden kann.

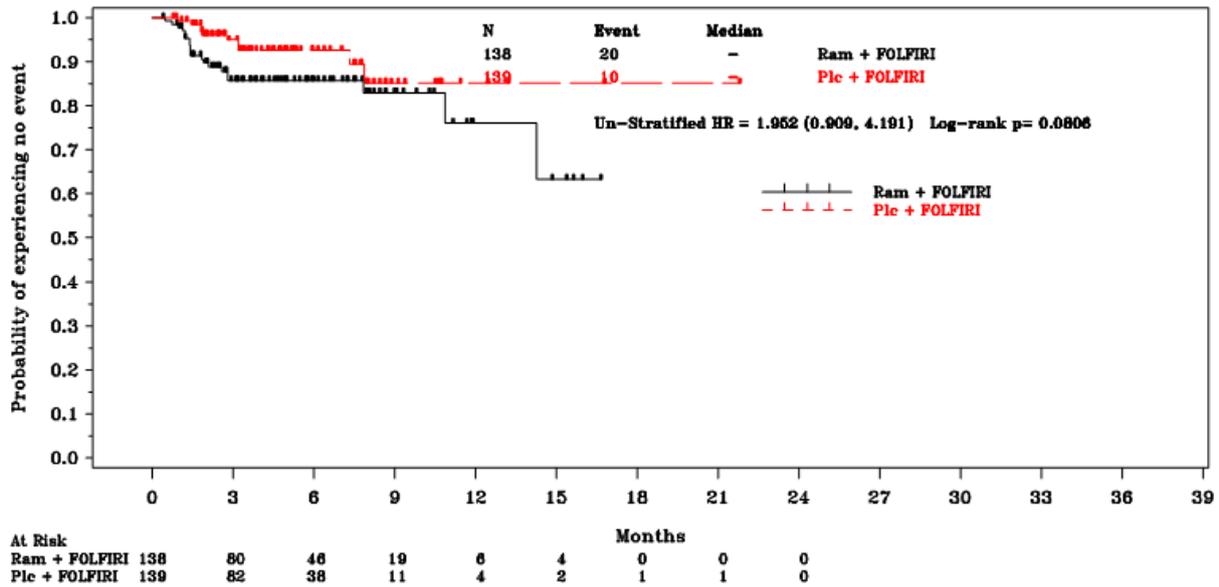


Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: Nordamerika (Safety-Population)

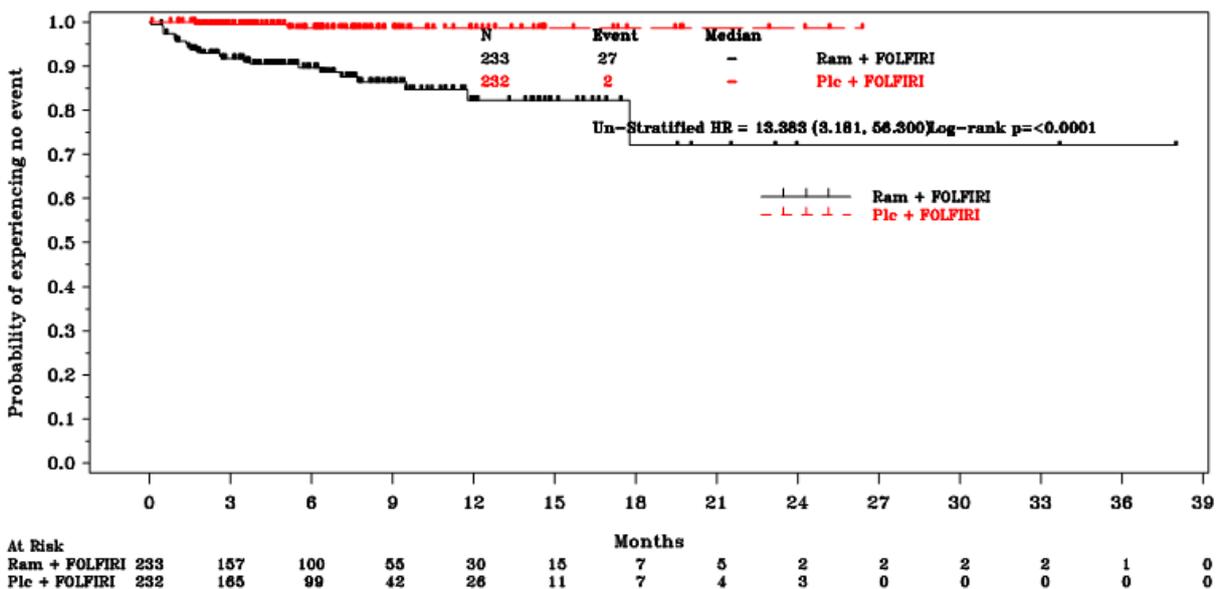


Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: Europa (Safety-Population)

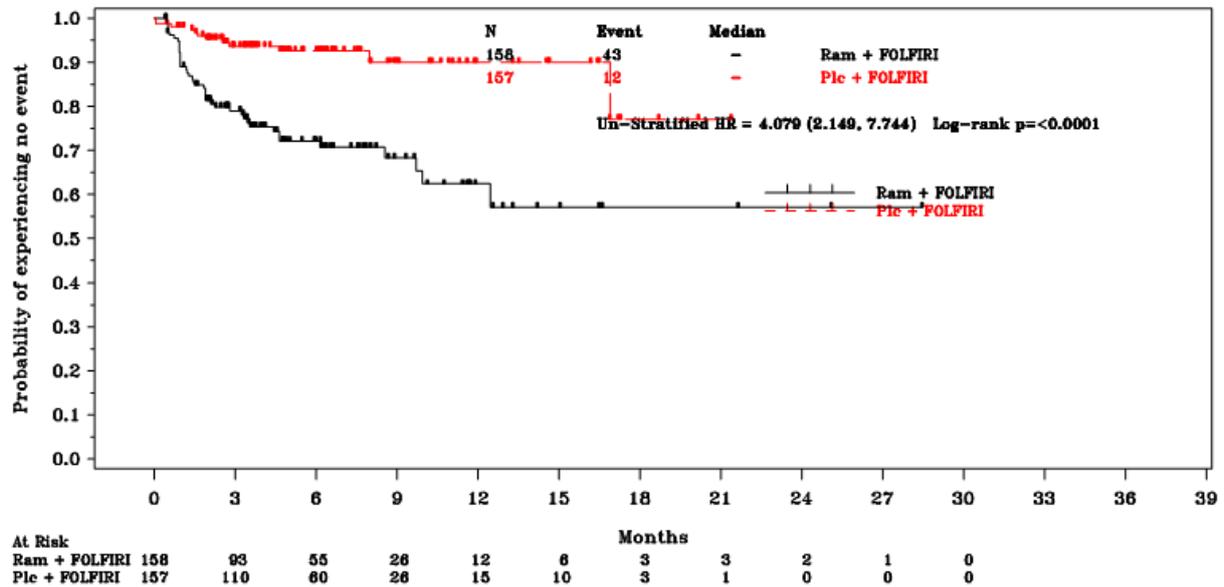


Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: andere Region (Safety-Population)

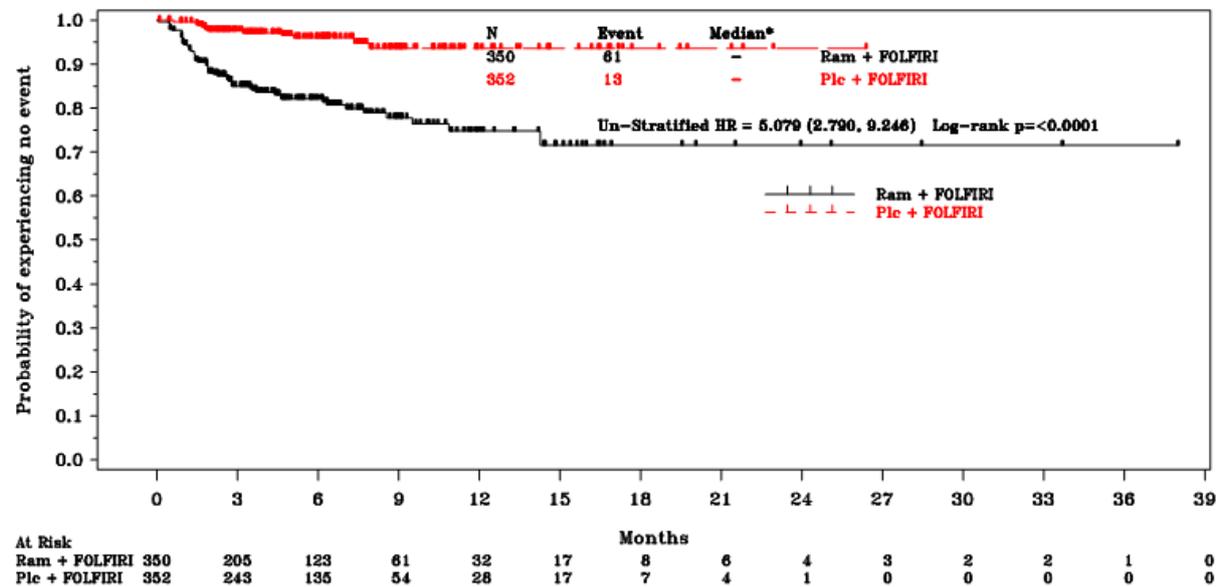


Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Kolon (Safety-Population)

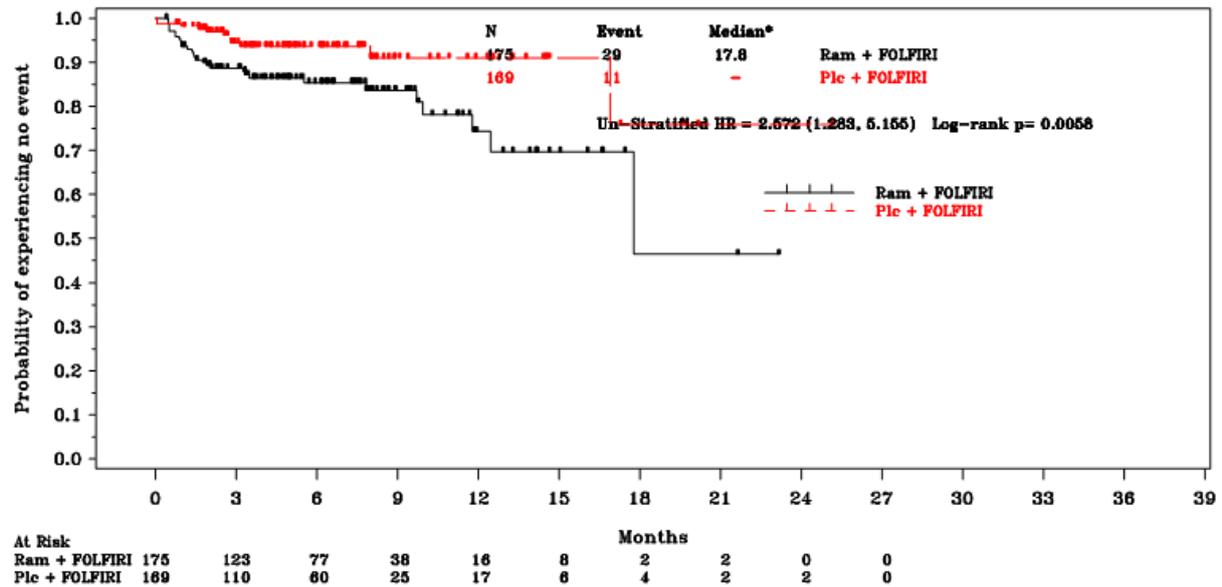


Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Rektum (Safety-Population)

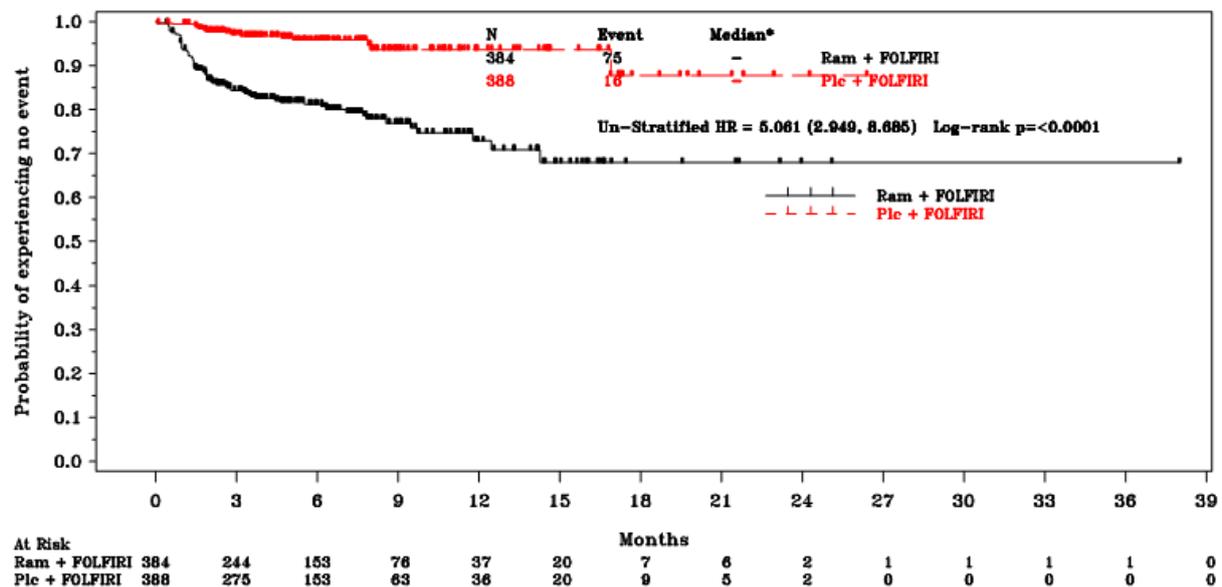


Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: CEA <200 µg/L (Safety-Population)

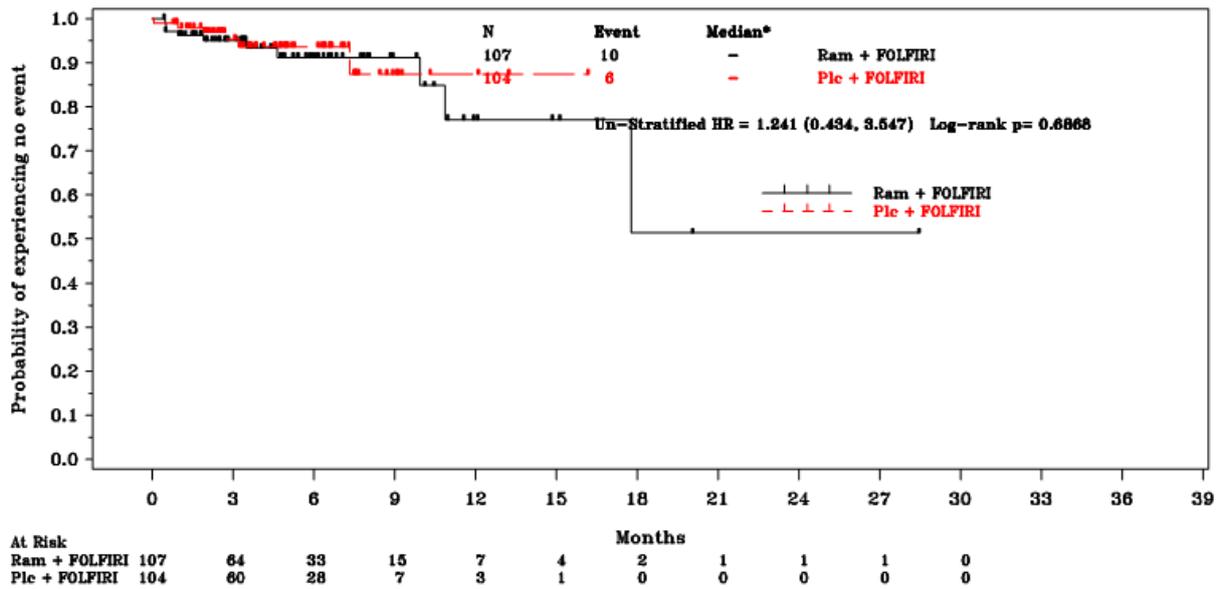


Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie aus RCT, Subgruppe: CEA \geq 200 µg/L (Safety-Population)

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Leberschädigung/-versagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAISE	Ramucirumab+FOLFIRI		Placebo+FOLFIRI		Behandlungseffekt (Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
Geschlecht					
Männer	38/286	NE [NE;NE]	27/321	NE [20,2;NE]	1,57 [0,96;2,58], 0,0701
Frauen	23/243	NE [NE;NE]	23/207	NE [NE;NE]	0,78 [0,44;1,40], 0,4064
Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien- Therapie					
<6 Monate	17/125	NE [NE;NE]	8/127	NE [NE;NE]	1,84 [0,79;4,27], 0,1528
≥6 Monate	44/404	NE [NE;NE]	42/401	NE [20,2;NE]	1,01 [0,86;1,54], 0,9755
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewe- be					
1	20/171	NE [NE;NE]	8/155	20,2 [NE;NE]	2,25 [0,99;5,12], 0,0472
2	19/203	NE [NE;NE]	20/192	NE [NE;NE]	0,79 [0,42;1,48], 0,4544
≥3	22/155	NE [13,9;NE]	22/181	NE [NE;NE]	1,14 [0,63;2,06], 0,6648
Lokalisation Primärtumor					
Kolon	47/350	NE [NE;NE]	33/352	NE [NE;NE]	1,41 [0,90;2,20], 0,1332
Rektum	14/175	NE [NE;NE]	16/169	NE [NE;NE]	0,78 [0,38;1,60], 0,5010
FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht					

Für Leberschädigung / -versagen zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,0630$), der Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ($p=0,1732$), der Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe ($p=0,1696$) und der Lokalisation des Primärtumors ($p=0,1540$). Für die Gesamtpopulation besteht kein signifikanter Unterschied der Studienarme. Zudem konnte aufgrund der geringen Ereignisraten in keiner der untersuchten Subgruppen der Median berechnet werden, weshalb aus diesen Analysen kein valides Fazit gezogen werden kann.

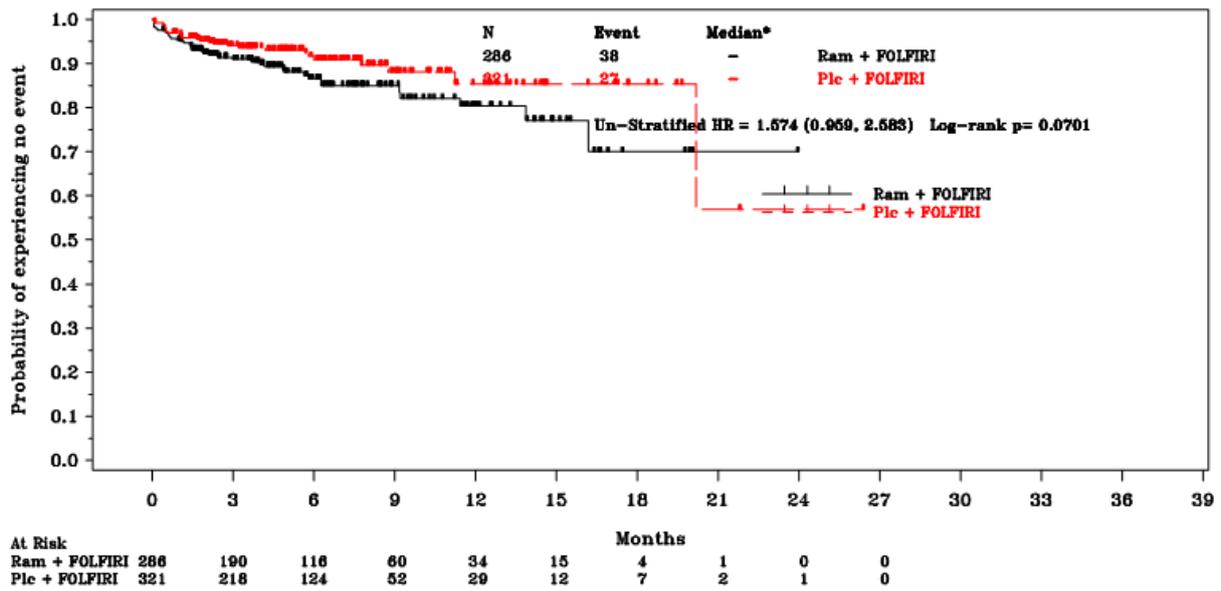


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Männer (Safety-Population)

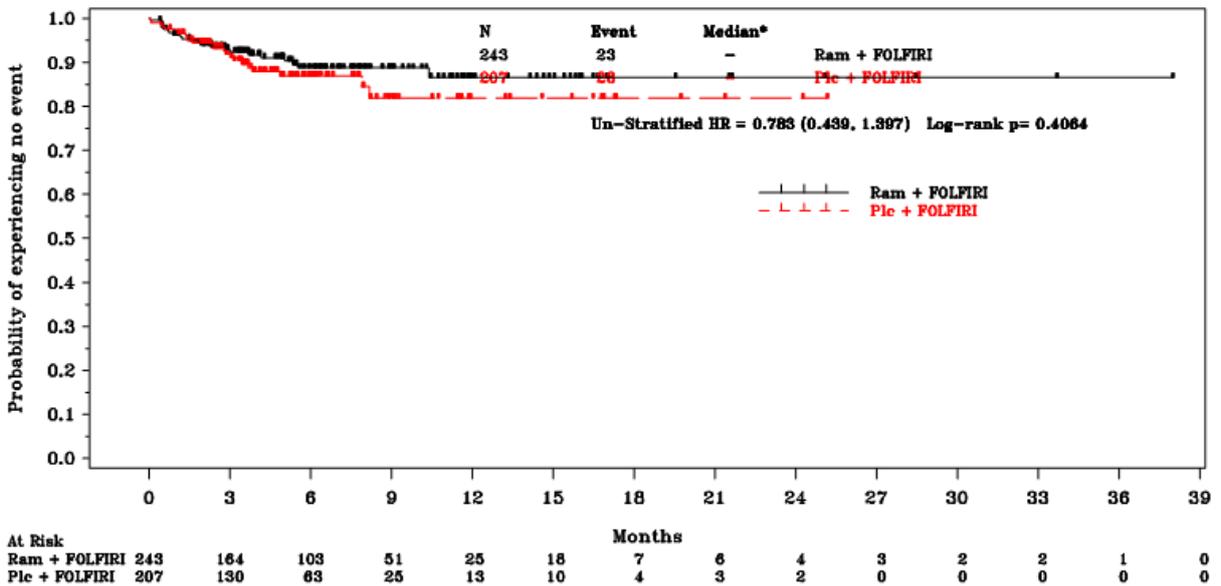


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Frauen (Safety-Population)

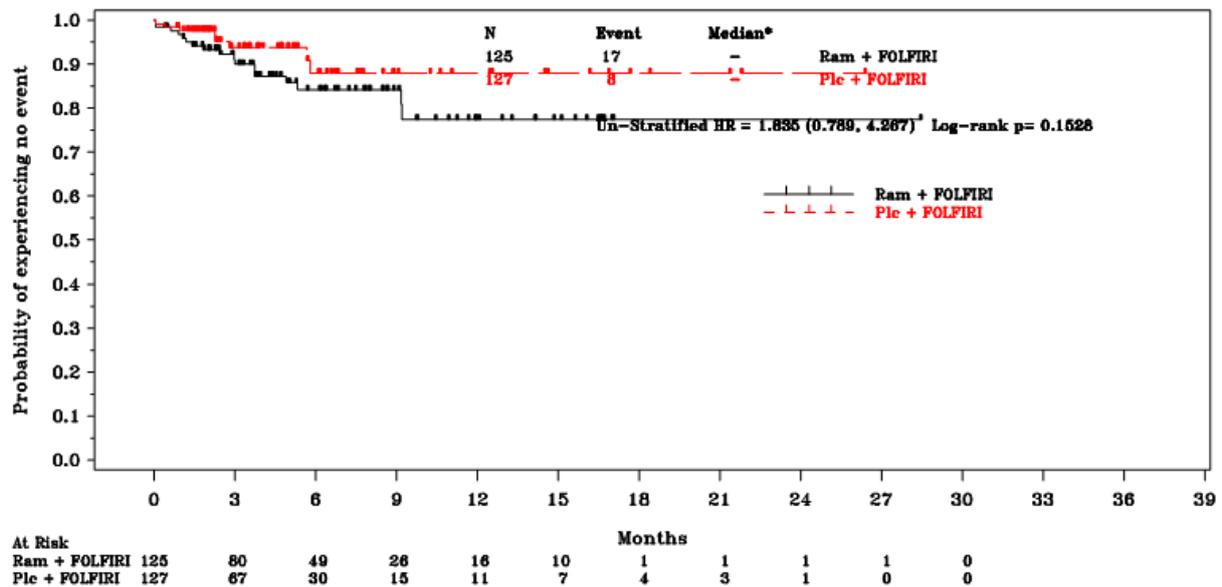


Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie: <6 Monate (Safety-Population)

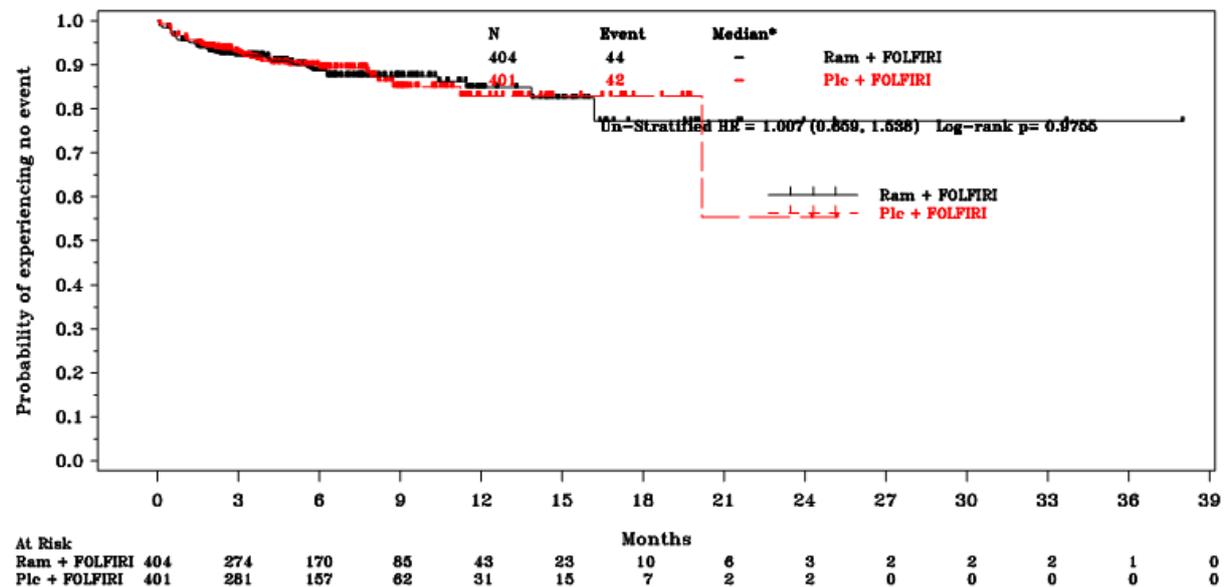


Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie: ≥6 Monate (Safety-Population)

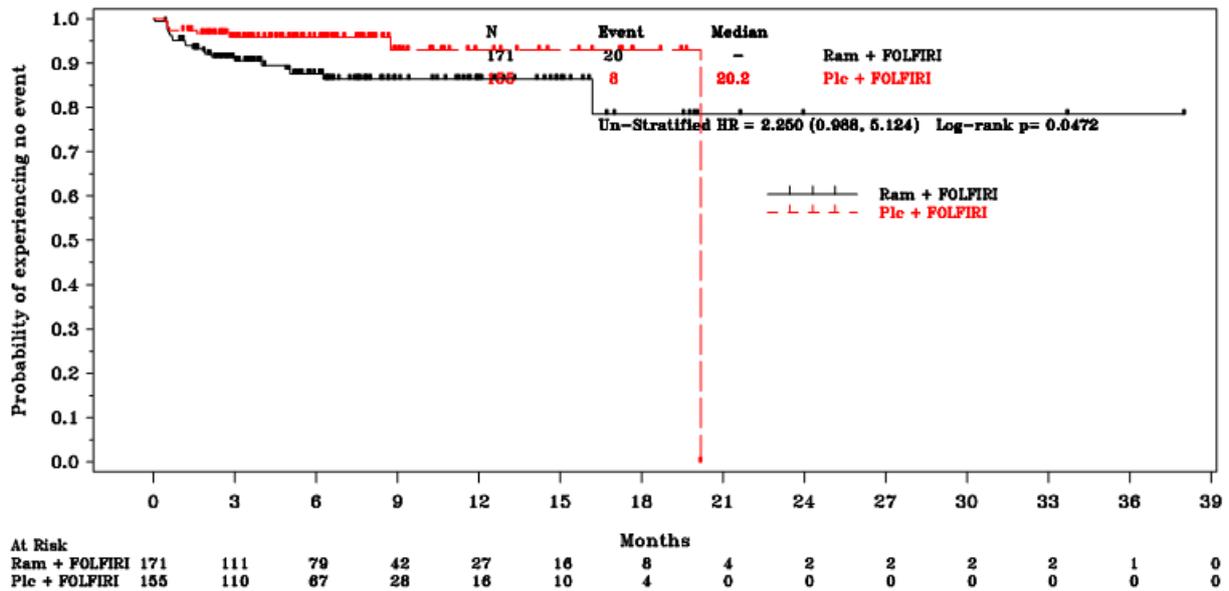


Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1 (Safety-Population)

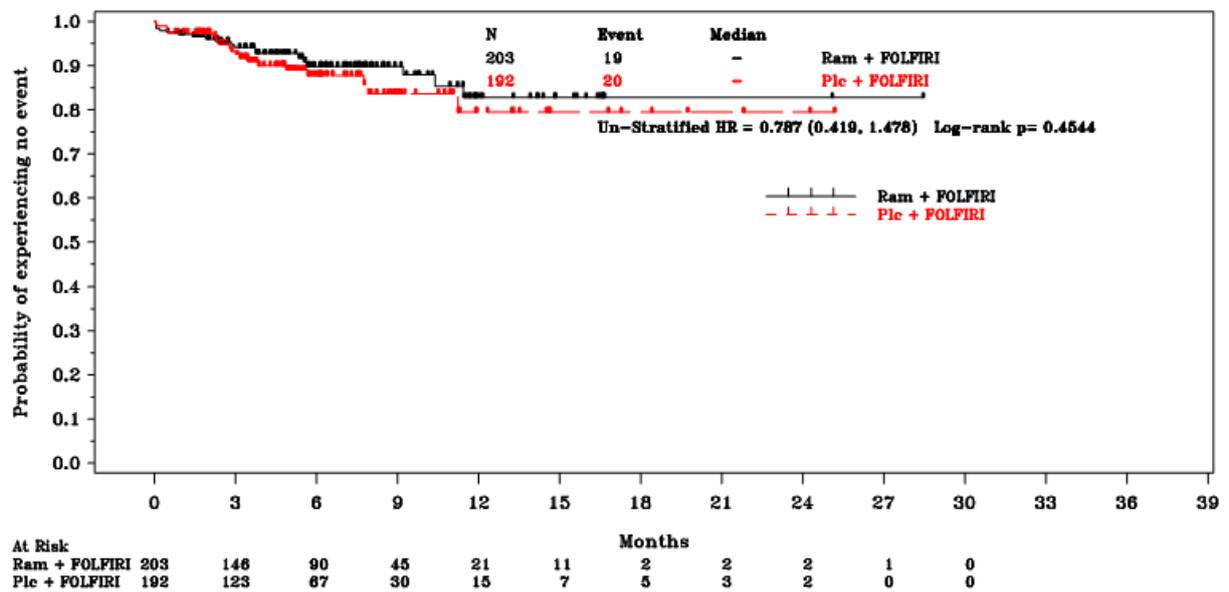


Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2 (Safety-Population)

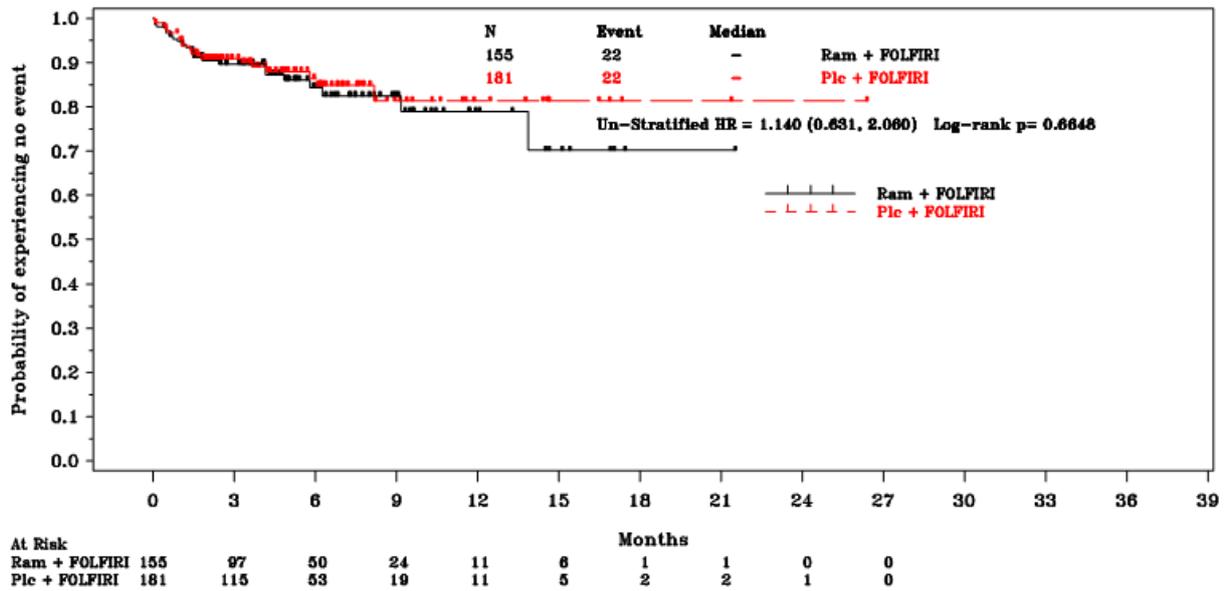


Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe ≥ 3 (Safety-Population)

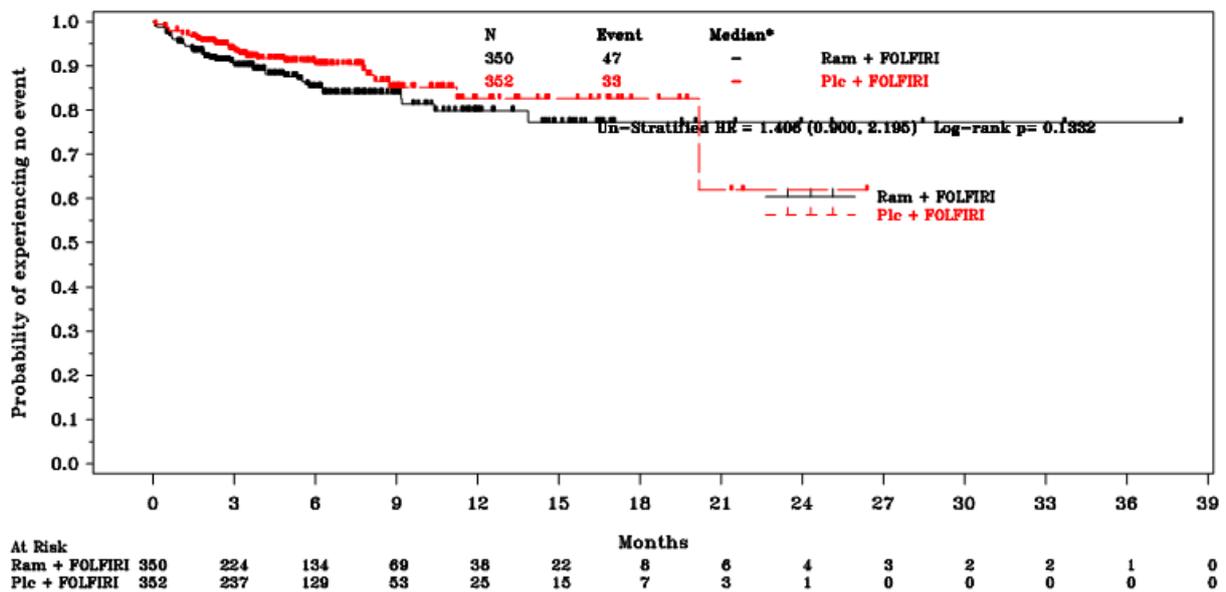


Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Kolon (Safety-Population)

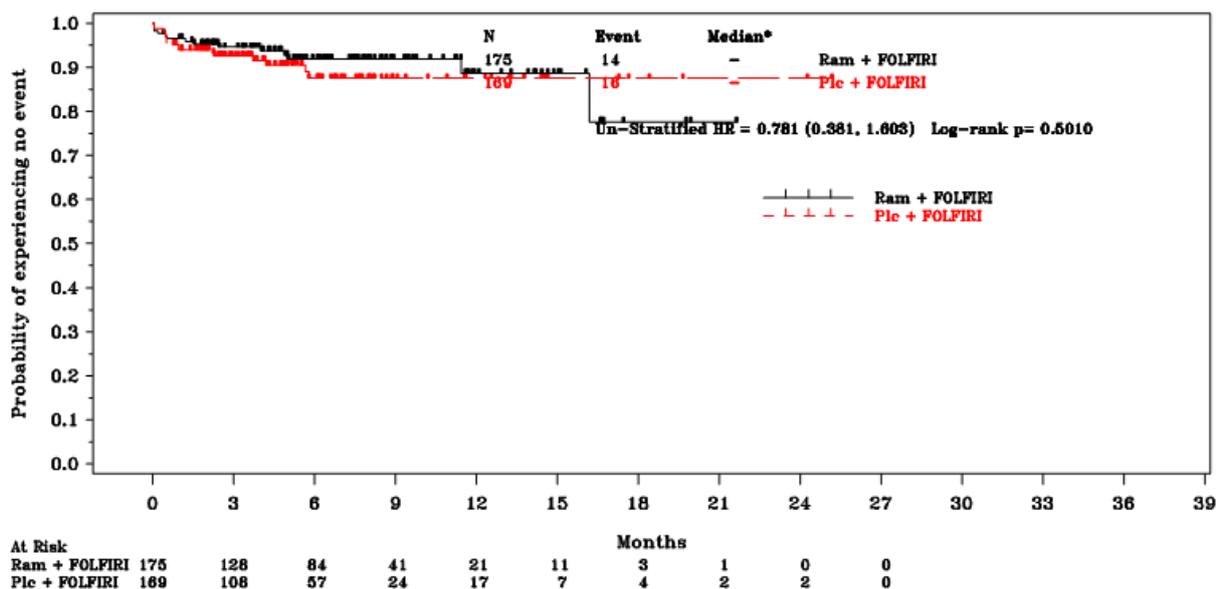


Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für Leberschädigung / -versagen aus RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Rektum (Safety-Population)

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde die randomisierte kontrollierte RAISE Zulassungsstudie herangezogen. Diese vergleicht die Intervention Ramucirumab+FOLFIRI mit Placebo+FOLFIRI. Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst. Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Für die Subgruppen werden nur die Ergebnisse zusammengefasst, die in Abschnitt 4.3.1.3.2 als fazitrelevant erachtet wurden.

Gesamtüberleben

Insgesamt wurden 372 Todesfälle (69,4%) in der Ramucirumab-Gruppe und 397 Todesfälle (74,1%) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Unter einer Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung war das mediane Überleben mit 13,3 Monaten um 1,6 Monate länger als bei der Behandlung mit Placebo+FOLFIRI (11,7 Monate). Das Gesamtüberleben war für Patienten unter der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung statistisch signifikant verbessert und somit wurde der primäre Endpunkt der Studie erreicht. Das Sterberisiko war für Patienten der Ramucirumab-Gruppe um ca. 16% niedriger als in der Vergleichsgruppe (HR [95%-KI]:

0,84 [0,73;0,98]). Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten den statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ramucirumab+FOLFIRI aus der primären Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Progressionsfreies Überleben

Es wurden insgesamt 476 Ereignisse (Tod oder Progression, 88,8%) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm und 494 Ereignisse (92,2%) im Placebo+FOLFIRI-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Ramucirumab+FOLFIRI zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 21% (HR [95%-KI]: 0,79 [0,70;0,90]). Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe (5,7 Monate) um 1,2 Monate länger als in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe (4,5 Monate). Auch hier wurden die Ergebnisse der primären Analyse durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Tumorbewertung

Von den 536 Patienten, die der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung zugeteilt waren, erreichte kein Patient ein komplettes und 72 Patienten ein teilweises Ansprechen. In der Placebo+FOLFIRI-Gruppe erreichten 2 von 536 Patienten ein komplettes und 65 Patienten ein teilweises Ansprechen. Die Gesamtansprechrates in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe lag mit 13,4% nicht statistisch signifikant höher als in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe (12,5%, OR [95%-KI]: 1,09 [0,76;1,55]).

Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 325 Patienten in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe und 302 Patienten in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe. Die Krankheitskontrollrate war damit mit 74,1% unter Ramucirumab+FOLFIRI numerisch höher als unter Placebo+FOLFIRI mit 68,8%, zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied (OR [95%-KI]: 1,29 [0,99;1,69]).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation für die objektive Ansprechrates.

Für die Krankheitskontrollrate lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,051$) und die Lokalisation des Primärtumors ($p=0,096$) vor. Ein Beleg für eine Effektmodifikation der Krankheitskontrollrate zeigte sich für die Zeit seit Beginn der Erstlinien-Therapie ($p=0,006$). Für Patienten <65 Jahre, Patienten mit einer Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monaten und Patienten mit einem Primärtumor im Rektum zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+FOLFIRI gegenüber Placebo+FOLFIRI. Da sich diese Subgruppen nicht konsistent über mehrere Endpunkte als Effektmodifikatoren erwiesen haben, wird formal kein getrennter Zusatznutzen für die einzelnen Subgruppen abgeleitet, jedoch sollten die positiven Effekte in der Gesamtschau berücksichtigt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Initial wurde unter Ramucirumab+FOLFIRI ein Nachteil in der Zeit bis zur Verschlechterung in einzelnen Skalen festgestellt. Bei Betrachtung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nahm die Anzahl an Skalen mit statistisch signifikanten Unterschieden jedoch stark ab. Bei dieser Analyse war ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten vom Ramucirumab+FOLFIRI für die emotionale Funktion zu beobachten (HR [95%-KI]: 1,25 [1,00;1,56]). Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass trotz der initialen Verschlechterung in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe in einzelnen Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 keine dauerhafte Verschlechterung in den meisten Skalen im Vergleich zur Placebo+FOLFIRI-Gruppe vorlag. Generell ist für diese Analyse anzumerken, dass nur die Verschlechterung des Scores der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ≥ 10 Punkte als Ereignis betrachtet wird. Krankheitsprogression, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod gehen nicht als Ereignis ein. Die Schwere bzw. Relevanz dieser Ereignisse entspricht inhaltlich einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder diese Ereignisse bedingen eine Verschlechterung der Lebensqualität, weshalb die alleinige Betrachtung des QLQ-C30 zu kurz greift. Die Zensierung zum Zeitpunkt eines Behandlungszyklus auf Grund einer Progression oder Tod ignoriert die Tatsache, dass das Fortschreiten der Erkrankung letztlich eine irreversible Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutet. Progrediente, überlebende Patienten werden einer Erhebung der Lebensqualität unterzogen, welche dem Zeitpunkt „Behandlungsende“ zugeordnet wird, jedoch nicht dem Zeitpunkt des entsprechenden Therapiezyklus. Die Ergebnisse des Endpunktes Lebensqualität sind daher bei isolierter Betrachtung ohne Berücksichtigung der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse systematisch verzerrt.

Bei den Subgruppenauswertungen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung ergaben sich sowohl für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus wie auch der emotionalen Funktion in den Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Subgruppeneffekte, die für die Gewichtung des Einflusses einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI auf die Gesamtpopulation berücksichtigt werden sollten.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Betrachtung Deutschland vs. den Rest der Welt ($p=0,1663$). Für die deutsche Subgruppe fand sich kein Unterschied des globalen Gesundheitsstatus im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen (HR [95%-KI]: 0,84 [0,36;1,95], $p=0,6744$), während dieser für den Rest der Welt besteht. Zudem zeigt der Punktschätzer in die andere Richtung (HR<1) als der Gesamteffekt in der Studie. Ein negativer Einfluss ergibt sich nicht zwangsläufig für die deutsche Subgruppe.

Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation durch die Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ($p=0,0251$). Des Weiteren ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Vorliegen von ausschließlich Lebermetastasen ($p=0,1265$).

Während sich für die Subgruppe der Patienten mit Metastasen auch außerhalb der Leber kein Unterschied zur Gesamtpopulation zeigte, fand sich für die Gruppe der Patienten mit einer auf die Leber eingegrenzten Metastasierung (n=92 (17,2%) bzw. 95 (17,7%)) im Gegensatz zur Gesamtpopulation eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion mit einem $HR < 1$ (HR [95%-KI]: 0,93 [0,58;1,47], $p=0,7452$). Dies kann auf einen Vorteil zugunsten der Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI hindeuten und sollte für die Ableitung eines potentiellen negativen Effektes durch eine Ramucirumab+FOLFIRI-Therapie auf die emotionale Funktion in der Gesamtpopulation einbezogen werden.

Das Gleiche trifft für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion in der Subgruppe Zeit bis zur Progression seit Beginn einer Erstlinien-Therapie <6 Monate (n=125 (23,3%) bzw. n=129 (24,1%)) zu. Auch hier fand sich eine deutliche Verlängerung des Medians unter Ramucirumab+FOLFIRI (HR [95%-KI]: 0,87 [0,58;1,28], $p=0,4710$), so dass auch dies in die Gewichtung des Einflusses einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI auf die Gesamtpopulation einbezogen werden sollte.

Weitere Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen in den Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 wurden als nicht fazitrelevant erachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Weder im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm noch im Placebo+FOLFIRI-Arm war eine Änderung im EQ-5D-Index oder VAS zu beobachten. Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

Initial wurde unter Ramucirumab+FOLFIRI ein Nachteil in der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in einzelnen Skalen festgestellt. Bei Betrachtung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nahm die Anzahl an Skalen mit statistisch signifikanten Unterschieden jedoch stark ab. Bei dieser Analyse war ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten vom Ramucirumab+FOLFIRI für Fatigue (HR [95%-KI]: 1,21 [1,03;1,42]) und Appetitverlust (HR [95%-KI]: 1,29 [1,07;1,57]) zu beobachten. Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass, trotz der initialen Verschlechterung in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe in einigen Skalen der Symptomatik des QLQ-C30, diese transient war und keine dauerhafte Verschlechterung in den meisten Skalen im Vergleich zur Placebo+FOLFIRI-Gruppe vorlag. Bei der Betrachtung der entsprechenden Preferred Terms zeigte sich für Appetitverlust ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI (HR [95%-KI]: 1,396 [1,127;1,730]), für Fatigue bestand der Nachteil aus der QLQ-C30-Auswertung hingegen in der Auswertung des entsprechenden Preferred Terms nicht (HR [95%-KI]: 1,154 [0,980;1,359]). Für die Fatigue zeigt sich somit kein konsistenter Effekt, weshalb keine gesicherte Aussage zu diesem Symptom möglich ist.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung einer Diarrhö zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ($p=0,0098$). Für die Subgruppe der unter einer Erstlinien-Therapie rasch progredienten

Patienten (<3 Monate von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression) ergab sich eine deutliche und statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö (Ramucirumab+FOLFIRI 4,90 Monate vs. Placebo+FOLFIRI 3,02 Monate, HR [95%-KI] 0,47 [0,28;0,82], $p=0,0059$), während in der Patientengruppe mit einem Progress ≥ 3 Monate kein Unterschied bestand (HR [95%-KI] 1,05 [0,88;1,25], $p=0,5877$). Dieser Vorteil ist für die Subgruppe der rasch progredienten Patienten in Bezug auf das Auftreten einer Diarrhö für die Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit relevant.

Die Subgruppenanalyse für Deutschland zeigte in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI, während dieser in der Subgruppe Rest der Welt nicht zu beobachten war (HR [95%-KI]: 2,41 [1,02;5,67] vs. 0,93 [0,79;1,10]). Die Fazitrelevanz ist auf Grund der sehr kleinen Stichprobe in der deutschen Subgruppe und vor dem Hintergrund der oben gezeigten fehlenden Konsistenz und Konstanz der Analysen zur Symptomatik im Rahmen der Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EORTC-QLQ-C30 nur schwer einzuschätzen.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen war ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,1434$) und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS ($p=0,0354$) zu beobachten. Sowohl für die Subgruppe der jüngeren Patienten (<65 Jahre) wie auch für die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ergab sich ein signifikanter Vorteil in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI (Alter <65 Jahre: HR [95%-KI]: 0,79 [0,64;0,97], $p=0,0277$; ECOG-PS=0: HR [95%-KI]: 0,74 [0,59;0,93], $p=0,0111$). Für die jeweils andere Subgruppe bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Alter ≥ 65 Jahre: HR [95%-KI]: 1,01 [0,78;1,32]; ECOG-PS=1: HR [95%-KI]: 1,05 [0,83;1,32]). Diese Vorteile für Ramucirumab+FOLFIRI sollten bei der Gesamtschau der Symptomatik berücksichtigt werden.

Weitere Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen in den Symptomskalen des QLQ-C30 wurden als nicht fazitrelevant erachtet.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichteten, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (98,7% im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm vs. 98,3% im Placebo+FOLFIRI-Arm). Bei unterschiedlich langer Therapiedauer und somit Zeit unter Beobachtung war die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (35,7% vs. 31,1% im Placebo+FOLFIRI-Arm), unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 (79,0% vs. 62,3%) und Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (29,1% vs. 13,3%) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm erhöht. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses, sowie die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigten keinen Behandlungsunterschied ($p=0,3719$ bzw. $p=0,3128$). Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 3 und die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses war im

Ramucirumab+FOLFIRI-Arm jeweils kürzer mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (jeweils $p < 0,0001$). Die in der RAISE Studie am häufigsten und unter Ramucirumab+FOLFIRI häufiger aufgetretenen Ereignisse vom Grad ≥ 3 waren Neutropenie und Hypertonie. Die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 und die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten wurden post hoc in die Kategorien asymptomatisch (Laborereignisse, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6) und symptomatisch eingeteilt. Bei der Analyse zeigte sich, dass der Unterschied sowohl in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥ 3 als auch in der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses stärker durch Laborparameter getrieben ist (Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥ 3 asymptomatisch: HR [95%-KI]: 1,713 [1,413;2,077], symptomatisch: 1,389 [1,172;1,646], Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses asymptomatisch: HR [95%-KI]: 2,797 [1,897;4,123], symptomatisch: HR [95%-KI]: 1,831 [1,251;2,760]).

Die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses greift letztendlich zu kurz, da weitere für den Patienten relevante Ereignisse Tod, Progress und Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder Patienten nicht berücksichtigt werden. Die Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI führte zu einer signifikanten Verbesserung der TTF (HR [95%-KI]: 0,846 [0,746;0,958]; $p = 0,0084$). Die TTF zeigt somit konsistent mit dem Ergebnis des Gesamtüberlebens einen Vorteil durch Ramucirumab bei kolorektalen Karzinom und sollte zur bei der Gesamtbeurteilung berücksichtigt werden.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse jeglichen Grades waren Blutungen / Hämorrhagien (43,9% vs. 22,7% im Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Arm), Hypertonie (26,1% vs. 8,5%), gastrointestinale Blutungen (12,3% vs. 6,8%), Proteinurie (17,0% vs. 4,5%) und Leberschädigung / -versagen (11,5% vs. 9,5%).

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI ($p < 0,0001$). Am häufigsten trat dabei Nasenbluten vom Grad 1 oder 2 auf (33,5% vs. 15,0% in der Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Gruppe). Es wurde kein Nasenbluten vom Grad ≥ 3 beobachtet. Das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom Grad ≥ 3 war in beiden Behandlungsarmen niedrig (2,5% vs. 1,7%) [8]. Die Post-hoc-Auswertung hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie vom Grad ≥ 3 zeigte analog keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,332 [0,568;3,124]). Insgesamt wurden im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm ein Patient mit mindestens einer Blutung / Hämorrhagie vom Grad 4 und drei Patienten mit einem Ereignis vom Grad 5 beobachtet, wohingegen im Placebo+FOLFIRI-Arm vier Patienten mit Grad 4 und ein Patient mit Grad 5 beobachtet wurden.

Bei 14 bzw. sechs Patienten (2,6% bzw. 1,1% der Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Gruppe) wurde die Dosis geändert oder die Patienten brachen die Therapie (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI) aufgrund von Blutungen / Hämorrhagien ab.

Für Blutungen / Hämorrhagien lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation der Subgruppen Deutschland vs. den Rest der Welt ($p=0,1282$) vor. Für die deutsche Subgruppe fand sich kein Unterschied in der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen, während dieser für den Rest der Welt besteht. Da dieser negative Einfluss für die deutsche Subgruppe nicht gezeigt werden konnte, kann ein geringerer Zusatznutzen im Sinn eines Schadens somit für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie in der hier in Diskussion stehenden deutschen Versorgungsrealität zumindest in Frage gestellt werden.

Auch hinsichtlich gastrointestinaler Blutungen lag ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI vor ($p=0,0056$). Die Raten an schweren Ereignissen (Grad ≥ 3) war niedrig und vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen (1,9% vs. 1,1%). Auch hier zeigte die Post-hoc-Auswertung hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer gastrointestinalen Blutung vom Grad ≥ 3 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,561 [0,565;4,310]). Aufgrund gastrointestinaler Blutungen mussten jeweils vier Patienten pro Behandlungsgruppe ihre Dosis anpassen oder die Behandlung (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI) beenden.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche klinische Relevanz der beobachteten Unterschiede von Blutungsereignissen – diese Unterschiede beruhen auf niedriggradigen Ereignissen – vor allem vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung und der belastenden Therapie in beiden Therapiearmen gering ist.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypertonie zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI ($p<0,0001$). Das Auftreten einer Hypertonie vom Grad ≥ 3 war höher in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe (10,8% vs. 2,8% [8]). Generell ist zu beachten, dass laut CTCAE-Definition des unerwünschten Ereignisses Hypertonie eine akute klinische Symptomatik erst ab Grad 4 auftritt. Ein Patient erlitt ein Ereignis vom Grad 4 in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe (hypertensive Krise), es wurde kein Ereignis vom Grad 5 in einem der beiden Behandlungsarme berichtet.

Bei 22 Patienten (4,2%) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm musste die Dosis aufgrund einer Hypertonie angepasst oder die Behandlung (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI) beendet werden. Im Placebo+FOLFIRI-Arm betraf dies einen Patienten (0,2%).

Die Hypertonien konnten vorwiegend mit Blutdrucksenkern behandelt werden (90% in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe und 80% in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe).

Auch für das unerwünschte Ereignis Hypertonie kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass die klinische Relevanz vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung und der eingeschränkten Prognose der Patienten gering ist.

Hinsichtlich Infusionsreaktionen lag ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI vor ($p=0,0283$). Insgesamt traten wenig Infusionsreaktionen in

beiden Behandlungsarmen auf (5,9% vs. 3,0%). Auch Ereignisse vom Grad 3 wurden selten und mit vergleichbarer Häufigkeit in den Behandlungsarmen berichtet (0,8% vs. 0,4%). Es traten keine Infusionsreaktionen vom Grad 4 oder 5 in der Studie auf. Insgesamt kam es aufgrund von Infusionsreaktionen zu wenigen Dosismodifikationen oder Therapieabbrüchen (1,3% vs. 0,6% im Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Arm). Die klinische Relevanz der numerisch nur geringen Steigerung von Infusionsreaktionen, die zudem nur für CTCAE-Grad 1-2 unterschiedlich häufig auftraten, ist gering.

Auch für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Proteinurie lag ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI vor ($p < 0,0001$). Das Auftreten von Grad ≥ 3 -Proteinurien war höher in der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlungsgruppe (2,8% vs. 0,2%, exakter Fisher-Test: $p < 0,05$). Ein nephrotisches Syndrom wurde für drei Patienten im Ramucirumab-FOLFIRI-Arm und für keinen Patienten im Placebo+FOLFIRI-Arm berichtet.

Aufgrund von Proteinurie änderten 19 Patienten (3,6%) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm ihre Dosis oder brachen die Therapie ab (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI). Im Placebo+FOLFIRI-Arm betraf dies sechs Patienten (1,1%).

Die Proteinurie ist nach CTCAE-Definition Version 4.0 ein unerwünschtes Ereignis, das alleine durch Laborwerte bedingt ist. Die klinische Relevanz des Auftretens einer Proteinurie ist letztendlich sehr gering, wenn die Schwere der Grunderkrankung in Betracht gezogen wird. Hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit zeigte sich, dass bei weißen Patienten im Vergleich zu asiatischen Patienten weniger höhergradige Proteinurien aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten der anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurde kein Behandlungsunterschied festgestellt.

Weitere Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen wurden als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis

der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Um das Ausmaß den Zusatznutzen in der vorliegenden Fragestellung zu beurteilen, wurde eine RCT herangezogen, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. Die hier relevante RAISE Zulassungsstudie vergleicht die Intervention Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI mit Placebo in Kombination mit FOLFIRI im Rahmen einer doppelblinden Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht [7]. Das Verzerrungspotential der Studie wird als niedrig eingeschätzt. Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, Tumorbewertung, Symptomatik mittels der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und unerwünschte Ereignisse) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (gemessen mittels der EORTC QLQ-C30, Skalen für gesundheitsbezogene Lebensqualität) abgeleitet. Die Validität dieser Endpunkte wird als hoch eingeschätzt (siehe

Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential wird für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumorbewertung als gering eingestuft, für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30, die Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und den unerwünschten Ereignissen wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI anhand der RAISE Studie somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse sowie einem niedrigen Verzerrungspotential, für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumorbewertung die Ableitung von Hinweisen zu. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30, Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und unerwünschte Ereignisse können aufgrund des erhöhtem Verzerrungspotentials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden [49].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der Zusatznutzen von Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI wird auf Basis der direkt vergleichenden RAISE Studie abgeleitet. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden dazu betrachtet:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Tumorbewertung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; EQ-5D)
- Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)
- Unerwünschte Ereignisse

In der Tabelle 4-91 werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und die als fazitrelevant eingestuft Hinweise bzw. Belege auf Effektmodifikation dargestellt. Basierend auf diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene abgeleitet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens werden Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI in Frage kommen: erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom, die während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eine Tumorprogression aufweisen [1].

Weltweit ist das Kolorektalkarzinom bei Männern die dritthäufigste und bei Frauen die zweithäufigste Krebserkrankung. Innerhalb der Krebserkrankungen ist es die vierthäufigste Todesursache [72]. Während die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I noch ca. 80% beträgt, liegt sie im Stadium IV bei weniger als 10% [73-75]. Bedingt durch die lange Symptomlosigkeit wird das Kolorektalkarzinom häufig erst spät diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befinden sich über die Hälfte der Tumoren bereits in den fortgeschrittenen Stadien III und IV und bei 18-25% der Patienten liegen Fernmetastasen vor [12,56]. Das Kolorektalkarzinom ist nur durch die komplette chirurgische Resektion heilbar. Die systemische medikamentöse Therapie unterscheidet adjuvante, neoadjuvante und palliative Therapien, wobei das Stadium des Tumors bei Erstdiagnose primär über die gewählte Therapieoption entscheidet. Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich im Krankheitsstadium IV. Die Prognose dieser Patienten ist schlecht und erfolgt symptomorientiert palliativ. Eine Chemotherapie kann bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung als palliative Behandlung den weiteren Krankheitsverlauf verzögern und das Überleben verlängern [76].

Aktuelle internationale Leitlinien sowie die deutsche S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ geben einen Überblick über mögliche Therapieschemata in der Zweitlinien-Therapie [56,77-79]. Dabei richtet sich die Wahl der Therapie in erster Linie nach der chemotherapeutischen Vorbehandlung. Für Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom nach einem Progress unter Bevacizumab und Folinsäure / 5-Fluorouracil / Oxaliplatin (FOLFOX) stellt die Einführung von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI einen entscheidenden und therapeutisch relevanten medizinischen Fortschritt dar.

Im Vergleich zu den unspezifisch wirkenden Zytostatika ist Ramucirumab ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des VEGFR-2 bindet und damit eine zielgerichtete Therapie darstellt. Diese Bindung verhindert die Interaktion des Rezeptors mit aktivierenden Liganden (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D) [80-81]. Im Gegensatz zu den ligandenbindenden Angiogenesehemmern Bevacizumab und Aflibercept bindet und blockiert Ramucirumab direkt die extrazelluläre Domäne des VEGFR-2, der für den Großteil der angiogenen Signale verantwortlich ist [82]. Diese spezifische Blockade stellt einen erfolgversprechenderen Weg dar, die Angiogenese-Kaskade mit einem geringeren Risiko von Resistenzentwicklungen gegen die antiangiogene Therapie zu unterbrechen [83].

Im Folgenden wird die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab als Kombination mit FOLFIRI gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT FOLFIRI durchgeführt. Die Ergebnisse, die dafür verwendet werden, basieren auf der RAISE Zulassungsstudie, die Ramucirumab+FOLFIRI mit Placebo+FOLFIRI direkt vergleicht.

Gesamtüberleben

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben untersucht. Im Beobachtungszeitraum der RAISE Studie ergab sich für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab: Das mediane Überleben war unter Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung mit 13,3 Monaten um 1,6 Monate länger als mit der Placebo+FOLFIRI-Behandlung (11,7 Monate). Damit wurde der primäre Endpunkt der Studie erreicht, da das Gesamtüberleben für Patienten unter der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung statistisch signifikant verbessert wurde. Das Sterberisiko war für Patienten in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe um ca. 16% niedriger als in der Vergleichsgruppe (HR [95%-KI]: 0,84 [0,73;0,98]). Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten den statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ramucirumab+FOLFIRI aus der primären Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ramucirumab+FOLFIRI für die Gesamtpopulation beansprucht, da sich dieser Vorteil als bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt.

Progressionsfreies Überleben

Für Patienten im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm ergab sich in der RAISE Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+FOLFIRI. Die Behandlung mit Ramucirumab+FOLFIRI resultierte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo+FOLFIRI in einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 21% (HR [95%-KI]: 0,79 [0,70;0,90]). Im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm lag die Dauer des progressionsfreien Überlebens bei 5,7 Monaten im Vergleich zu 4,5 Monaten im Placebo+FOLFIRI-Arm. Das angesichts einer Risikoreduktion von 21% statistisch signifikant verlängerte progressionsfreie Überleben bedeutet einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen unter Ramucirumab+FOLFIRI. Alle Sensitivitätsanalysen bestätigen diesen statistisch signifikanten Vorteil.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Das progressionsfreie Überleben ist ein wichtiger und überzeugender klinischer Endpunkt in konfirmatorischen Studien, da die Verzögerung und / oder Verschlechterung der Symptomatik für den Patienten von unmittelbarer Bedeutung ist [22]. Die Zulassungsbehörden FDA in den USA und die EMA erachten das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Nachweis eines Nutzens und haben bereits mehrere Arzneimittel unter anderem auf Basis einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zugelassen [9-10,23-24]. Die Wahrnehmung des Tumorsprechens bzw. das Ausbleiben der Krankheitsprogression kann unmittelbare körperliche und psychische Auswirkungen auf den Patienten haben, und dies sowohl bei einer Verlängerung des Gesamtüberlebens wie auch in Fällen, wenn keine Lebensverlängerung mehr erreicht werden kann [14]. Die Stabilisierung oder Reduktion von Symptomen und / oder das Hinauszögern von Folgebehandlungen mit möglichen weiteren Nebenwirkungen verdeutlichen den unmittelbaren Nutzen, den eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für den Patienten haben kann [14,25]. Zudem zeigte sich bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen ein positiver Effekt einer verzögerten Krebsprogression auf die Lebensqualität der Patienten [26-27], einem Parameter, der als absolut patientenrelevant angesehen wird. Die EMA-Leitlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ weist außerdem ebenfalls auf den Nutzen eines verlängerten progressionsfreien Überlebens für die Patienten hin [9]. Auf Grund der aufgeführten Argumente und der Bedeutung für den einzelnen Patienten wird das PFS als patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Dossier angesehen. In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ramucirumab+FOLFIRI für die Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Tumorbewertung

Von den 536 Patienten, die der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlung zugeteilt waren, erreichte kein Patient ein komplettes und 72 Patienten ein teilweises Ansprechen. In der Placebo+FOLFIRI-Gruppe erreichten 2 von 536 Patienten ein komplettes und 65 Patienten ein teilweises Ansprechen. Die Gesamtansprechrates (komplettes+teilweises Ansprechen) lag mit 13,4% numerisch höher als in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe (12,5%, OR [95%-KI]: 1,09 [0,76;1,55]). In der Subgruppenauswertung der objektiven Ansprechrates zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Neben dem kompletten und teilweisen Ansprechen fließt in die Krankheitskontrollrate noch die Stabilität der Erkrankung mit ein. Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 325 Patienten in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe und 302 Patienten in der Placebo+FOLFIRI-Gruppe zusätzlich zu den oben genannten Patienten mit einer partiellen oder kompletten Remission. Die Krankheitskontrollrate ist damit mit 74,1% unter Ramucirumab+FOLFIRI numerisch höher als unter Placebo+FOLFIRI mit 68,8%, zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied (OR [95%-KI]: 1,29 [0,99;1,69]). Für Patienten <65 Jahre, Patienten mit einer Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monaten und Patienten mit einem Primärtumor im Rektum zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+FOLFIRI gegenüber Placebo+FOLFIRI. Da sich diese Subgruppen nicht für alle Endpunkte als Effektmodifikatoren erwiesen haben, wird formal kein getrennter Zusatznutzen für die einzelnen Subgruppen abgeleitet, jedoch sollten die positiven Effekte in der Gesamtschau berücksichtigt werden.

Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation, in der keine Heilung zu erwarten ist, sondern in der eine Verlängerung des Überlebens, die Linderung der Symptome und der Erhalt bzw. die Steigerung der Lebensqualität des Patienten Ziele der Therapie sind [56]. In diesem Stadium ist eine Stabilisierung der Erkrankung von großer Bedeutung und für den Patienten direkt relevant. Die Nachricht, dass die Krankheit nicht fortschreitet, wirkt sich positiv auf die Psyche der Patienten und somit auf deren Allgemeinzustand aus. Zudem gibt es beim Kolorektalkarzinom Hinweise darauf, dass sich ein gutes Ansprechen positiv auf die Überlebenszeit auswirkt [21,31-32]. Daher werden die objektive Ansprechrates und die Krankheitskontrollrate als klinische und patientenrelevante Endpunkte beim Kolorektalkarzinom für die Nutzenbewertung von Ramucirumab herangezogen.

Fazit für den Endpunkt Tumorbewertung:

Für die objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate wird in der Gesamtschau **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Initial wurde unter Ramucirumab+FOLFIRI ein Nachteil in der Zeit bis zur Verschlechterung in einzelnen Skalen festgestellt. Bei Betrachtung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nahm die Anzahl an Skalen mit statistisch signifikanten Unterschieden jedoch stark ab. Bei dieser Analyse war ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten vom Ramucirumab+FOLFIRI nur für die emotionale Funktion zu beobachten (HR [95%-KI]: 1,25 [1,00;1,56]). Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass trotz der initialen Verschlechterung in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe in einzelnen Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 keine dauerhafte Verschlechterung in den meisten Skalen im Vergleich zur Placebo+FOLFIRI-Gruppe vorlag.

Sowohl für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus wie auch der emotionalen Funktion in den Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich Subgruppeneffekte, die für die Gewichtung des Einflusses einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI auf die Gesamtpopulation berücksichtigt werden sollten.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Betrachtung Deutschland vs. den Rest der Welt ($p=0,1663$). Für die deutsche Subgruppe fand sich kein Unterschied des globalen Gesundheitsstatus im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen (HR [95%-KI]: 0,84 [0,36;1,95], $p=0,6744$), während dieser für den Rest der Welt besteht. Zudem zeigt der Punktschätzer in die andere Richtung ($HR < 1$) als der Gesamteffekt in der Studie. Ein negativer Einfluss ergibt sich nicht zwangsläufig für die deutsche Subgruppe. Daher und unter Berücksichtigung, dass für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung kein signifikanter Behandlungsunterschied besteht, wird für diese Skala des QLQ-C30 kein Zusatznutzen abgeleitet.

Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation durch die Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ($p=0,0251$). Des Weiteren ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Vorliegen von ausschließlich Lebermetastasen ($p=0,1265$).

Während sich für die Subgruppe der Patienten mit Metastasen auch außerhalb der Leber kein Unterschied zur Gesamtpopulation zeigte, fand sich für die Gruppe der Patienten mit einer auf die Leber eingegrenzten Metastasierung ($n=92$ (17,2%) bzw. 95 (17,7%)) im Gegensatz zur Gesamtpopulation eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion mit einem $HR < 1$ (HR [95%-KI]: 0,93 [0,58;1,47], $p=0,7452$). Dieser fehlende Nachteil der Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI sollte für die Ableitung eines potentiellen negativen Effektes durch eine Ramucirumab+FOLFIRI-Therapie auf die emotionale Funktion in der Gesamtpopulation einbezogen werden. Das Gleiche trifft für die Subgruppenanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion in der Subgruppe Zeit bis zur Progression seit Beginn einer Erstlinien-Therapie < 6 Monate ($n=125$ (23,3%) bzw. $n=129$ (24,1%)) zu. Auch hier fand sich eine deutliche Verlängerung des

Medians unter Ramucirumab+FOLFIRI (HR [95%-KI]: 0,87 [0,58;1,28], p=0,4710), so dass auch dies in die Gewichtung des Einflusses einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI auf die Gesamtpopulation einbezogen werden sollte.

Weitere Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen in den Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 wurden als nicht fazitrelevant erachtet.

Gemeinsam mit dem erhöhten Verzerrungspotential und der heterogenen Subgruppenergebnisse wird ein potentieller Nachteil einer Ramucirumab+FOLFIRI-Therapie im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI zumindest in Frage gestellt und ist mit großer Unsicherheit behaftet.

Fazit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität):

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) wird für die emotionale Funktion formal ein geringerer Nutzen im Sinne eines Schadens mit dem Ausmaß gering abgeleitet. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials besteht hierfür maximal ein Anhaltspunkt. Zudem muss zur genaueren Einordnung beachtet werden, dass die Subgruppenanalysen zeigten, dass für die Subgruppe der Patienten mit einer auf die Leber beschränkten Erkrankung und die Subgruppe der Patienten mit einer Zeit bis zur Progression seit Beginn der Ersterkrankung <6 Monate ein ausgeprägter Vorteil für Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI besteht, der zu einem Hinweis bzw. Beleg auf eine Interaktion führt. Dies schwächt die Aussage des Anhaltspunktes eines formal geringeren Nutzens weiter ab, so dass aufgrund der Unsicherheit der Ergebnisse letztendlich kein Zusatznutzen bzw. kein geringerer Nutzen abgeleitet wird.

Bezüglich der Skalen zu globalem Gesundheitsstatus, körperlicher Funktion, Rollenfunktion, kognitiver Funktion und sozialer Funktion zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, daher wird hier **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

In der Gesamtschau für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) wird **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Weder im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm noch im Placebo+FOLFIRI-Arm war eine Änderung in der EQ-5D VAS zu beobachten. Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Fazit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D):

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) wird in der Gesamtschau **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Symptomatik (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

Initial wurde unter Ramucirumab+FOLFIRI ein Nachteil in der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in einzelnen Skalen festgestellt. Bei Betrachtung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nahm die Anzahl an Skalen mit statistisch signifikanten Unterschieden jedoch stark ab. Bei dieser Analyse war ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten vom Ramucirumab+FOLFIRI für Fatigue (HR [95%-KI]: 1,21 [1,03;1,42]) und Appetitverlust (HR [95%-KI]: 1,29 [1,07;1,57]) zu beobachten. Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass, trotz der initialen Verschlechterung in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe, in einigen Skalen der Symptomatik des QLQ-C30, diese transient war und keine dauerhafte Verschlechterung in den meisten Skalen im Vergleich zur Placebo+FOLFIRI-Gruppe vorlag. Bei der Betrachtung der entsprechenden Preferred Terms zeigte sich für Appetitverlust ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI (HR [95%-KI]: 1,396 [1,127;1,730]), für Fatigue bestand der Nachteil aus der QLQ-C30-Auswertung hingegen in der Auswertung des entsprechenden Preferred Terms nicht (HR [95%-KI]: 1,154 [0,980;1,359]). Für die Fatigue zeigt sich somit kein konsistenter Effekt, weshalb keine gesicherte Aussage zu diesem Symptom möglich ist.

Bei den Subgruppenanalysen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung einer Diarrhö ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ($p=0,0098$) sowie für die Subgruppenanalyse Deutschland gegen den Rest der Welt ($p=0,0494$).

Für die Subgruppe der unter einer Erstlinien-Therapie rasch progredienten Patienten (< 3 Monate von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression) ergab sich eine deutliche und statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö (Ramucirumab+FOLFIRI 4,90 Monate vs. Placebo+FOLFIRI 3,02 Monate, HR [95%-KI] 0,47 [0,28;0,82], $p=0,0059$), während in der Patientengruppe mit einem Progress ≥ 3 Monate kein Unterschied bestand (HR [95%-KI] 1,05 [0,88;1,25], $p=0,5877$). Dieser Vorteil ist für die Subgruppe der rasch progredienten Patienten in Bezug auf das Auftreten einer Diarrhö für die Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit relevant.

Die Subgruppenanalyse für Deutschland zeigte in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI, während dieser in der Subgruppe Rest der Welt nicht zu beobachten war (HR [95%-KI]: 2,41 [1,02;5,67] vs. 0,93 [0,79;1,10]). Die Fazitrelevanz ist auf Grund der sehr kleinen Stichprobe in der deutschen Subgruppe und vor dem Hintergrund der oben gezeigten fehlenden Konsistenz und Konstanz der Analysen zur Symptomatik im Rahmen der Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EORTC-QLQ-C30 nur schwer einzuschätzen.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen war ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,1434$) und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS ($p=0,0354$) zu beobachten. Sowohl für die Subgruppe der jüngeren Patienten (<65 Jahre) wie auch für die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ergab sich ein signifikanter Vorteil in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI (Alter <65 Jahre: HR [95%-KI]: 0,79 [0,64;0,97], $p=0,0277$; ECOG-PS=0: HR [95%-KI]: 0,74 [0,59;0,93], $p=0,0111$). Für die jeweils andere Subgruppe bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Alter ≥ 65 Jahre: HR [95%-KI]: 1,01 [0,78;1,32]; ECOG-PS=1: HR [95%-KI]: 1,05 [0,83;1,32]). Diese Vorteile für Ramucirumab+FOLFIRI sollten bei der Gesamtschau der Symptomatik berücksichtigt werden.

Weitere Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen in den Symptomskalen des QLQ-C30 wurden als nicht fazitrelevant erachtet.

Trotz der statistischen Signifikanz in der Gesamtpopulation wurde kein Zusatznutzen bzw. kein geringerer Nutzen abgeleitet, da es sich hier um nicht schwerwiegende Symptome handelt. Die Ausgangswerte lagen in allen Symptomskalen des QLQ-C30 unter 40. Bei einer möglichen Spannweite von 0 (keine Symptomatik) bis 100 (maximale Symptomatik) wird daher davon ausgegangen, dass zumeist eine weniger ausgeprägte Symptomatik bei den Patienten der RAISE Studie vorlag. Zudem zeigten die Responderanalysen, dass durch die Kombination von Ramucirumab mit FOLFIRI keine klinisch relevante, anhaltende oder ausgeprägte Verschlechterung oder Verbesserung der Symptomatik gemessen an Hand des EORTC QLQ-C30 verursacht wird.

Fazit für den Endpunkt Symptomatik (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Symptomskalen):

Für die Symptomatik (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) wird in der Gesamtschau auch vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotentials, der Subgruppenergebnisse und der geschilderten Unterschiede bei der supportiven Therapie **kein Zusatznutzen** beansprucht.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichteten, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (98,7% im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm vs. 98,3% im Placebo+FOLFIRI-Arm). Numerisch erhöht im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm war die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (35,7% vs. 31,1% im Placebo+FOLFIRI-Arm), unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 (79% vs. 62,3%) und Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (29,1% vs. 13,1%). Da jedoch die Behandlungszeit unter Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI länger war, sind die Inzidenzraten verzerrt. Daher wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses untersucht.

Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses zeigte keinen Behandlungsunterschied ($p=0,3719$). Wichtig für die Gesamteinschätzung ist auch, dass die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ebenfalls keinen Behandlungsunterschied ($p=0,3128$) zeigte. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 3 und die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses war im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm jeweils kürzer mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (jeweils $p<0,0001$). Die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 und die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten wurden post hoc in die Kategorien asymptomatisch (Laborereignisse, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6) und symptomatisch eingeteilt. Bei der Analyse zeigte sich, dass der Unterschied sowohl in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥ 3 als auch der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses stärker durch Laborparameter getrieben ist (Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥ 3 asymptomatisch: HR [95%-KI]: 1,713 [1,413;2,077], symptomatisch: 1,389 [1,172;1,646], Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses asymptomatisch: HR [95%-KI]: 2,797 [1,897;4,123], symptomatisch: HR [95%-KI]: 1,831 [1,251;2,760]).

Die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses greift letztendlich zu kurz, da weitere für den Patienten relevante Ereignisse Tod, Progress und Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder Patienten nicht berücksichtigt werden. Die Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI führte zu einer signifikanten Verbesserung der TTF (HR [95%-KI]: 0,846 [0,746;0,958]; $p=0,0084$). Die TTF zeigt somit konsistent mit dem Ergebnis des Gesamtüberlebens einen Vorteil durch Ramucirumab bei kolorektalen Karzinom und sollte zur bei der Gesamtbeurteilung berücksichtigt werden.

Die in der RAISE Studie am häufigsten und unter Ramucirumab+FOLFIRI häufiger aufgetretenen Ereignisse vom Grad ≥ 3 waren Neutropenie und Hypertonie. Sowohl Neutropenie als auch Hypertonie zählen zu den häufigeren Nebenwirkungen unter Ramucirumab [1] sowie allgemein unter Therapien, die in den VEGF- / VEGFR-Signalweg eingreifen [84-85]. Zudem treten Neutropenie und Hypertonie auch als Nebenwirkungen einer Chemotherapie, darunter auch den einzelnen Wirkstoffen des FOLFIRI-Regimes, auf. Darüber hinaus handelt es sich bei Neutropenie und Hypertonie um Labor- bzw. Messwertauffälligkeiten, die vom Patienten nicht direkt als Symptom wahrgenommen werden können. Sollten klinische Symptome wie Infektionen oder neutropenes Fieber aufgetreten sein, so wurden diese als AE dokumentiert. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die klinische Relevanz des unerwünschten Ereignisses Neutropenie bei nicht gesteigerter Infektionsrate / Rate neutropenen Fiebers und des unerwünschten Ereignisses Hypertonie vor dem Hintergrund der der Schwere der Grunderkrankung und der eingeschränkten Prognose der Patienten gering ist.

Die nach naiver Rate häufigsten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse jeglichen Grades waren Blutungen / Hämorrhagien (43,9% vs. 22,7% im Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Arm), Hypertonie (26,1% vs. 8,5%), gastrointestinale Blutungen

(12,3% vs. 6,8%), Proteinurie (17,0% vs. 4,5%) und Leberschädigung / -versagen (11,5% vs. 9,5%). Hypertonie und Proteinurie sind Ereignisse, die bekanntermaßen unter Therapien auftreten, die in den VEGF- / VEGFR-Signalweg eingreifen. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigte sich ein signifikanter Nachteil von Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI in den Kategorien: Blutungen / Hämorrhagien, Blutungen / Hämorrhagien - gastrointestinale Blutungen, Hypertonie, Infusionsreaktionen und Proteinurie. Im Folgenden werden diese Ereignisse im Detail diskutiert.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI ($p < 0,0001$). Am häufigsten trat dabei Nasenbluten vom Grad 1 oder 2 auf (33,5% vs. 15,0% in der Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Gruppe). Es wurde kein Nasenbluten vom Grad ≥ 3 beobachtet. Das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom Grad ≥ 3 war hingegen in beiden Behandlungsarmen vergleichbar niedrig (2,5% vs. 1,7%) [8]. Die Post-hoc-Auswertung hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie vom Grad ≥ 3 zeigte analog keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,332 [0,568;3,124]). Insgesamt wurden im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm ein Patient mit mindestens einer Blutung / Hämorrhagie vom Grad 4 und drei Patienten mit einem Ereignis vom Grad 5 beobachtet, wohingegen im Placebo+FOLFIRI-Arm vier Patienten mit Grad 4 und ein Patient mit Grad 5 beobachtet wurden. Bei 14 bzw. sechs Patienten (2,6% bzw. 1,1% der Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Gruppe) wurde die Dosis geändert oder die Patienten brachen die Therapie (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI) aufgrund von Blutungen / Hämorrhagien ab.

Ramucirumab ist eine antiangiogene Substanz und weist als solche möglicherweise das Potential auf, das Risiko für Blutungen allgemein zu erhöhen. Eine mögliche Erklärung für das erhöhte Blutungsrisiko bzw. das häufige Auftreten von Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 in der RAISE Studie könnte im antiangiogenen Mechanismus von Ramucirumab begründet liegen. Im Gegensatz zum vermehrten Auftreten von Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 kam es jedoch nur zu einem geringen Auftreten von schweren Blutungen; das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom CTCAE-Grad ≥ 3 war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar niedrig (2,5% vs. 1,7%). Die Post-hoc-Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie vom Grad ≥ 3 zeigte analog keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Ein begünstigender Faktor für das zahlenmäßig große Auftreten von Nasenbluten könnte ein Einfluss auf die Schleimhaut der Nase sein, die relativ exponiert und reich an Kapillaren ist [86]. Zudem ist zu beachten, dass bei einem höheren Anteil der Patienten unter Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI niedriggradige Stomatitis / Mukositis auftrat, was zusätzlich einen begünstigenden Faktor darstellt. Nasenbluten wurde in die Fachinformation unter „Nebenwirkungen“ (Abschnitt 4.8) aufgenommen [1].

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten lag bei gastrointestinalen Blutungen ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI vor ($p = 0,0056$). Die Raten an schweren Ereignissen (Grad ≥ 3) war niedrig und vergleichbar zwischen den

Behandlungsarmen (1,9% vs. 1,1%). Auch hier zeigte die Post-hoc-Auswertung hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer gastrointestinalen Blutung vom Grad ≥ 3 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,561 [0,565;4,310]). Aufgrund gastrointestinaler Blutungen mussten jeweils vier Patienten pro Behandlungsgruppe ihre Dosis anpassen oder die Behandlung (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI) beenden. Kolorektalkarzinome selbst verursachen gastrointestinale Blutungen, die unter anderem als eines der ersten klinischen Anzeichen für deren Entstehung gelten [33-34,56]. Im Zuge der Therapien ist bekannt, dass es sowohl bei zielgerichteten Therapien, die in den VEGF- / VEGFR-Signalweg eingreifen, als auch bei Chemotherapien zu einem häufigeren Auftreten von gastrointestinalen Blutungen kommen kann. Daher ist es wahrscheinlich, dass die Patienten bereits vor Eintritt in die RAISE Studie aufgrund der Erkrankung selbst und / oder aufgrund der Vortherapien an gastrointestinalen Blutungen litten. Auf Grund der gewonnen Erkenntnisse wurde im Abschnitt 4.4 der Fachinformation („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) unter „Schwere Blutung“ ein Warnhinweis zu den schweren gastrointestinalen Blutungen aufgenommen [1].

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche klinische Relevanz der beobachteten Unterschiede von Blutungsereignissen – diese Unterschiede beruhen auf niedriggradigen Ereignissen – vor allem vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung und der belastenden Therapie in beiden Therapiearmen gering ist.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypertonie zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+FOLFIRI ($p < 0,0001$). Das Auftreten einer Hypertonie vom Grad ≥ 3 war höher in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe (10,8% vs. 2,8% [8]). Ein Patient erlitt ein Ereignis vom Grad 4 in der Ramucirumab+FOLFIRI-Gruppe (hypertensive Krise), es wurde kein Ereignis vom Grad 5 in einem der beiden Behandlungsarme berichtet. Aufgrund einer Hypertonie mussten 22 Patienten (4,2%) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm ihre Dosis anpassen oder die Behandlung (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI) beenden. Im Placebo+FOLFIRI-Arm betraf dies einen Patienten (0,2%). Hypertonie ist ein bekanntes unerwünschtes Ereignis bei Substanzen, die in den VEGF- / VEGFR-Signalweg eingreifen und wurde auch in den abgeschlossenen Phase-I- und Phase-II-Studien zu Ramucirumab beobachtet. Sie wird wahrscheinlich durch eine Hemmung der Produktion von Stickstoffmonoxid verursacht [87]. Das in der RAISE Studie beobachtete vermehrte Auftreten von Hypertonie im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm war somit ebenso zu erwarten wie der Zusammenhang mit der Ramucirumab-Exposition. Die in der RAISE Studie aufgetretenen Hypertonien wurden durch den Einsatz von antihypertensiven Standardmedikamenten adäquat behandelt. In der Gesamtschau ist die klinische Relevanz einer üblicherweise einfach und gut behandelbaren Hypertonie von größtenteils CTCAE-Grad 1-3, die klinisch asymptomatisch ist, bei Patienten mit einer schlechten Prognose nicht bekannt und nur schwer einzuschätzen. Auch hier wurde ein Warnhinweis in die Fachinformation zu Ramucirumab 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 werden muss [1].

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Infusionsreaktion lag ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI vor ($p=0,0283$). Insgesamt traten wenig Infusionsreaktionen in beiden Behandlungsarmen auf (5,9% vs. 3,0%). Auch Ereignisse vom Grad 3 wurden selten und mit vergleichbarer Häufigkeit in den Behandlungsarmen berichtet (0,8% vs. 0,4%). Es traten keine Infusionsreaktionen vom Grad 4 oder 5 in der Studie auf. Insgesamt kam es aufgrund von Infusionsreaktionen zu wenigen Dosismodifikationen oder Therapieabbrüchen (1,3% vs. 0,6% im Ramucirumab+FOLFIRI- vs. Placebo+FOLFIRI-Arm). Die klinische Relevanz der numerisch nur geringen Steigerung von Infusionsreaktionen, die zudem nur für CTCAE-Grad 1-2 unterschiedlich häufig auftraten, ist gering. In anderen klinischen Studien mit Ramucirumab wurden infusionsbedingte Reaktionen bereits berichtet. Daher wird empfohlen, die Patienten während der Infusion auf Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion zu beobachten. Ein entsprechender Hinweis ist in Abschnitt 4.2 („Dosierung und Art der Anwendung“) der Fachinformation zu Ramucirumab eingefügt [1].

Auch für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Proteinurie lag ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI vor ($p<0,0001$). Das Auftreten von Grad ≥ 3 -Proteinurien war höher in der Ramucirumab+FOLFIRI-Behandlungsgruppe (3,0% vs. 0,2%, exakter Fisher-Test: $p<0,05$). Ein nephrotisches Syndrom wurde für drei Patienten im Ramucirumab-FOLFIRI-Arm und für keinen Patienten im Placebo+FOLFIRI-Arm berichtet. Aufgrund von Proteinurie änderten 19 Patienten (3,6%) im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm ihre Dosis oder brachen die Therapie ab (Ramucirumab / Placebo oder FOLFIRI). Im Placebo+FOLFIRI-Arm betraf dies sechs Patienten (1,1%). Hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit zeigte sich, dass bei weißen Patienten im Vergleich zu asiatischen Patienten weniger höhergradige Proteinurien aufgetreten sind. Die klinische Relevanz einer Proteinurie bei Patienten mit einer schlechten Prognose aufgrund ihrer malignen Erkrankung ist nicht bekannt bzw. fraglich; dieses Ereignis steht auch in keinem Zusammenhang mit Hypertonie oder der Dauer der Ramucirumab-Exposition. Proteinurie zählt neben Blutungen ebenfalls zu den unerwünschten Ereignissen, deren vermehrtes Auftreten unter einer antiangiogenen Therapie bekannt sind. Im Abschnitt 4.2 („Dosierung und Art der Anwendung“) der Fachinformation zu Ramucirumab wurden entsprechende Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung einer Proteinurie aufgenommen.

Allgemein zeigt die Betrachtung der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, dass die beobachteten Effekte in der Regel klinisch asymptomatisch sind, niedriggradig waren und geringe Auswirkungen auf das Wohlbefinden und die Behandlung (Dosismodifikationen) hatten. Zudem wurden die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse größtenteils in der Fachinformation von Ramucirumab vermerkt, um eine frühe Diagnose und Behandlung zu ermöglichen.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten der anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurde kein Behandlungsunterschied festgestellt.

In der Subgruppenauswertung für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse:

Bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich **kein größerer oder geringerer Schaden** durch Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI.

Bei den symptomatischen unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein **Anhaltspunkt auf einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes** und bei den Therapieabbrüchen aufgrund eines symptomatischen unerwünschten Ereignisses ein **Anhaltspunkt auf einen größeren Schaden geringen Ausmaßes**.

Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse zeigte sich ein **Anhaltspunkt auf einen größeren Schaden** durch Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI **beträchtlichen Ausmaßes** in den Kategorien Blutungen / Hämorrhagien, Blutungen / Hämorrhagien - gastrointestinale Blutungen, Hypertonie und Proteinurie.

Für die Kategorien arterielle Thromboembolien, venöse Thromboembolien, Infusionsreaktionen und Leberschädigung/-versagen zeigte sich **kein größerer oder geringerer Schaden** durch Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI.

Zusammenfassend wird für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse formal ein geringerer Nutzen im Sinne eines **Schadens geringen bis beträchtlichen Ausmaßes (Anhaltspunkt)** abgeleitet.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4-91) sind die Ergebnisse auf Endpunktebene zusammengefasst.

Tabelle 4-91: Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab+FOLFIRI gegenüber Placebo+FOLFIRI auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI	Endpunktkategorie / Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird / Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	HR: 0,84 [0,73;0,98], 0,0219 Median 13,3 Monate vs. 11,7 Monate	Endpunktkategorie: Mortalität <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI	Endpunktkategorie / Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird / Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,79 [0,70;0,90], 0,0005 Median 5,7 Monate vs. 4,5 Monate	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Tumorbewertung: objektive Ansprechrate	OR: 1,09 [0,76;1,55], 0,6495 Raten: 13,4% vs. 12,5%	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein Zusatznutzen
Tumorbewertung: Krankheitskontrollrate	OR: 1,29 [0,99;1,69], 0,0586 Raten: 74,1% vs. 68,8%	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Emotionale Funktion: HR: 1,25 [1,00;1,56], 0,0469 Kein signifikanter Behandlungsunterschied: - Globaler Gesundheitsstatus - Körperliche Funktion - Rollenfunktion - Kognitive Funktion - Soziale Funktion	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität: QLQ-C30 emotionale Funktion <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)	Keine Änderung im EQ-5D VAS	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein Zusatznutzen
Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	Fatigue: HR: 1,21 [1,03;1,42], 0,0204 Appetitverlust: HR: 1,29 [1,07;1,57], 0,0085 Kein signifikanter Behandlungsunterschied: - Diarrhö - Dyspnoe - Schlaflosigkeit - Übelkeit und Erbrechen - Schmerzen - Verstopfung	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome^a <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI	Endpunktkategorie / Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird / Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse: unerwünschtes Ereignis	HR: 1,059 [0,937;1,196], 0,4042	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein größerer / geringerer Schaden
Unerwünschte Ereignisse: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	HR: 1,114 [0,903;1,373], 0,3128	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein größerer / geringerer Schaden
Unerwünschte Ereignisse: unerwünschtes Ereignis vom CTCAE- Grad ≥3	HR: 1,553 [1,343;1,795], <0,0001 asymptomatisch: 1,713 [1,413;2,077], 0,0001 symptomatisch: 1,389 [1,172;1,646], 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation asymptomatische Ereignisse:</u> Ausmaß: größerer Schaden (erheblich) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt <u>Gesamtpopulation symptomatische Ereignisse:</u> Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse: Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	HR: 2,378 [1,793;3,155], <0,0001 asymptomatisch: 2,797 [1,897;4,123], 0,0001 symptomatisch: 1,831 [1,215;2,760], 0,0034	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation asymptomatische Ereignisse:</u> Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt <u>Gesamtpopulation symptomatische Ereignisse:</u> Ausmaß: größerer Schaden (gering) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	Arterielle Thromboembolien: HR: 0,581 [0,241;1,403], 0,2218 Venöse Thromboembolien: HR: 1,201 [0,767;1,880], 0,4234 Blutungen / Hämorrhagien: HR: 2,154 [1,727;2,685], <0,0001 Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen: HR: 1,765 [1,174;2,654], 0,0056	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen^c <u>Gesamtpopulation Blutungen / Hämorrhagien:</u> Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt <u>Gesamtpopulation Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen:</u> Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+FOLFIRI vs. Placebo+FOLFIRI	Endpunktkategorie / Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird / Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	Hypertonie: HR: 3,295 [2,353;4,614], <0,0001 Infusionsreaktion: HR: 1,939 [1,061;3,546], 0,0283 Proteinurie: HR: 3,904 [2,488;6,126], <0,0001 Leberschädigung/-versagen: HR: nb, 0,4356 Herzinsuffizienz, Gastrointestinale Perforation, Wundheilungsstörung, Fisteln, RPLS: nb ^b	<u>Gesamtpopulation Hypertonie:</u> Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt <u>Gesamtpopulation Infusionsreaktion:</u> Ausmaß: kein größerer / geringerer Schaden <u>Gesamtpopulation Proteinurie:</u> Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: Gesundheitsfragebogen; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nb: nicht berichtet; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: Fragebogen zur Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität; RPLS: reversibles posterior Leukoencephalopathie-Syndrom; VAS: visuelle Analogskala a: Die Ausgangswerte lagen in allen Symptomskalen des QLQ-C30 unter 40, weshalb bei einer möglichen Spannweite von 0 bis 100 von einer nicht schwerwiegenden Symptomatik ausgegangen wird. b: Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurde keine Time-to-event-Analyse durchgeführt c: Die hier aufgeführten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse werden entsprechend den Erläuterungen in Abschnitt 4.4.2 als nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen eingestuft. Zu diesen Ereignissen wurden Warnhinweise und Empfehlungen in die Fachinformation aufgenommen.		

Gemäß der Zulassung kommen für die Behandlung mit einer Ramucirumab-Kombinationstherapie mit FOLFIRI erwachsene Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin in Frage [1]. Es handelt sich also um die Therapie von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten und begrenzter Lebenszeit.

Ramucirumab verlängert in dieser Indikation des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Tumorprogress signifikant das Überleben der Patienten. Dieser patientenrelevante Vorteil für die Kombinationstherapie mit Ramucirumab+FOLFIRI in der Endpunktkategorie Mortalität wird als ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß eingestuft (Hinweis), da sich dieser Vorteil als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt. Des Weiteren erzielt Ramucirumab bei diesen Patienten für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ebenfalls einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes (Hinweis), der sich in

einem patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung schwerwiegender Symptome widerspiegelt.

Den für die wichtigen Wirksamkeits-Endpunkte gezeigten, statistisch signifikanten Vorteilen steht eine gesteigerte Belastung durch die Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI gegenüber. Sowohl bei den schwerwiegenden bzw. schweren Nebenwirkungen als auch bei den nicht schwerwiegenden bzw. nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich Anhaltspunkte für einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes für Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI. Dabei sind die unter Ramucirumab+FOLFIRI auftretenden Nebenwirkungen alle bereits aus anderen klinischen Studien mit Ramucirumab dokumentiert und bekannt. Aufgrund dessen wurden entsprechende Warnhinweise und Empfehlungen in die Fachinformation von Ramucirumab aufgenommen. Die Nebenwirkungen sind zum größten Teil durch rechtzeitiges therapeutisches Eingreifen beherrschbar und wirken sich im Falle von Laborparametern nicht auf das spürbare Empfinden der Patienten aus. Zusammenfassend kann man feststellen, dass die hier im Rahmen einer gesteigerten Belastung unter einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI beobachteten Nebenwirkungen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Ramucirumab entsprechen und in der Regel angemessen kontrollierbar bzw. von nicht bekannter klinischer Relevanz waren. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich nur in der emotionalen Funktion ein Nachteil für Ramucirumab+FOLFIRI, der jedoch in relevanten Subgruppen nicht bestand. Die anderen erhobenen Skalen zeigten keinen Unterschied zwischen Ramucirumab+FOLFIRI gegenüber Placebo+FOLFIRI. Daher wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Gesamtschau auch vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotentials kein Zusatznutzen beansprucht.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die anhand der RAISE Studie erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft. Im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse sowie einem niedrigen Verzerrungspotential können für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumorbewertung Hinweise abgeleitet werden. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30, Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und unerwünschte Ereignisse können aufgrund des erhöhten Verzerrungspotentials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Tabelle 4-92: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI

Zusatznutzen für Ramucirumab+FOLFIRI nach Endpunkten	Schaden für Ramucirumab+FOLFIRI nach Endpunkten
<p>Mortalität: Endpunkt: Gesamtüberleben Ausmaß des ZN: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Morbidität: schwerwiegende bzw. schwere Symptome: Endpunkt: progressionsfreies Überleben Ausmaß des ZN: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Morbidität: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 Ausmaß des ZN bei symptomatischen Ereignissen: größerer Schaden (beträchtlich) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p> <p>Morbidität: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses Ausmaß des ZN bei symptomatischen Ereignissen: größerer Schaden (gering) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p> <p>Endpunkt: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Blutungen / Hämorrhagien, Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen, Hypertonie, Proteinurie) Ausmaß des ZN: größerer Schaden (beträchtlich) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure/Fluoruracil (5-FU)/Irinotecan; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30, ZN: Zusatznutzen	

In der Gesamtschau des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens (Tabelle 4-92) ergibt sich ein **Hinweis auf einen positiven Zusatznutzen** für Ramucirumab+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI, dessen Ausmaß als **gering** eingestuft wird. Diese Einstufung beruht darauf, dass es unter einer Therapie mit Ramucirumab+FOLFIRI bei Patienten mit einem Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens kommt. Die Beurteilung eines größeren Schadens ist bei Patienten in dieser Behandlungssituation und schlechter Prognose schwer einzuschätzen. Die auftretenden Nebenwirkungen sind durch eine rechtzeitige Medikation handhabbar. Im Falle der Laborparameter werden keine direkt patientenrelevanten Symptome verursacht und die Lebensqualität der Patienten nicht beeinträchtigt. Daher werden die Nebenwirkungen in Gewichtung gegenüber dem Überlebensvorteil als weniger relevant angesehen. In der Gesamtbetrachtung werden die

positiven Effekte zur Mortalität und Morbidität unter Berücksichtigung der negativen Ergebnisse zu den Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation als gering eingestuft.

Die Prognose von Darmkrebspatienten im fortgeschrittenen Stadium ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch ca. 15% sehr eingeschränkt [12-13]. Das Kolorektalkarzinom ist nur durch die komplette chirurgische Resektion heilbar, dabei entscheidet das Stadium des Tumors bei Erstdiagnose in erster Linie über die gewählte Therapieoption. Im fortgeschrittenen metastasierten Krankheitsstadium ist die Chemotherapie der zentrale Pfeiler der Therapie. Vor allem im palliativen Bereich kann die Chemotherapie den weiteren Krankheitsverlauf verzögern und das Überleben verlängern. Bedingt durch lange Symptomlosigkeit und der geringen Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen wird das Kolorektalkarzinom oft erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert - im Durchschnitt sind Frauen 75 und Männer 71 Jahre alt, wenn sie die Diagnose erhalten [76,88]. Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen für Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Als spezifischer Antikörper gegen den VEGFR-2 bietet Ramucirumab die Möglichkeit, in dieser Situation aktiv und effektiv zu sein, auch wenn sich durch eine antiangiogene Therapie gegen einen Liganden eine Resistenz entwickelt hat. Die Wahl der Therapie, welche nach Progress in dieser Situation verabreicht wird, richtet sich zunächst nach der therapeutischen Vorbehandlung. Dabei werden häufig unterstützend zu Chemotherapie-Regimen monoklonale Antikörper als zielgerichtete Therapien gegeben. Als erste gegen den VEGFR-2 zugelassene zielgerichtete Therapie bietet Ramucirumab in dieser Therapielinie einen deutlichen Therapiefortschritt für die Patienten, der das Überleben signifikant verlängert.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Ramucirumab herangezogenen RAISE Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns grundsätzlich durch die vergleichbaren Patientenpopulationen gegeben.

Der Anteil der weißen Patienten in der RAISE Studie lag bei 76,0% und wird damit als ausreichend für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext betrachtet.

In Hinblick auf die Epidemiologie haben Männer im Vergleich zu Frauen eine erhöhte Inzidenz für Darmkrebs. Gemäß den Angaben des Robert Koch Instituts erkrankten im Jahre 2010 etwa 34.000 Männer und 29.000 Frauen neu an Darmkrebs [57]. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind ebenfalls in der Studienpopulation von RAISE abgebildet (Männer 57,4%, Frauen 42,6%).

Darmkrebs entsteht vor allem bei Personen, die älter als 55 Jahre sind; das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose liegt mit 71 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch. Über die Hälfte der Betroffenen erkrankt nach dem 70. Lebensjahr, lediglich 10% vor dem 55. Lebensjahr [57]. Mit einer Altersspanne von 21 bis 87 Jahren und einem mittleren Alter von 62 Jahren sind die in die RAISE Studie eingeschlossenen Patienten altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar. Die Tatsache, dass in der RAISE Studie die Patienten im Schnitt noch etwas jünger sind, erklärt sich dadurch, dass im Normalfall auch im Versorgungsalltag nur solche Patienten die Voraussetzungen für eine Folgetherapie erfüllen, die in der Regel vergleichsweise gesundheitlich fitter, stabiler und häufig jünger sind als die Patienten, die keiner weiteren Therapie zugeführt werden. Auch die ESMO empfiehlt, dass nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand, eine Folgetherapie angeboten werden soll [58]. Dies ist vor dem Hintergrund der Erkrankung, deren Prognose und den vorliegenden Komorbiditäten zu sehen. Das mediane Alter der Patienten in der RAISE Studie dürfte damit nahe des medianen Alters der Patienten liegen, die in der deutschen Versorgungsrealität eine Folgetherapie erhalten, da man davon ausgehen kann, dass in der deutschen Versorgungsrealität diese Patienten im Durchschnitt jünger sind, als es epidemiologische Erhebungen zum Alter bei Erstdiagnose der Krankheit annehmen lassen.

Obwohl die Studienpopulation der RAISE Studie Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 einschloss, handelte es sich dabei um vorbehandelte Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, die zu einem großen Teil viele prognostisch ungünstige Faktoren aufwies: Bei 23,7% der Patienten wurde eine Progression der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten nach dem Beginn der Erstlinien-Therapie beobachtet. Bei nahezu allen Patienten konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden (99,4%) und bei ca. einem Drittel der Patienten fanden sich mindestens drei von Metastasen betroffene Gewebe / Organe. 15,5% der Patienten wiesen Metastasen im Peritoneum auf. Die Betrachtung der Zeit bis zur Krankheitsprogression und das Ausmaß einer peritonealen Metastasierung können jeweils als prognostische Faktoren herangezogen werden [59] und zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population um Patienten mit schlechter Prognose handelte. Zudem wird die hohe Morbidität der Patienten der RAISE Studie durch die Darstellung der unerwünschten Ereignisse deutlich. Das mediane Überleben der Patienten unter Placebo+FOLFIRI-Behandlung betrug 11,7 Monate und war damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Überlebenszeiten unter einer Chemotherapie in vergleichbaren Phase-III-Studien [60-63]. Auch aufgrund der geringen Zeitspanne des Überlebens ist davon auszugehen, dass die Morbidität der Patienten trotz des noch erhaltenen Gesundheitsstatus von ECOG-PS 0-1 sehr ausgeprägt war.

Die deutsche S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ und die Leitlinien der DGHO empfehlen vor allem Kombinationstherapien bestehend aus einem Fluoropyrimidin (5-FU / Folinsäure, Capecitabin) und einem weiteren Zytostatikum (Irinotecan, Oxaliplatin), in Kombination mit einem zielgerichteten Wirkstoff gegen EGFR (Cetuximab, Panitumumab) oder gegen VEGF (Bevacizumab) als Chemotherapie--Regime zur Behandlung beim fortgeschrittenen und / oder metastasierten Kolorektalkarzinom. Dabei wird das optimale Therapieregime durch

den Allgemeinzustand des Patienten, potentiell bestehende Komorbiditäten, die Vortherapie, eventuell bestehende Erwartungen und Bedürfnisse des Patienten, sowie dem KRAS-Mutationsstatus bestimmt [33-34,56]. Bei der Therapie nach Progress unter/nach einer Therapie aus Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin hängt die Wahl des Therapie-Regimes sowohl von vorangegangenen Therapien und der therapiefreien Zeit als auch von der individuellen Patientensituation und dem jeweiligen Therapieziel ab [56].

Die in der RAISE Studie untersuchten Patienten repräsentieren folglich eine typische klinische Studienpopulation in der Indikation des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms, deren Erkrankung trotz einer wie in den Leitlinien empfohlenen Erstlinien-Chemotherapie weiter voranschreitet. Die Einteilung der Patienten nach Tumorlokalisierung und Stadium erfolgte in der RAISE Studie nach der in Deutschland anerkannten TNM-Klassifikation [33-34,56]. Bezüglich Alter und ethnischer Zugehörigkeit weicht die Studienpopulation der RAISE Studie geringfügig von der deutschen Zielpopulation ab, jedoch liegen keine fazitrelevanten Interaktionen bezüglich der entsprechenden Subgruppen für die analysierten Endpunkte vor. Obwohl in der RAISE Studie nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 eingeschlossen waren, handelte es sich doch um Patienten mit schlechter Prognose und ausgeprägter Morbidität. Bisher liegen für Ramucirumab keine Daten für Patienten mit einem ECOG-PS >1 vor.

Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten sind großteils auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Im Folgenden wird die Übertragbarkeit für jeden Endpunkt erläutert und bei Vorliegen von eingeschränkter Übertragbarkeit die Details diskutiert:

Die Mortalität ist eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG [49] und G-BA [7] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Besonders in der Onkologie ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Endpunkte und wurde in der RAISE Zulassungsstudie als primärer Endpunkt erhoben. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse sind damit für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Auch in der Subgruppenanalyse bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt zeigte sich kein Hinweis oder Beleg auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ($p=0,5066$). Der Vorteil im Gesamtüberleben für die Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt lag im Bereich der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,862 [0,746;0,997]), der Effekt für Patienten aus deutschen Zentren fiel mit einem HR [95%-KI] von 0,651 [0,324;1,308] noch deutlicher aus, ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant. Die beobachteten Ergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Das progressionsfreie Überleben war in der RAISE Studie operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und radiografischer Progression oder Tod aus jeglicher Ursache (das frühere). Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Erhebung von Todesfällen unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Eine Beurteilung des Therapieansprechens findet auch in der medizinischen

Praxis über bildgebende Verfahren statt, um eine Progression festzustellen. Zusätzlich wurde in der RAISE Studie das progressionsfreie Überleben bei verblindetem Design durch den Prüfarzt erhoben und entspricht damit der ärztlichen Routine in Deutschland. Auf eine zentrale Beurteilung wurde verzichtet, da das progressionsfreie Überleben sekundärer und nicht primärer Endpunkt war.

Analog zum Gesamtüberleben zeigte sich auch in der Subgruppenanalyse für das progressionsfreie Überleben bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt kein Hinweis oder Beleg auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ($p=0,4439$). Der Vorteil im progressionsfreien Überleben für die Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt liegt im Bereich der Gesamtpopulation (HR [95%-KI]: 0,805 [0,708;0,916]), der Effekt für Patienten aus deutschen Zentren fällt mit einem HR [95%-KI] von 0,615 [0,325;1,165] noch deutlicher aus, ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant. Die beobachteten Ergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der vorliegenden Situation stellt die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität ein Therapieziel der palliativen Behandlung dar. Das progressionsfreie Überleben trägt über eine Reduktion der Symptome und eine Verlängerung der Symptomkontrolle direkt zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei. Es wird daher empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren, auch um den Patienten nicht wirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. In der Praxis wird außerdem wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Die Kombination aus progressionsfreiem Überleben und in dieser Studie ebenfalls erhobenen Symptomen / Nebenwirkungen sowie Lebensqualität ergibt ein komplettes klinisches Bild, so dass die Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

In der RAISE Studie wurden die Krankheitskontrolle und das Ansprechen durch den Prüfarzt nach RECIST erhoben, was einem weit verbreiteten Standard in der Onkologie entspricht [24]. Eine Beurteilung des Therapieansprechens und damit der Krankheitskontrolle bzw. einer Progression findet auch in der medizinischen Praxis statt und entspricht der ärztlichen Routine in Deutschland. Die Ergebnisse sind somit für den Endpunkt Tumorbewertung relevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Subgruppenanalyse bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die objektive Ansprechrates ($p=0,120$, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.3). Die Ergebnisse beider Subgruppen bestätigen das Ergebnis der Gesamtpopulation. Für die Krankheitskontrollrate zeigte sich kein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation in der Subgruppenanalyse Deutschland vs. Rest der Welt ($p=0,652$). Die beobachteten Ergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Praxis wird wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Der EORTC QLQ-C30 steht als standardisiertes Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten zur Verfügung [36]. Daneben wird der EQ-5D als verlässliches und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen [39-40]. Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) sind daher grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Jedoch finden sich, wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 erläutert, Anzeichen dafür, dass sich die beobachteten Ergebnisse aus der Gesamtpopulation nicht unbedingt in der Subgruppe der deutschen Patienten widerspiegeln. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion und die Zeit bis zur Verschlechterung der Verstopfung etwa konnte für die Subgruppe des deutschen Versorgungskontextes kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied und somit auch kein nachteiliger Effekt für Ramucirumab+FOLFIRI gegenüber Placebo+FOLFIRI festgestellt werden. Die Übertragbarkeit dieser konkreten Ergebnisse kann somit in Frage gestellt werden.

Nebenwirkungen sind insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen [49] und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Eine Erfassung von therapiebedingten Nebenwirkungen findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung üblicherweise regelhaft statt.

Mit Ausnahme von Blutungen / Hämorrhagien ($p=0,1282$) zeigte sich in der Subgruppenanalyse bezüglich der in deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten vs. den Rest der Welt kein Hinweis oder Beleg auf eine Effektmodifikation für die einzelnen Operationalisierungen von unerwünschten Ereignissen.

Für die deutsche Subgruppe fand sich kein Unterschied der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen, während dieser für die sonstige Studienpopulation besteht. Da dieser negative Einfluss für die deutsche Subgruppe nicht gezeigt werden konnte, ist die Übertragbarkeit für die hier in Diskussion stehende deutsche Versorgungsrealität fraglich.

Fazit zur Übertragbarkeit

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Population der RAISE Studie ist vergleichbar mit den deutschen Patienten in der Zielpopulation und es zeigten sich in den Studienergebnissen bezüglich der Unterschiede in den Populationen keine fazitrelevanten Subgruppeneffekte für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumorbewertung. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext jedoch fraglich.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach vorausgangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin	gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-94: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier

Studie	Titel	Datenquelle
RAISE (I4T-MC-JVBB)	A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 3 Study of Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab or Placebo in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma Progressive During or Following First-Line Combination Therapy With Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [8] • Studienregistereinträge [51-55] • Publikation [50] • Post-hoc-Analysen [64]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer: EU/1/14/957/001. Stand Januar 2016.

2. Amini A, Masoumi Moghaddam S, Morris DL, Pourgholami MH. The critical role of vascular endothelial growth factor in tumor angiogenesis. *Current cancer drug targets*. 2012;12(1):23-43.
3. Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. *mAbs*. 2010;2(2):165-175.
4. Tugues S, Koch S, Gualandi L, Li X, Claesson-Welsh L. Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *Molecular aspects of medicine*. 2011;32(2):88-111.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-001. 2015.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. 1988. Aufgerufen am: 27.10.2015. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
8. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920; RAISE). A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 3 Study of Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab or Placebo in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma Progressive During or Following First-Line Combination Therapy With Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine. Clinical Study Report. 2014.
9. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
10. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1 (Stand: 21. November 2011). 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
12. Brenner H, Hoffmeister M. Darmkrebsfrüherkennung: Evidenz und Umsetzung. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2014;57(3):302-306.
13. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczer B, Katalinic A, et al. Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *British journal of cancer*. 2012;106(11):1875-1880.
14. Die forschenden Pharmaunternehmen (vfa). vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien. 2012. Verfügbar unter: <http://www.vfa.de/download/pos-endpunkte-bei-onkologischen-therapien.pdf>.
15. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
16. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(33):5218-5224.

17. Chirila C, Odom D, Devercelli G, Khan S, Sherif BN, Kaye JA, et al. Meta-analysis of the association between progression-free survival and overall survival in metastatic colorectal cancer. *International journal of colorectal disease*. 2012;27(5):623-634.
18. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Mansmann U, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clinical cancer research*. 2013;19(1):225-235.
19. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Schulz C, et al. Surrogate endpoints in second-line treatment for mCRC: a systematic literature-based analysis from 23 randomised trials. *Acta oncologica*. 2015;54(2):187-193.
20. Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. *Clinical cancer research*. 2013;19(5):969-976.
21. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(29):4562-4568.
22. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012 Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.
23. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(7):1404-1411.
24. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(3):205-216.
25. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-1939.
26. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2009;3(3):164-173.
27. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health and quality of life outcomes*. 2011;9:46.
28. 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). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-247.
29. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Annals of oncology*. 2009;20(3):460-464.
30. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A, et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *European journal of cancer care*. 2008;17(1):26-32.

31. Dy GK, Krook JE, Green EM, Sargent DJ, Delaunoy T, Morton RF, et al. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(23):3469-3474.
32. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freemantle N, Irs A, et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2006;7(9):741-746.
33. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Kolonkarzinom 2012. Verfügbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>.
34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Rektumkarzinom 2012. Verfügbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom>.
35. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health and quality of life outcomes*. 2009;7:102.
36. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-376.
37. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*. 2001;33(5):337-343.
38. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-1108.
39. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Quality of life research*. 1993;2(3):169-180.
40. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Quality of life research*. 2004;13(2):311-320.
41. Bottomley A, Aaronson NK, European Organisation for R, Treatment of C. International perspective on health-related quality-of-life research in cancer clinical trials: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer experience. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(32):5082-5086.
42. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(4):441-450.
43. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *Journal of clinical oncology*. 1995;13(5):1249-1254.
44. Au HJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Tu D, Moore MJ, Zalcborg JR, et al. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(11):1822-1828.
45. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(8):749-759.

46. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(1):89-96.
47. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(1):139-144.
48. International Conference on Harmonisation (ICH). Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). 1996. Verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2. 2015. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
50. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015.
51. ClinicalTrials.gov. NCT01183780 - Titel: A Study in Second Line Metastatic Colorectal Cancer. 2015. Aufgerufen am: 11.01.2016. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183780>.
52. EU-CTR. 2010-021037-32 - Titel: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 3 Study of Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab or Placebo in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma Progress. 2016. Aufgerufen am: 11.01.2016. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021037-32.
53. ICTRP. NCT01183780 - Titel: A Study in Second Line Metastatic Colorectal Cancer. 2015. Aufgerufen am: 11.01.2016. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01183780>.
54. ICTRP. EUCTR2010-021037-32-FR - Titel: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 3 Study of Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab or Placebo in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma Progressive During or Following First-Line Combination Therapy With Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine. 2014. Aufgerufen am: 11.01.2016. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021037-32-FR>.
55. PharmNet.Bund. 2010-021037-32 - Titel: A study for people with advanced colorectal cancer who have been treated with a specific chemotherapy regimen (Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine) which was ineffective in stopping the spread of the colorectal cancer. Study participants will receive a different chemotherapy regimen (Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil) and be randomly and unknowingly assigned to also receive the study drug (ramucirumab) or a non-active compound (placebo). 2016. Aufgerufen am: 11.01.2016. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=2&_changebranch=true.
56. AWMF. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Version 1.1 2014. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_KRK_2014-08.pdf.

57. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010 2013. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?_blob=publicationFile.
58. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
59. Shitara K, Matsuo K, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura T, et al. Prognostic factors for metastatic colorectal cancer patients undergoing irinotecan-based second-line chemotherapy. *Gastrointestinal cancer research : GCR*. 2011;4(5-6):168-172.
60. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(12):1539-1544.
61. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(14):2311-2319.
62. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(31):4706-4713.
63. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(28):3499-3506.
64. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920; RAISE). A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 3 Study of Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab or Placebo in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma Progressive During or Following First-Line Combination Therapy With Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine. Zusatzanalysen. 2015.
65. Eli Lilly and Company. 1. Regulatory Response: RAISE Day 90 List of Questions Clinical Aspects: Efficacy - Ramucirumab (IMC-1121B; LY3009806). 2015.
66. European Medicines Agency. Note for Guidance on studies in support of special populations: geriatrics. 1994. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002875.pdf.
67. Statistisches Bundesamt. Ältere Menschen in Deutschland und der EU. 2011. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/BlckpunktAeltereMenschen1021221119004.pdf?_blob=publicationFile.
68. Massacesi C, Pistilli B, Valeri M, Lippe P, Rocchi MB, Cellerino R, et al. Predictors of short-term survival and progression to chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens. *American journal of clinical oncology*. 2002;25(2):140-148.
69. Stillwell AP, Ho YH, Veitch C. Systematic review of prognostic factors related to overall survival in patients with stage IV colorectal cancer and unresectable metastases. *World journal of surgery*. 2011;35(3):684-692.

70. Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A, Smaro T, Kosmas C, Dokou A, et al. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. *Anticancer research*. 2010;30(2):653-660.
71. Fleming TR. Interpretation of Subgroup Analyses in Clinical Trials. *Drug Information Journal*. 1995;29(1 suppl):1681S-1687S.
72. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]: Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Aufgerufen am: 08.01.2016. Verfügbar unter: <http://globocan.iarc.fr>.
73. Tumorregister München. Überleben C18-C20: Darmtumor. 2014. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C1820G.pdf.
74. Tumorzentrum Chemnitz e.V. Kolorektale Karzinome C18-C21. 2015. Verfügbar unter: http://tumorzentrum-chemnitz.de/sites/default/files/Auswertungen/kapitel7_c18-21_c.pdf.
75. Tumorzentrum Land Brandenburg e.V. und Qualitätskonferenz Onkologie (QKO). Qualitätsbericht Onkologie 2013. 2013. Verfügbar unter: [http://www.tumorzentrum-brandenburg.de/PWP/\(S\(ilgr54lbd2cughe5nh4jqkt\)\)/uploads/Sachbericht_2013.pdf](http://www.tumorzentrum-brandenburg.de/PWP/(S(ilgr54lbd2cughe5nh4jqkt))/uploads/Sachbericht_2013.pdf).
76. dkfz - Deutsches Krebsforschungszentrum. Zahlen und Fakten zu Darmkrebs 2014. Aufgerufen am: 19.01.2016. Verfügbar unter: <http://www.dkfz.de/de/presse/darmkrebs-zahlen-fakten.html>.
77. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A, Group ObotEGW. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010;21(suppl 5):v70-v77.
78. National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN). Colon Cancer. Version 2.2016 2016. Verfügbar unter: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
79. National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN). Rectal Cancer. Version 1.2016 2016. Verfügbar unter: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
80. Lu D, Shen J, Vil MD, Zhang H, Jimenez X, Bohlen P, et al. Tailoring in Vitro Selection for a Picomolar Affinity Human Antibody Directed against Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 for Enhanced Neutralizing Activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(44):43496-43507.
81. Zhu Z, Hattori K, Zhang H, Jimenez X, Ludwig DL, Dias S, et al. Inhibition of human leukemia in an animal model with human antibodies directed against vascular endothelial growth factor receptor 2. Correlation between antibody affinity and biological activity. *Leukemia*. 2003;17(3):604-611.
82. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(5):1011-1027.
83. Wadhwa R, Taketa T, Sudo K, Blum-Murphy M, Ajani JA. Ramucirumab: a novel antiangiogenic agent. *Future Oncology*. 2013;9(6):789-795.
84. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer: EU/1/04/300/001. Stand Oktober 2015.
85. sanofi-aventis groupe. Fachinformation Zaltrap[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer: EU/1/12/814/001. 2014.
86. Bauditz J, Lochs H. Angiogenesis and vascular malformations: antiangiogenic drugs for treatment of gastrointestinal bleeding. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(45):5979-5984.

87. Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, Hurwitz H, Coffman TM. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension*. 2009;54(3):652-658.
88. Schäfer M, Altenhofen L, Stillfried DGv. Darmkrebsprävention: Teilnahmeraten stagnieren - mehr Information erforderlich. *Dtsch Arztebl International*. 2012;109(11):528-530.
89. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451-455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Es wird weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

Mithilfe von aktuell validierten Filtern wird eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Datenbankname	EMBASE Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11. Januar 2016
Zeitsegment	1947 bis 08. Januar 2016
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [89]

Tabelle 4-95: Ovid: Suchstrategie EMBASE 1947 bis 08. Januar 2016

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((Colo* or Kolo* or Recta* or Rekta* or Bowel* or Intestin*) and (Cancer* or Car#ino* or Adeno#ar#ino* or Neoplasm* or Tumo?r* or Adenom*)).mp.	553245
2	exp rectum cancer/ or exp colon cancer/ or exp colorectal tumor/ or exp colorectal cancer/ or exp colon carcinoma/	227140
3	1 or 2	556260
4	947687-13-0.rn.	614
5	exp ramucirumab/	718
6	(Ramucirumab* or IMC-1121* or IMC1121* or LY3009806 or LY3009806 or Cyramza*).mp.	832
7	4 or 5 or 6	832
8	3 and 7	275
9	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1286281
10	8 and 9	103

Datenbankname	MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11. Januar 2016
Zeitsegment	1946 bis present (11. Januar 2016)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [89]

Tabelle 4-96: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 bis present (11. Januar 2016)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((Colo* or Kolo* or Recta* or Rekta* or Bowel* or Intestin*) and (Cancer* or Car#ino* or Adeno#ar#ino* or Neoplasm* or Tumo?r* or Adenom*)).mp.	368132
2	exp Colonic Neoplasms/ or exp Colorectal Neoplasms/ or exp Rectal Neoplasms/	165843
3	1 or 2	373530
4	(ramucirumab* or IMC-1121* or IMC1121* or LY3009806* or LY 3009806* or Cyramza*).mp.	211
5	947687-13-0.rn.	0
6	4 or 5	211
7	3 and 6	36
8	randomized controlled trial.pt.	422861
9	(randomized or placebo).mp.	703931
10	8 or 9	703931
11	7 and 10	6

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11. Januar 2016
Zeitsegment	1991 bis Dezember 2015
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-97: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis Dezember 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((Colo* or Kolo* or Recta* or Rekta* or Bowel* or Intestin*) and (Cancer* or Car#ino* or Adeno#ar#ino* or Neoplasm* or Tumo?r* or Adenom*)).mp.	13700
2	exp Colonic Neoplasms/ or exp Colorectal Neoplasms/ or exp Rectal Neoplasms/	4133
3	1 or 2	13749
4	(Ramucirumab* or IMC-1121* or IMC1121* or LY3009806* or LY3009806* or Cyramza*).mp.	40
5	947687-13-0.mp.	0
6	4 or 5	40
7	3 and 6	8

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	11.01.2016
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Colorectal Cancer OR Colon Cancer OR Rectal Cancer [Conditions] AND Ramucirumab OR Cyramza OR IMC-1121b OR LY3009806 [Intervention]
Treffer	5

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	11.01.2016
Suchstrategie	Colorectal Cancer OR Colon Cancer OR Rectal Cancer [Condition] AND Ramucirumab OR Cyramza OR IMC-1121b OR LY3009806 [Intervention] AND All [Recruitment Status]
Treffer	6

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.01.2016
Suchstrategie	Ramucirumab OR Cyramza OR IMC-1121b OR LY3009806 [search query]
Treffer	17

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	11.01.2016
Suchstrategie	?Ramucirumab? [Textfelder] ODER ?Ramucirumab? [Active substance] ODER ?Ramucirumab? [Product name/code] ODER ?Cyramza? [Textfelder] ODER ?Cyramza? [Active substance] ODER ?Cyramza? [Product name/code] ODER ?IMC-1121b? [Product name/code] ODER ?LY3009806? [Product name/code] ODER 947687-13-0 [CAS-number]
Treffer	9

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-5
Clinicaltrials.gov	5	4 (Position 1-4)	1
ICTRP	6	4 (Position 5-8)	2
EU-CTR	17	16 (Position 9-24)	1
PharmNet.Bund	9	8 (Position 25-32)	1
Summe	$\Sigma=37$	$\Sigma=32$	$\Sigma=5$
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal			

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00862784	A Study of IMC-1121B (Ramucirumab) in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00862784	A5: Keine RCT
(2)	NCT01079780	Irinotecan Hydrochloride and Cetuximab With or Without Ramucirumab in Treating Patients With Advanced Colorectal Cancer With Progressive Disease After Treatment With Bevacizumab-Containing Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01079780	A2: Andere Intervention
(3)	NCT01111604	A Study of IMC-1121B or IMC-18F1 in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111604	A2: Andere Intervention
(4)	NCT01286818	A Study of Irinotecan, Levofolinate, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab (IMC-1121B). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286818	A5: Keine RCT

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ICTRP-WHO			
(5)	EUCTR2008-004936-19-ES	„Estudio de fase 2, multicéntrico, en abierto, para evaluar la seguridad y la eficacia del IMC-1121B en combinación con 5-FU/AF y oxaliplatino (FOLFOX-6 modificado) como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico“. “An Open Label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of IMC-1121B in Combination with 5-FU/FA and Oxaliplatin (Modified FOLFOX-6) as First-line Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer“. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004936-19-ES	A5: Keine RCT
(6)	NCT01079780	Irinotecan Hydrochloride and Cetuximab With or Without Ramucirumab in Treating Patients With Advanced Colorectal Cancer With Progressive Disease After Treatment With Bevacizumab-Containing Chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01079780	A2: Andere Intervention
(7)	NCT01111604	A Study of IMC-1121B or IMC-18F1 in Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01111604	A2: Andere Intervention
(8)	NCT01286818	A Study of Irinotecan, Levofolinate, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab (IMC-1121B). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01286818	A5: Keine RCT
EU-CTR			
(9)	2007-006713-16	Phase II Randomized, Open-Label Study of IMC-1121B With or Without Dacarbazine in Patients with Metastatic Malignant Melanoma. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006713-16	A1: Andere Patientenpopulation
(10)	2007-006715-22	A Phase 2, Open-label Study of IMC-1121B in Combination with Paclitaxel and Carboplatin as First-line Therapy in Patients with Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006715-22	A1: Andere Patientenpopulation
(11)	2007-006717-17	A Phase 2, Non-randomized, Open-label, Multicenter Study of IMC-1121B in the Treatment of Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006717-17	A1: Andere Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(12)	2008-001727-65	Estudio en fase III, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego de IMC 1121B más docetaxel frente a placebo más docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, irresecable, lo.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001727-65	A1: Andere Patientenpopulation
(13)	2008-004936-19	„Estudio de fase 2, multicéntrico, en abierto, para evaluar la seguridad y la eficacia del IMC-1121B en combinación con 5-FU/AF y oxaliplatino (FOLFOX-6 modificado) como tratamiento de primera línea.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004936-19	A5: Keine RCT
(14)	2008-005964-15	A Phase 3, Randomized, Double-Blinded Study of IMC-1121B and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC in the Treatment of Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Fol.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005964-15	A1: Andere Patientenpopulation
(15)	2009-016784-11	An Open-label, Multicenter, Randomized, Phase 2 Study of a Recombinant Human Anti-VEGFR-2 Monoclonal Antibody, IMC-1121B in Combination with Platinum-based Chemotherapy versus Platinum-based Chemot.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016784-11	A1: Andere Patientenpopulation
(16)	2010-019318-26	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 Hepato.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019318-26	A1: Andere Patientenpopulation
(17)	2010-020426-18	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinom.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020426-18	A1: Andere Patientenpopulation
(18)	2010-021297-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One P.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021297-11	A1: Andere Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(19)	2014-002240-40	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Capecitabine and Cisplatin With or Without Ramucirumab as First-line Therapy in Patients With Metastatic Gastric or Gastroesophageal EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002240-40	A1: Andere Patientenpopulation
(20)	2014-003655-66	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Ramucirumab plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Unresectable or Metastatic Urothelial EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003655-66	A1: Andere Patientenpopulation
(21)	2014-003791-23	Protocol I4T-MC-JVDB Randomized Phase 2 Trial Evaluating Pharmacokinetics and Safety of Four Ramucirumab Dosing Regimens in Second Line Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003791-23	A1: Andere Patientenpopulation
(22)	2014-004824-22	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib in Combination with Ramucirumab or Placebo in Previously Untreated Patients with EGFR Mutation-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004824-22	A1: Andere Patientenpopulation
(23)	2014-005067-32	Protocol I4T-MC-JVCZ Randomized Phase 2 Trial Evaluating Alternative Ramucirumab Doses in Combination with Paclitaxel in Second-Line Metastatic or Locally Advanced, Unresectable Gastric or Gast.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005067-32	A1: Andere Patientenpopulation
(24)	2014-005068-13	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma a.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005068-13	A1: Andere Patientenpopulation
PharmNet.Bund			
(25)	2008-001727-65	A Multicenter, Multinational, Randomized, Double-Blind, Phase III Study of IMC-1121B Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in Previously Untreated Patients with HER2-Negative, Unresectable, Locally-Recurrent or Metastatic Breast Cancer. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Andere Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(26)	2009-016784-11	An Open-label, Multicenter, Randomized, Phase 2 Study of a Recombinant Human Anti-VEGFR-2 Monoclonal Antibody, IMC-1121B in Combination with Platinum-based Chemotherapy versus Platinum-based Chemotherapy Alone as First-line Treatment of Patients with Recurrent or Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Andere Patientenpopulation
(27)	2010-019318-26	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. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Andere Patientenpopulation
(28)	2010-020426-18	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma, Refractory to or Progressive After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Andere Patientenpopulation
(29)	2010-021297-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Andere Patientenpopulation
(30)	2014-003655-66	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Ramucirumab plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Unresectable or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Progressed on or after Platinum-Based Therapy.. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Andere Patientenpopulation
(31)	2014-005067-32	Protocol I4T-MC-JVCZRandomized Phase 2 Trial Evaluating Alternative Ramucirumab Doses in Combination with Paclitaxel in Second-Line Metastatic or Locally Advanced, Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Andere Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
(32)	2014-005068-13	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 11.01.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Andere Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RAISE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war es, ein verlängertes Überleben mit Ramucirumab+FOLFIRI gegen Placebo+FOLFIRI bei Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom zu zeigen. Sekundäre Ziele waren die Untersuchung des progressionsfreien Überlebens, der objektiven Ansprechrate, der Lebensqualität und der Sicherheit.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, placebokontrolliert, doppelblind, multizentrisch, Zuteilungsverhältnis 1:1 (Ramucirumab+FOLFIRI: Placebo+FOLFIRI)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Protokoll wurde insgesamt fünfmal angepasst. Im Folgenden werden nur die relevanten Anpassungen aufgeführt: Änderung (b) Klärung des Einschlusskriteriums 6; NCI-CTCAE v. 4.02 wurde geändert zu NCI-CTCAE v. 4.0; zwei Abschnitte zur Klärung, dass ein komplettes oder partielles Ansprechen nicht mit einem weiteren Bild bestätigt werden musste (analog zu RECIST 1.1) Änderung (c) Änderung des Einschlusskriteriums 4: bis zu zwei Fluoropyrimidine als Teil der Erstlinien-Therapie erlaubt, Klärung Einschlusskriterium 19; Subgruppenanalyse nach Verabreichungsweg des Fluoropyrimidins wurde im Zusammenhang mit dem Einschlusskriterium 4 gestrichen. Änderung (d) Aufgrund Empfehlung des Data Monitoring Komitees wurde Leberschaden/-versagen in 9.5.1.1.9 aufgenommen und entsprechende Kriterien zum Studienabbruch und Ausschlusskriterien aufgenommen; Information zu kongestiver Herzinsuffizienz, Operation, Wundheilung und zum reversiblen Posterior-Leukoencephalopathie-Syndrom wurden aufgrund weiterer Erkenntnisse zu Ramucirumab aufgenommen Änderung (e) Biomarker wurden von sekundären Endpunkte zu weiteren Endpunkten verlagert;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gatekeeping wurde bei den statistischen Methoden zu OS, PFS und ORR aufgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologisch oder zytologisch bestätigtes Kolorektalkarzinom unter Ausschluss von Primärtumoren mit Ursprung im Appendix; Einschluss unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus • bestätigte metastasierte Erkrankung (Stadium IV) • KRAS-Mutationsstatus vor Randomisierung bekannt • Erstlinien-Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Flouropirimidin und <ul style="list-style-type: none"> • radiografisch nachgewiesene Progression während der Erstlinien-Therapie, oder • radiografisch nachgewiesene Progression ≤ 6 Monate nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie, oder • Erstlinien-Therapie aufgrund Toxizität abgebrochen und radiografisch nachgewiesene Progression ≤ 6 Monate nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie • metastasierte Erkrankung, nicht potentiell kurativ resezierbar nach Meinung des Prüfarztes • höchstens zwei vorhergehende systemische Chemotherapien (nur eine vorhergehende Behandlung für metastasierte Erkrankung); für Patienten mit Rektalkarzinom zählt eine sequentielle neo-adjuvante und adjuvante Therapie als eine systemische Behandlung; Rechallenge mit Oxaliplatin war erlaubt und wurde als Teil der Erstlinien-Therapie für metastasierte Erkrankung gezählt (initiale Behandlung und Rechallenge zählen als eine Therapie) • messbare oder nicht messbare Erkrankung nach RECIST Version 1.1 • Resolution Grad ≤ 1 nach NCI-CTCAE Version 4.0 aller klinisch signifikanten Toxizitäten der vorhergehenden Chemotherapie, Operation, Bestrahlung oder Hormontherapie mit Ausnahme peripherer Neuropathie (Resolution

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Grad ≤ 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS 0 oder 1 • adäquate hämatologische Funktion: absolute Neutrophile $\geq 1,5 * 10^3/\mu\text{L}$, Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dL}$ (5,58 mmol/L) und Thrombozyten $\geq 100 * 10^3/\mu\text{L}$ • adäquate Koagulation: International normiertes Verhältnis (international normalized ratio; INR) $\leq 1,5$ und eine partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5 * \text{ obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN)}$, falls keine Antikoagulanzen gegeben wurden. Patienten unter einer Voll-Dosis-Antikoagulations-Therapie mussten auf eine stabile Dosis (mind. 14 Tage oral oder parenteral) eingestellt sein. Bei oraler Therapie musste die INR ≤ 3 sein ohne klinisch relevante aktive Blutung (definiert als ≤ 14 Tage vor Randomisierung) oder einem pathologischen Zustand, der ein hohes Blutungsrisiko birgt (z.B. intakter Primärtumor mit Vorgeschichte einer klinisch signifikanten Blutung oder ein Tumor, der große Gefäße mit einschließt oder bekannte Ösophagusvarizen). Patienten mit venöser Thrombose konnten eingeschlossen werden, sofern sie klinisch stabil, asymptomatisch und adäquat mit Anti-Koagulanzen (nach Einschätzung des Prüfarztes) behandelt waren. • adäquate Leberfunktion: Total Bilirubin $\leq \text{ULN}$, AST und ALT $\leq 3,0 * \text{ULN}$ (oder $\leq 5,0 * \text{ULN}$ bei Lebermetastasen) • adäquate Nierenfunktion: Kreatininclearance $> 50 \text{ mL/Min.}$ • Protein im Urin $\leq 1+$ auf einem Messstäbchen oder Routineuntersuchung des Urins (falls der Wert $\geq 2+$ war, musste eine 24-Stunden Urinsammlung gemacht werden, um $< 1.000 \text{ mg}$ Protein in 24 Stunden nachzuweisen) • Anwendung einer verlässlichen Verhütungsmethode während und für 12 Wochen nach der letzten Dosis • Frauen im gebärfähigen Alter: negativer Serum-Schwangerschaftstest ≤ 7 Tage vor Randomisierung • Fähigkeit zur Compliance mit Studienprotokoll und Untersuchungen • Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • historische Tumorprobe für die Untersuchung von Biomarkern verfügbar • mindestens 18 Jahre <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab ≤ 28 Tage vor Randomisierung • Chemotherapie ≤ 21 Tage vor Randomisierung • Volldosis-Pelvis-Bestrahlung ≤ 28 Tage oder jegliche Bestrahlung ≤ 14 Tage vor Randomisierung • Prüfmedikament einer nicht-onkologischen Indikation ≤ 28 Tage vor Randomisierung • vorhergehende systemische Therapie als Erstlinienbehandlung, die nicht eine Kombination aus Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Flouropirimidin enthielt • unkontrollierte Blutungen oder thrombotische Erkrankung • unkontrollierte Erkrankung einschließlich (nicht nur) unkontrollierte Hypertonie, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, instabile Angina Pectoris, symptomatische oder unkontrollierte Herzrhythmusstörung, psychiatrische Erkrankung oder andere schwerwiegende unkontrollierte Erkrankung nach Meinung des Prüfarztes • arterielles thrombotisches oder thromboembolisches Ereignis einschließlich (nicht nur) Myokardinfarkt, instabile Angina, transiente ischämische Attacke oder zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung • bekannte (derzeit oder früher) leptomenigeale Erkrankung oder Hirnmetastasen oder unkontrollierte Rückenmarkskompression • andauernde oder aktive Infektion, die parenterale antibiotische, antimykotische oder antivirale Behandlung erfordert; Hepatitis B oder C Infektion mit oraler oder parenteraler Therapie • HIV oder AIDS • autologe oder allogene Organtransplantation • große Operation innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung oder Einsetzung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eines zentralen Venenkatheters innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegende nicht heilende Wunde, Ulkus oder Knochenbruch ≤ 28 Tage vor Randomisierung • mögliche oder geplante große Operation während des Studienzeitraumes • schwanger (bestätigt durch Bluttest ≤ 7 Tage vor Randomisierung) oder stillend • derzeitige maligne Erkrankung außer behandeltem nicht-melanösem Hautkrebs, kurativ behandeltem Zervixkarzinom in situ oder andere nicht-invasive Tumoren oder in situ Neoplasien; Patienten mit vorhergehender maligner Erkrankung konnten eingeschlossen werden, wenn sie für >3 Jahre tumorfrei waren • entzündliche Darmerkrankung oder Morbus Crohn mit erforderlicher Behandlung (immunmodular oder immunsuppressiv oder Operation) ≤ 12 Monate vor Randomisierung • (sub)akuter Darmverschluss oder chronischer Durchfall (klinisch signifikant nach Meinung des Prüfarztes) • Blutung vom Grad ≥ 3 innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung • Magengeschwür mit Blutung oder aktive Divertikulitis • eines der folgenden Ereignisse während der Erstlinienbehandlung mit Bevacizumab: <ul style="list-style-type: none"> • arterielles thrombotisches oder thromboembolisches Ereignis • Hypertonie Grad 4 • Proteinurie Grad 3 • Blutung oder gastrointestinale Perforation Grad 3-4 • diagnostiziertes oder klinische Evidenz für das Gilbert Syndrom oder bekannter Genotyp UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28, or UGT1A1*6/*28 • bekannte Allergie auf Bestandteile der Studienbehandlung einschließlich Bestandteile zur Herstellung von Ramucirumab oder andere Kontraindikation um die Studienbehandlung zu erhalten • Zirrhose vom Grad Child-Pugh B oder schlechter oder Zirrhose jeglichen Grades

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und hepatische Enzephalopathie oder klinisch bedeutsame Aszites in der Vergangenheit aufgrund der Zirrhose mit andauernder Behandlung mit Diuretika und oder Parazentese
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	multizentrisch in 224 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Indien, Israel, Italien, Japan, Korea, Niederlande, Österreich, Portugal, Rumänien, Schweden, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA inklusive Puerto Rico
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Ramucirumab 8 mg/kg oder gleiche Menge Placebo intravenös (IV) über etwa 60 Minuten an Tag 1 jedes Zyklus gefolgt von einer 1-stündigen Beobachtungsphase nach der ersten und zweiten Infusion gefolgt von FOLFIRI: <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan: 180 mg/m² IV über 90 (±10) Minuten, 1 Stunde nach Beendigung der Ramucirumab / Placebo-Infusion bei Beobachtungsphase bzw. gleich im Anschluss, falls keine Beobachtung notwendig; gefolgt von • Folinsäure: 400 mg/m² IV über 120 (±10) Minuten; gefolgt von • 5-Fluoruracil (5-FU): 400 mg/m² Bolus über 2 bis 4 Minuten IV unmittelbar nach der Folinsäure-Infusion (Infusionsdauern bis zu 15 Minuten waren je nach Ansicht des Prüfarztes erlaubt); gefolgt von • 5-FU: 2400 mg/m² IV über 46 bis 48 Stunden Ein Behandlungszyklus umfasste 2 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • progressionsfreies Überleben • objektive Ansprechrates (ORR) • Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 und EQ-5D • Sicherheit • Immunogenität von Ramucirumab • Serumspiegel von Ramucirumab
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde auf 1.050 Patienten mit 756 Ereignissen geschätzt unter den folgenden Annahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Fehler 1. Art 0,025 (einseitig), 85% Power • medianes Gesamtüberleben von 10 Monaten im Kontrollarm und 12,5 Monaten im Behandlungsarm, HR=0,8 • Randomisierungsverhältnis 1:1 • zwei Interim-Futility-Analysen; erste basierend auf dem PFS nach ca. 122 PFS-Ereignissen; zweite basierend auf OS nach 227 OS-Ereignissen (ca. 30%) • Beta-Spending nach Pocock • Einschluss von 5 (Monat 1-2), 10 (Monat 3), 20 (Monat 4), 30 (Monat 5) und 40 Patienten pro Monat (Monat 6+) • 5% Drop-out-Rate in jedem Arm
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwei Interim-Futility-Analysen (siehe 7a)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten wurden mittels IVRS (interactive voice response system) / zufällig zu Ramucirumab bzw. Placebo im Verhältnis 1:1 zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierte Randomisierung nach: <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nordamerika vs. Europa vs. andere) • KRAS-Status (mutant vs. Wildtyp) • Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten wurden mittels IVRS zufällig zu Ramucirumab bzw. Placebo im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Jeder Patient erhielt eine eindeutige Identifizierungsnummer.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studienzentren registrierten die Patienten via IVRS für die Studie. Das System teilte die Patienten zufällig zu Ramucirumab bzw. Placebo im Verhältnis 1:1 nach der in Punkt 8b genannten Stratifizierung zu.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	a) ja b) ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) ja verblindete Zuteilung mittels IVRS und passendem Placebo
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	jeweils 50 mL Durchstechflaschen mit Ramucirumab in Pufferlösung oder nur Puffer (Placebo)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Das Gesamtüberleben wurde auf Basis der ITT-Population analysiert. Die finale Analyse sollte nach etwa 756 Todesfällen stattfinden. Das 1-seitige Signifikanzlevel lag bei 0,02499 (2-seitig 0,04998). Die primäre Analyse war ein Vergleich der Überlebenskurven beider Behandlungsgruppen mittels stratifizierten Log-Rank-Tests. Als Stratifizierungsvariablen dienten die Randomisierungsfaktoren laut CRF: Region, KRAS und Zeit bis zur Progression nach Beginn der Erstlinien-Therapie.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Das progressionsfreie Überleben wurde analog zum Gesamtüberleben analysiert. Die beiden Überlebenskurven wurden nur zum 1-seitigen Signifikanzlevel 0,0249 (2-seitig 0,04998) interpretiert, falls die primäre Analyse ein signifikantes Ergebnis zeigte. D stratifizierte HR inkl. 95%-KI wurde mithilfe einer Cox-Regression mit den Einflussfaktoren Region, KRAS und Zeit bis zur Progression nach Beginn der Erstlinien-Therapie berechnet. Zudem wurden weitere Sensitivitätsanalysen vor allem im Hinblick auf die Art der Zensierung durchgeführt.</p> <p>Die objektive Ansprechrate (CR und PR) wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Randomisierungsstrata, analysiert.</p> <p>Die Lebensqualität wurde mit dem EORTC-QLQ-C30 und dem EQ-5D untersucht. Für den QLQ-C30 wurden Mittelwerte und Änderung zum Ausgangswert für die 15 Skalen und Items zu jedem Zeitpunkt berichtet. Die beste Änderung zum Ausgangswert wurde zwischen beiden Behandlungsgruppen mithilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-Wilcoxon-Tests verglichen. Außerdem wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zwischen den Behandlungsarmen mit einem Log-Rank-Test verglichen. HR und 95%-KI wurden mit einem Cox-Modell mit den Faktoren</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung und Ausgangswert analysiert.</p> <p>Für den EQ-5D-Index wurden Häufigkeiten und Anteile der Responsekategorien berichtet. Für den EQ-5D-Index und VAS wurde die Änderung über die Zeit berichtet.</p> <p>Sicherheitsanalysen wurden auf der Safety-Population durchgeführt und zusätzlich für ausgewählte Subgruppen (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Region und KRAS) ausgewertet.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>ITT: alle randomisierten Patienten, ausgewertet in der Gruppe, zu der sie randomisiert wurden</p> <p>Safety-Population: alle Patienten, die mindestens eine Dosis (Ramucirumab, Placebo und/oder FOLFIRI) erhielten, analysiert in der Gruppe der ersten Medikation, die der Patient erhalten hat, unabhängig von der Randomisierung; erhielt ein Patient nur FOLFIRI (kein Ramucirumab oder Placebo), wurde er in der Gruppe, in die er randomisiert war, ausgewertet.</p> <p>Per-Protokoll-Population: alle randomisierten und behandelten Patienten, die keine schwerwiegende Protokollverletzung aufwiesen; dienten für ausgewählte Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsauswertung</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Tests innerhalb der Subgruppen und Tests für die Subgruppen-Behandlungs-Interaktion wurden mithilfe eines unstratifizierten Cox-Modells durchgeführt.</p> <p>Die folgenden Subgruppen nach Stratifizierungsfaktoren waren geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nordamerika vs. Europa vs. andere) • KRAS-Status (Mutant vs. Wildtyp) • Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate) <p>weitere Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) • Ethnische Zugehörigkeit (weiß vs.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		asiatisch vs. andere) <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS (0 vs. ≥ 1) • Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe (1 vs. 2. vs. ≥ 3) • ausschließlich Lebermetastasen (ja vs. nein) • Lokalisation des Primärtumors (Kolon vs. Rektum) • Carzinoembryonales Antigen (CEA: $< 200 \mu\text{g/L}$ vs. $\geq 200 \mu\text{g/L}$) • vorhergehende Bevacizumab-Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der ersten bis zur letzten Bevacizumab-Dosis ($\geq 3^{\text{a}}$ vs. < 3 Monate) • Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ($\geq 3^{\text{a}}$ vs. < 3 Monate) • Zeit von der letzten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression ($\geq 3^{\text{a}}$ vs. < 3 Monate) • zusammengesetzte Definition der drei Bevacizumab-Subgruppendefinitionen (alle drei Faktoren treffen zu [drei a]) vs. < 3 Faktoren treffen zu)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	Ramucirumab - Placebo <ul style="list-style-type: none"> a) 536 - 536 b) 528* - 529* c) 536 - 536 * Ein Patient wurde in die Placebo-Gruppe randomisiert, erhielt aber Ramucirumab. Dieser Patient wurde für die ITT-Population in der Placebo-Gruppe ausgewertet, für die Safety-Population in der Ramucirumab-Gruppe.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First-Patient-In: 13. Dezember 2010 Datenschnitt für finale Analyse: 17. Juli 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Zum Zeitpunkt der Auswertung befanden sich noch 17 Patienten im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm und 16 Patienten im Placebo+FOLFIRI-Arm unter Behandlung. Die Analyse wurde wie geplant durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

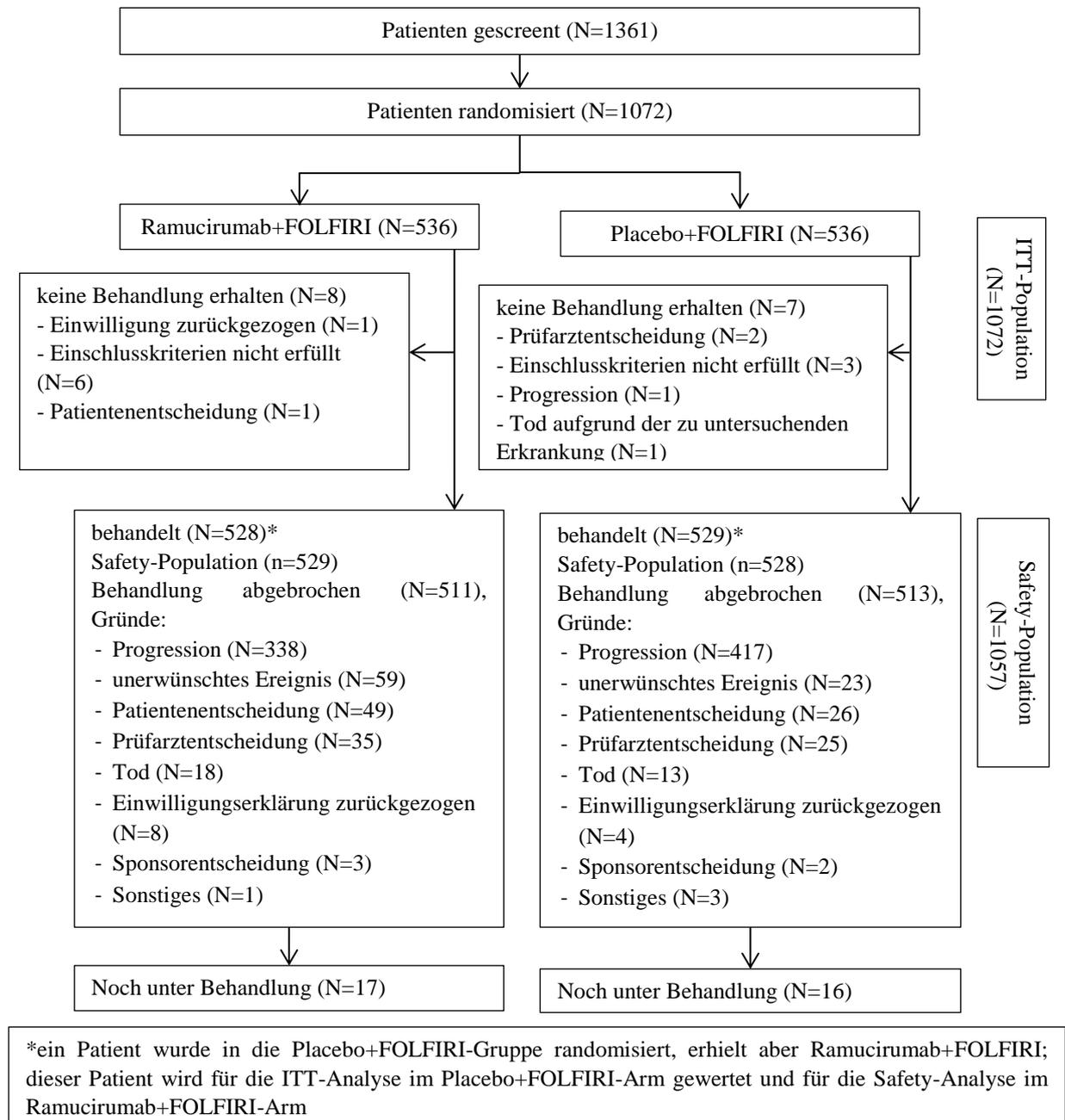


Abbildung 184: Flow-Chart zur Studie RAISE

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RAISE

Studie: RAISE**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 3 Study of Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab or Placebo in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma Progressive During or Following First-Line Combination Therapy With Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte StudienAngaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte anhand eines IVRS und es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet (CSR).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte anhand eines IVRS und es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet (CSR).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Ereignis Tod ist nicht von der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflussbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: __ Tumorbewertung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: __Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; EQ-5D) _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse durch unterschiedlich hohe Rücklaufquoten (siehe Tabelle 4-25) potentiell beeinflusst werden können, weshalb eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm wurde post hoc eine Überlebenszeitanalyse verwendet. Da davon ausgegangen werden muss, dass bei dieser Analyseverfahren eine informative Zensierung vorliegt, kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als hoch bewertet.

Endpunkt: __Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse durch unterschiedlich hohe Rücklaufquoten (siehe Tabelle 4-25) potentiell beeinflusst werden können, weshalb eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm wurde post hoc eine Überlebenszeitanalyse verwendet. Da davon ausgegangen werden muss, dass bei dieser Analyse eine informative Zensierung vorliegt, kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als hoch bewertet.

Endpunkt: _Unerwünschte Ereignisse_

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm wurde post hoc eine Überlebenszeitanalyse verwendet. Da davon ausgegangen werden muss, dass bei dieser Analyseverfahren eine informative Zensierung vorliegt, kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Aspekte kann eine mögliche Verzerrung des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
