Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4B

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.04.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **10**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **12**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 13
4.2 Methodik 31
4.2.1 Fragestellung 31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 34
4.2.3 Informationsbeschaffung 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 42
4.2.5.3 Meta-Analysen 50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 64
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 65
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 74
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 75
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 75
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT 77
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT 81
4.3.1.3.1.3 Tumorbewertung – RCT 85
4.3.1.3.1.4 Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) – RCT 89
4.3.1.3.1.5 Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression) – RCT 95

4.3.1.3.1.6 Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS) – RCT 99
4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) – RCT 102
4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT 108
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 120
4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT 128
4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – RCT 138
4.3.1.3.2.3 Tumorbewertung – RCT 140
4.3.1.3.2.4 Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS) – RCT 140
4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT 141
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 144
4.3.2 Weitere Unterlagen 148
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 148
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 148
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 148
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 149
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 149
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 152
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 152
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 152
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 153
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 153
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 153
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 155
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 155
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 155
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 156
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 156
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 156
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 157
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 157
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 157
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 157
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 158
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 176
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 177
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 177
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 177

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 177
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 178
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 179
4.7 Referenzliste 179
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 187
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 191
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 194
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 195
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 203
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 213

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC ... 26
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen ... 36
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 58
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) ... 75
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben ... 77
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
Tabelle 4-15: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 78
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben ... 81
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 83
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Tumorbewertung ... 86
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumorbewertung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Tumorbewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 87
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Dauer der Krankheitskontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 88
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) 89
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-25: QLQ-C30 Compliance (ITT-Population) 91
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 4) (ITT-Population) 91
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 4) (ITT-Population, nur Patienten, die einen Fragebogen abgaben) 92
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 7) (ITT-Population) 92
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 7) (ITT-Population, nur Patienten, die einen Fragebogen abgaben) 93
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 10) (ITT-Population) 93
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 10) (ITT-Population, nur Patienten, die einen Fragebogen abgaben) 94
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression) 96
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 97
Tabelle 4-35: Operationalisierung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS 99
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 100
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) 102
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 4) (ITT-Population)..... 104

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 4) (ITT-Population, nur Patienten, die einen Fragebogen abgaben)..... 105

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 7) (ITT-Population)..... 105

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 7) (ITT-Population, nur Patienten, die einen Fragebogen abgaben)..... 106

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 10) (ITT-Population)..... 106

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 10) (ITT-Population, nur Patienten, die einen Fragebogen abgaben)..... 107

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse..... 109

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 109

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten (Kaplan-Meier-Methodik) eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)..... 111

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten (Kaplan-Meier-Methodik) eines unerwünschten Ereignisses (jeglichen Grades) von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)..... 116

Tabelle 4-50: Häufige unerwünschte Ergebnisse (Auftreten ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)..... 119

Tabelle 4-51: Randomisierte Patienten pro Land..... 123

Tabelle 4-52: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (1)..... 125

Tabelle 4-53: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (2)..... 127

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 128

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen (Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 129

Tabelle 4-56: Verteilung der PDT nach Studienarm, ECOG-PS und Region in der REGARD Studie..... 133

Tabelle 4-57: Verteilung der PDT nach Studienarm und Region in der REGARD Studie..... 135

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 138

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 140
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten (Kaplan-Meier-Methodik) eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 141
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 149
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 150
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 150
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 151
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 151
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 153
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 154
Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 154
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen ... 156
Tabelle 4-70: Bewertung des Zusatznutzen von Ramucirumab gegenüber BSC auf Endpunktebene ... 168
Tabelle 4-71: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC ... 172
Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 177
Tabelle 4-73: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier ... 179
Tabelle 4-74: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 04. Februar 2016 ... 188
Tabelle 4-75: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to present (05. Februar 2016) ... 189
Tabelle 4-76: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis Dezember 2015 ... 190
Tabelle 4-77: (Anhang): Studiendesign und -methodik für REGARD Studie ... 204
Tabelle 4-78: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für REGARD Studie ... 214

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab 63

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT (ITT-Population)..... 80

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT (ITT-Population) 84

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur symptomatischen Progression aus RCT (ITT-Population)..... 98

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS auf ECOG-PS ≥2 Punkte aus RCT (ITT-Population) 101

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS auf ECOG-PS ≥3 Punkte aus RCT (ITT-Population) 101

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT (Safety-Population)..... 112

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT (Safety-Population)..... 113

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis vom Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population) 113

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT (Safety-Population)..... 114

Abbildung 12: Mean cumulative function für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT (Safety-Population)..... 115

Abbildung 13: Mean cumulative function für ein unerwünschtes Ereignis vom Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population) 115

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Subgruppe der Frauen aus RCT (ITT-Population) 130

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Subgruppe der Männer aus RCT (ITT-Population) 131

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Geschlecht, Patienten der Ramucirumab-Gruppe aus RCT (ITT-Population) 131

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Geschlecht, Patienten der Placebo-Gruppe aus RCT (ITT-Population) 132

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Subgruppe NA (Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland) aus RCT (ITT-Population)..... 136

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Subgruppe LA (Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien und Libanon) aus RCT (ITT-Population)..... 136
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Subgruppe Asien aus RCT (ITT-Population)..... 137
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Geschlecht aus RCT (ITT-Population) 139
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien (<65 Jahre) aus RCT (Safety-Population)..... 142
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien (≥65 Jahre) aus RCT (Safety-Population)..... 142
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten von Nierenversagen (Männer) aus RCT (Safety-Population) 143
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten von Nierenversagen (Frauen) aus RCT (Safety-Population) 143
Abbildung 26: Flow-Chart zur REGARD Studie 212

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BKK	Betriebskrankenkasse
BSC	Best Supportive Care
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Elektronische Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESSO	European Society of Surgical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FOLFIRI	Irinotecan, Leucovorin und 5-Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
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	Immunglobulin G1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interaktives Voice-Response-System
IWRS	Interaktives Web-Response-System
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds Ratio
PDT	Post discontinuation Therapy
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-C30
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
Region 1 (NA)	Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland
Region 2 (LA)	Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon
Region 3 (Asien)	Asien
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
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR-2	VEGF-Rezeptor-2
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

Ramucirumab wurde 2012 durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der Orphan Drug Status für die Behandlung des Magenkarzinoms zuerkannt. Im Dezember 2014 erfolgte durch die EU-Kommission die Zulassung als Arzneimittel unter dem Handelsnamen Cyramza® zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) in der Indikation Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Der Orphan Drug Status von Ramucirumab für die Therapie des Magenkarzinoms wurde auf Grundlage aktueller Prävalenzzahlen und eines gezeigten klinisch signifikanten Nutzens am 11. November 2014 im Rahmen der Zulassung durch das COMP bestätigt. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Der Zusatznutzen von Ramucirumab wurde als Monotherapie sowie in Kombinationstherapie mit Paclitaxel durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 16. Juli 2015 bewertet. Gemäß dem Verfahren für ein Orphan Drug galt der Zusatznutzen in der Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms durch die Zulassung auf Grundlage der Zulassungsstudien als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab als Monotherapie wurde vom G-BA in der Beschlussfassung vom 16. Juli 2015 unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Erkrankung als gering eingestuft.

Obwohl die Indikation des Magenkarzinoms aufgrund der geringen Patientenzahlen nach wie vor als eine seltene Erkrankung gilt und Ramucirumab entsprechend als Orphan Drug in dieser Indikation eingesetzt wird, wurde aufgrund der Zulassung von Ramucirumab in weiteren onkologischen (nicht-orphan) Indikationen der offizielle Orphan Drug Status bei der European Medicines Agency (EMA) für Ramucirumab aufgehoben und Ramucirumab aus der Liste der Orphan Drugs gelöscht. Damit ist für den G-BA der Status als Orphan Drug erloschen und infolgedessen die Beschränkung der gesetzlich angeordneten Bindung der Nutzenbewertung für Orphan Drugs an die Zulassung nach § 35a SGB V entfallen. Ungeachtet des rechtlichen Status bei der EMA handelt es sich bei der Indikation Magenkarzinom jedoch weiterhin um ein seltenes Leiden.

Die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) wurde vom G-BA am 28. Januar 2016 aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Erhalt des Aufforderungsschreibens (Eingang bei Lilly 02. Februar 2016) für diese Indikation Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der ZVT nachzuweisen.

Dieser Aufforderung kommt Lilly hiermit nach und legt für die Indikation Magenkarzinom erneut ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens entsprechend 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO vor.

Ziel des vorliegenden Modul 4B ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ramucirumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind, gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT Best Supportive Care (BSC).

Die Bewertung erfolgt 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 (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 wurden Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit einer Ramucirumab-Monotherapie in Frage kommen: erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Ramucirumab-Monotherapie. Die Behandlung mit Ramucirumab muss zulassungskonform erfolgen. Die in der Fachinformation empfohlene

Dosierung von Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht (KG) und sieht eine 2-wöchentliche intravenöse Gabe vor.

Vergleichstherapie

Gemäß Beschluss des G-BA vom 10. November 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-091) wird BSC als ZVT zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs für Ramucirumab in der Monotherapie angesehen (siehe dazu auch Modul 3B).

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 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 Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet worden sein.

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Da die Zulassungsstudie von Ramucirumab eine RCT ist, wurden zur Bewertung 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) wurde 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 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 Verzerrungspotentials.

Die in die Bewertung einfließenden Studien wurden gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements 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 Anwendungsgebiet (Ramucirumab-Monotherapie) vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potentieller 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 vs. 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 als Monotherapie mit der REGARD Studie eine direkt vergleichende RCT im Vergleich zu der vom G-BA vorgegebenen ZVT BSC vorlag, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit einer Ramucirumab-Monotherapie in Frage kommen: erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder

fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. Es handelt sich also um die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Stadium IV) und / oder lokaler Inoperabilität (T4).

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

Die REGARD Studie ist eine internationale, 2:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die eine Krankheitsprogression innerhalb von vier Monaten nach der letzten Chemotherapie–Dosis der Erstlinien-Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Behandlung hatten. Die Behandlung erfolgte in 2-wöchigen Zyklen intravenös über etwa 60 Minuten. Zusätzlich zu Ramucirumab oder dem passenden Placebo wurden die Patienten individuell mit BSC nach Ermessen des betreuenden Arztes behandelt.

Es wurden 238 Patienten in den Ramucirumab+BSC-Arm und 117 Patienten in den Placebo+BSC-Arm (2:1) randomisiert. Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika vergleichbar.

Die Methodik der REGARD Zulassungsstudie entspricht den internationalen Standards evidenzbasierter Medizin und besitzt die Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotential der Studie wird als niedrig eingeschätzt. Der Zusatznutzen wird anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität und Morbidität abgeleitet, deren Validität als hoch eingeschätzt wird:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Tumorbewertung
- Symptomatik
    - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30), Symptomskalen
    - Zeit bis zur symptomatischen Progression
    - Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheits-bezogenen Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC im Vergleich zu

Placebo+BSC anhand der REGARD Studie somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für alle diskutierten Endpunkte die Ableitung von Hinweisen zu (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Gesamtüberleben

Im Beobachtungszeitraum der REGARD Studie ergab sich für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab. Insgesamt wurden bei einer 2:1 Randomisierung 179 Todesfälle (75,2%) in der Ramucirumab+BSC-Gruppe und 99 Todesfälle (84,6%) in der Placebo+BSC-Gruppe beobachtet. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, da das Gesamtüberleben der Patienten unter Ramucirumab+BSC-Behandlung statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert wurde. Das mediane Überleben war unter Ramucirumab+BSC-Behandlung mit 5,2 Monaten um 1,4 Monate länger als mit Placebo+BSC (3,8 Monate). Das Mortalitätsrisiko war für die Patienten in der Ramucirumab+BSC-Gruppe um 22% statistisch signifikant niedriger als in der Placebo+BSC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,776 [0,603;0,998]). Dieser Vorteil durch Ramucirumab+BSC entspricht einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen den statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ramucirumab aus der primären Analyse.

Bei den Subgruppenanalysen zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da sich dieser Vorteil in einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt.

Progressionsfreies Überleben

Für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm ergab sich in der REGARD Studie ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben. Es wurden bei einer 2:1 Randomisierung insgesamt 199 Ereignisse (Tod oder Progression) im Ramucirumab+BSC-Arm und 108 Ereignisse im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Ramucirumab+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 52% (HR [95%-KI]: 0,483 [0,376;0,620]). Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Ramucirumab+BSC-Gruppe (2,1 Monate) um 0,8 Monate länger als in der Placebo+BSC-Gruppe (1,3 Monate). Die Stabilisierung oder Reduktion von Symptomen und / oder das Hinausschieben von Folgebehandlungen mit möglichen weiteren Nebenwirkungen verdeutlichen den unmittelbaren Nutzen, den eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für den Patienten haben kann. Zudem zeigte sich bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen ein positiver Effekt einer verzögerten Progression auf die Lebensqualität der Patienten. Die Bedeutung einer Verzögerung der Krankheitsprogression für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom wurde eindrucksvoll in der von Lilly beauftragten Patientenpräferenzstudie gezeigt. Zudem weist die Leitlinie

„Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ebenfalls auf den Nutzen eines verlängerten progressionsfreien Überlebens für die Patienten hin. Das mit einer Risikoreduktion von 52% statistisch signifikant verlängerte progressionsfreie Überleben bedeutet einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und sowohl einer langfristigen Symptomfreiheit als auch einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen unter Ramucirumab+BSC.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird ein Hinweis auf einen **erheblichen** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Tumorbewertung

In der Indikation fortgeschrittenes Magenkarzinom mit Progress nach / unter einer Erstlinien-Therapie befinden sich die Patienten 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 oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten Ziele der Therapie sind. In diesem Stadium ist somit eine Stabilisierung der Erkrankung von großer Bedeutung und für den Patienten relevant. Die Nachricht, dass die Erkrankung nicht fortschreitet ist, wie in der durch Lilly durchgeführten Patientenpräferenzstudie gezeigt, von großer Wichtigkeit für den Patienten. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich dies sehr positiv auf die Psyche und somit auf den Allgemeinzustand des Patienten auswirkt.

Von den 238 Patienten, die der Ramucirumab+BSC-Behandlung zugeteilt waren, erreichte ein Patient ein bestätigtes komplettes und sieben Patienten ein bestätigtes partielles Ansprechen. In der Placebo+BSC-Gruppe erreichte kein Patient ein bestätigtes komplettes und drei Patienten ein bestätigtes partielles Ansprechen. Die objektive Ansprechrate lag daher bei 3,4% in der Ramucirumab+BSC-Gruppe und bei 2,6% in der Placebo+BSC-Gruppe. Der Behandlungsunterschied war statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 1,35 [0,35;5,22]). Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen wurde die Dauer des Ansprechens nicht berechnet und auch keine Subgruppenauswertungen durchgeführt.

Bei weiteren 108 Patienten in der Ramucirumab+BSC-Gruppe und 24 Patienten in der Placebo+BSC-Gruppe wurde eine Stabilisierung der Erkrankung als bestes Ansprechen beobachtet. Die Krankheitskontrollrate war damit unter Ramucirumab+BSC mit 48,7% statistisch signifikant höher als unter Placebo+BSC mit 23,1% (OR [95%-KI]: 3,13 [1,90;5,15]). Die mediane Dauer der Krankheitskontrolle war ebenfalls länger unter Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC: 4,2 Monate vs. 2,9 Monate. Das HR [95%-KI] belegt mit 0,569 [0,335;0,965] einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der

Krankheitsprogression und sowohl einer langfristigen Symptomfreiheit als auch einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen unter Ramucirumab+BSC.

Bei den Subgruppenanalysen zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt Tumorbewertung:

Für den Endpunkt objektive Ansprechrate wird kein Zusatznutzen abgeleitet. Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate wird ein Hinweis auf einen **erheblichen** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier ebenfalls um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen handelt. Für die Dauer der Krankheitskontrolle wird ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen abgeleitet, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen war vom Patienten zu Studienbeginn und jeweils vor der Infusion, somit ohne Vorkenntnis einer möglichen Krankheitsprogression, und an Zyklus 4, 7 und 10 (also nach etwa sechs, zwölf und 18 Wochen in der Studie) auszufüllen. Die relative Rücklaufquote der Fragebögen lag bei über 80% zu allen Erhebungszeitpunkten. Da die mediane Behandlungsdauer im Ramucirumab+BSC-Arm vier Zyklen und im Placebo+BSC-Arm drei Zyklen betrug, war die absolute Rücklaufquote jedoch deutlich geringer.

Bei der ersten Erhebung der Symptomatik zum Zyklus 4 (nach sechs Wochen) lagen die Raten für eine Verbesserung in den QLQ-C30 Symptomskalen im Ramucirumab+BSC-Arm bei 5,9% bis 15,1% der ITT-Population, wobei zu berücksichtigen ist, dass zu diesem Zeitpunkt absolut bereits weniger als 50% der Fragebögen abgegeben wurden. Für die Domänen Fatigue, Schmerzen und Appetitverlust lagen die Raten für eine Verbesserung im Ramucirumab+BSC-Arm bei 10,5% bis 15,1%. Im Placebo+BSC-Arm lagen die Raten für eine Verbesserung bei 2,6% bis 6,0%. Die Raten für Stabilisierung reichten von 16,0% bis 36,6% im Ramucirumab+BSC-Arm und 8,5% bis 18,8% im Placebo+BSC-Arm. In sechs der acht Symptom-Skalen war die Rate der Stabilisierung im Ramucirumab+BSC-Arm über 20%, wohingegen im Placebo+BSC-Arm in keiner Domäne eine Rate über 20% erreicht wurde. Die Raten für eine Verschlechterung variierten im Ramucirumab+BSC-Arm zwischen 3,8% und 17,6% und im Placebo+BSC-Arm zwischen 0,9% und 8,5%. Im Ramucirumab+BSC-Arm lag die Rate für eine Verschlechterung in fünf der acht Symptomskalen über 10%, im Placebo+BSC-Arm wurde keine Verschlechterung über 10% beobachtet.

Die über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik umfasst sowohl die krankheitsbedingte als auch die therapieassoziierte Symptomatik. Bezüglich der Patienten mit klinisch relevanten Verschlechterungen sind Nachteile für Ramucirumab+BSC zu beobachten, gleichzeitig sind in diesem Behandlungsarm aber auch Vorteile bezüglich des Anteils der Patienten mit relevanten Verbesserungen bzw. einer Stabilisierung der Symptomatik zu sehen.

Die Rate an Patienten, die im Verlauf einen Fragebogen ausfüllten, war im Ramucirumab+BSC-Arm zu jedem Zeitpunkt höher als im Placebo+BSC-Arm. Zudem zeigten zu jedem Zeitpunkt relativ mehr Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm eine relativ höhere Rate von Stabilisierungen oder Verbesserungen der einzelnen Subskalen, so dass mit einiger Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass insgesamt gesehen kein Nachteil durch eine Therapie mit Ramucirumab in Bezug auf die mittels des EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik vorliegt.

Im Hinblick auf die, aufgrund des Ausscheidens der Patienten aus der Studie, allerdings unvermeidbar geringe absolute Rücklaufquote und dem damit zusammenhängenden möglicherweise hohen Verzerrungspotential kann für diesen Endpunkt jedoch keine valide Aussage über den Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC getroffen werden.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Fazit für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen):

Für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression)

Für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm ergab sich in der REGARD Studie ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die symptomatische Progression. Es wurden bei einer 2:1 Randomisierung insgesamt 184 Ereignisse (Tod oder symptomatische Verschlechterung) im Ramucirumab+BSC-Arm und 100 Ereignisse im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Ramucirumab+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine symptomatische Verschlechterung oder Tod um 22% (HR [95%-KI]: 0,779 [0,607;0,999]). Im Median war die Zeit bis zur symptomatischen Progression in der Ramucirumab+BSC-Gruppe (4,6 Monate) um 0,9 Monate länger als in der Placebo+BSC-Gruppe (3,7 Monate). Die Hinauszögerung von Symptomen und / oder das Hinausschieben von Folgebehandlungen mit möglichen weiteren Nebenwirkungen verdeutlichen den unmittelbaren Nutzen, den eine Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression für den Patienten haben kann. Zudem zeigte sich bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen ein positiver Effekt einer verzögerten Progression auf die Lebensqualität der Patienten. Die Bedeutung einer Verzögerung der Krankheitsprogression für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom wurde auch in der von Lilly beauftragten Patientenpräferenzstudie gezeigt. Die mit einer Risikoreduktion von 22% statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur symptomatischen Progression bedeutet einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und sowohl einer langfristigen Symptomfreiheit als auch einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen unter Ramucirumab+BSC.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Fazit für den Endpunkt Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression):

Für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression wird ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der symptomatischen Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS)

Aufgrund der begrenzten Anzahl an Patienten, für die nach Studienbeginn Daten zur Lebensqualität vorlagen, wurde die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS zur Beurteilung des Gesundheitsstatus herangezogen. Der ECOG-PS wurde zu Studienbeginn und während der Behandlung alle zwei Wochen sowie am Therapieende und zur 30-Tage Follow-up-Untersuchung prospektiv erhoben. Unter der Ramucirumab+BSC-Behandlung kam es im Vergleich zur Placebo+BSC-Gruppe erst später zu einer Verschlechterung im ECOG-PS auf ≥2 Punkte (5,1 Monate vs. 2,4 Monate für Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC). Das HR [95%-KI] von 0,586 [0,414;0,829] bestätigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC. Analog besteht ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung auf einen ECOG-PS ≥3 (HR [95%-KI]: 0,516 [0,313;0,851]). Dies bedeutet einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Verschlechterung des Allgemeinzustands und somit einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Symptome unter Ramucirumab+BSC.

Es zeigte sich keine Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen.

Fazit für den Endpunkt Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS):

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS wird ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Verschlechterung des Allgemeinzustands und somit einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Symptome handelt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheits-bezogenen Lebensqualität)

Zum Zyklus 4 lagen die Raten für eine Verbesserung in den QLQ-C30 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Ramucirumab+BSC-Arm bei 5,5% bis 10,9%. Für die Domänen Rollenfunktion und soziale Funktion lagen die Raten für eine Verbesserung im Ramucirumab+BSC-Arm bei 10,1% bis 10,6%. Im Placebo+BSC-Arm lagen die Raten für eine Verbesserung bei 2,6% bis 6,0%. Die Raten für eine Stabilisierung reichten von 18,9% bis 30,3% im Ramucirumab+BSC-Arm und 7,7% bis 11,1% im Placebo+BSC-Arm. In fünf der sechs Lebensqualitäts-Skalen war die Rate der Stabilisierung im Ramucirumab+BSC-Arm ≥20%, wohingegen im Placebo+BSC-Arm in keiner Domäne eine Rate ≥20% erreicht wurde.

Die Raten für eine Verschlechterung variierten im Ramucirumab+BSC-Arm zwischen 9,2% und 17,2% und im Placebo+BSC-Arm zwischen 7,7% und 9,4%. Im Ramucirumab+BSC-Arm lag die Rate für eine Verschlechterung in vier der sechs Skalen über 10%, im Placebo+BSC-Arm wurde keine Verschlechterung über 10% beobachtet.

Die über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhobene Lebensqualität umfasst die krankheitsbedingten, die therapieassoziierten und die BSC-assoziierten Auswirkungen und Effekte. Bezüglich der Patienten mit klinisch relevanten Verschlechterungen sind Nachteile für Ramucirumab+BSC zu beobachten, gleichzeitig sind aber auch Vorteile bezüglich des Anteils der Patienten mit relevanten Verbesserungen bzw. einer Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu sehen.

Die Zahl der Patienten, welche im Verlauf einen Fragebogen ausfüllten, war im Ramucirumab+BSC-Arm zu jedem Zeitpunkt höher als im Placebo+BSC-Arm. Zudem zeigten relativ mehr Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm zu jedem Zeitpunkt eine höhere Rate von Stabilisierungen oder Verbesserungen der einzelnen Subskalen, so dass zumindest davon ausgegangen werden kann, dass es insgesamt gesehen zu keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch eine Therapie mit Ramucirumab kam.

Im Hinblick auf die – aufgrund des Ausscheidens der Patienten aus der Studie, allerdings unvermeidbar – geringe absolute Rücklaufquote und dem damit zusammenhängenden möglicherweise hohen Verzerrungspotential kann auch für diesen Endpunkt keine valide Aussage über den Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC getroffen werden.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Fazit für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität):

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Unerwünschte Ereignisse

Im Ramucirumab+BSC-Arm berichteten 94,5% der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis, im Placebo+BSC-Arm lag dieser Wert bei 87,8%. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern wurde für das vorliegende Dossier zur Ermittlung des Behandlungsunterschiedes nicht die naiven Raten, sondern jeweils die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses betrachtet. Die HR für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, eines unerwünschten Ereignisses vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥3 oder eines Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigten keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI] für unerwünschte Ereignisse: 1,056 [0,834;1,336], für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 0,793 [0,565;1,114], für unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3: 0,791 [0,589;1,064], für Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses: 1,506 [0,689;3,291]).

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse zeigten die HR ebenfalls keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse Grad ≥3 wurden mean cumulative functions berechnet. Diese Methode erlaubt es auch, Ereignisse über die Zeit darzustellen, die pro Patient mehrmals auftreten können. Für unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden (HR [95%-KI]: 0,822 [0,611;1,107]), jedoch zeigte sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+BSC (HR [95%-KI]: 0,644 [0,456;0,910]). Das heißt, dass ein Patient unter Ramucirumab+BSC-Behandlung insgesamt weniger einmal auftretende oder wiederkehrende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfährt als unter Placebo+BSC, was für den Patienten unmittelbar von Bedeutung ist. Aus diesem Grund liegt für Ramucirumab+BSC eine statistisch signifikante bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen vor.

Von den im Studienbericht präspezifizierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (jeglichen Grades) traten am häufigsten Hypertonie (16,1% vs. 7,8%, Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC), Blutungen / Hämorrhagien (12,7% vs. 11,3%) und Lebertoxizität (10,2% vs. 7,8%) auf. Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse konnte jedoch kein Behandlungsunterschied festgestellt werden.

Bei den Subgruppenanalysen der unerwünschten Ereignisse zeigten sich insgesamt wenige statistisch signifikante Interaktionen zum Niveau 0,2, von denen keine als fazitrelevant erachtet wurde.

Fazit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse:

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird ein Hinweis auf einen **geringen** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da sich dieser Vorteil in einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen niederschlägt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Gemäß der Zulassung kommen für die Behandlung mit einer Ramucirumab-Monotherapie erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie in Frage, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. Es handelt sich also um die Therapie in der Zweitlinie von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Stadium IV) und / oder lokaler Inoperabilität (T4).

Ramucirumab verlängert in dieser Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms statistisch signifikant das Überleben der Patienten. Dieser patientenrelevante Vorteil für die Therapie mit Ramucirumab in der Endpunktkategorie Mortalität wird als ein Zusatznutzen mit einem beträchtlichen Ausmaß eingestuft, da sich dieser Vorteil in einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt. Des Weiteren erzielt Ramucirumab bei Patienten in dieser palliativen Situation für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Krankheitskontrollrate jeweils einen Zusatznutzen erheblichen Ausmaßes, der sich in einem patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen widerspiegelt. In Bezug auf die Dauer der Krankheitskontrolle, der Zeit bis zur symptomatischen Progression sowie der Zeit bis zu einer Verschlechterung des ECOG-PS wird jeweils ein Zusatznutzen mit einem beträchtlichen Ausmaß beansprucht, der auf einem patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression bzw. der Verschlechterung des Allgemeinzustands und somit einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und Folgen der Erkrankung beruht. Da aus Sicht der Betroffenen ein Aufhalten der Krankheit bzw. eine Verzögerung der Progression das am häufigsten genannte Therapieziel in der durch Lilly durchgeführten Patientenpräferenzstudie ist, sind diese Endpunkte für den Zusatznutzen als patientenrelevant zu berücksichtigen. Zusätzlich zu diesen Vorteilen entsteht den Patienten unter einer Therapie mit Ramucirumab+BSC keine gesteigerte Belastung. Es kommt im Vergleich zu Placebo+BSC nicht nur zu keinem zusätzlichen Schaden, sondern Ramucirumab+BSC bewirkt insgesamt weniger einmal auftretende oder wiederkehrende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über die Zeit. Diese statistisch signifikante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens wird als ein Zusatznutzen mit einem geringen Ausmaß eingestuft, da sich dieser Vorteil in einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen niederschlägt.

In der Gesamtschau des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens (Tabelle 4-1) ergibt sich ein Hinweis auf einen positiven Zusatznutzen für Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC, dessen Ausmaß als **beträchtlich** eingestuft wird.

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

Zusatznutzen für Ramucirumab+BSC nach Endpunkten	**Zusatznutzen für Ramucirumab+BSC in der Gesamtschau**
Endpunkt: Gesamtüberleben Ausmaß des ZN: **Beträchtlicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Ausmaß des ZN: **Erheblicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Tumorbewertung: Krankheitskontrollrate Ausmaß des ZN: **Erheblicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Tumorbewertung: Dauer der Krankheitskontrolle Ausmaß des ZN: **Beträchtlicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zur symptomatischen Progression Ausmaß des ZN: **Beträchtlicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-PS Ausmaß des ZN: **Beträchtlicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: SUE Ausmaß des ZN: **Geringer Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Alle weiteren Endpunkte: kein Zusatznutzen ableitbar Für keinen Endpunkt wurde ein geringerer Nutzen abgeleitet.	**Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen**
BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ZN: Zusatznutzen	

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Der Anteil der weißen Patienten in der REGARD Studie lag bei 76% 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 Magenkarzinom. Die Angaben zum Inzidenzunterschied liegen in der Literatur zwischen 1,5- und 2-fach. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind in der Studienpopulation der REGARD Studie ebenfalls gut abgebildet (Männer ca. 70%, Frauen ca. 30%).

Das Magenkarzinom entsteht vor allem bei Menschen, die älter als 55 Jahre sind; das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose liegt mit 72 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch. In einer retrospektiven Datenerhebung und -analyse der Abrechnungsdaten der deutschen Betriebskrankenkassen (BKK) lag das mittlere Alter der mit einer Chemotherapie (Erstlinie) behandelten Patienten bei 68 Jahren. Es wird also nur ein Teil der Patienten mit einem neudiagnostizierten Magenkarzinom mit einer Chemotherapie behandelt werden, selbst wenn eine solche indiziert wäre. Mit einer Altersspanne von 24 bis 87 Jahren und einem mittleren Alter von 60 Jahren sind die in die REGARD Studie eingeschlossenen Patienten altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar (mehr als ein Drittel der Patienten in der REGARD Studie sind älter als 65 Jahre). Die Tatsache, dass in der REGARD 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 Zweitlinien-Therapie erfüllen, die in der Regel vergleichsweise gesundheitlich fitter, stabiler und häufig jünger sind als die Patienten, die keiner weiteren Therapie zugeführt werden. Auch die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, dass eine Zweitlinien-Therapie nur Patienten in gutem Allgemeinzustand angeboten werden soll. Dies ist vor dem Hintergrund der Erkrankung, deren Prognose und den vorliegenden Komorbiditäten zu sehen. Das mediane Alter der Patienten in der REGARD Studie liegt somit nahe des medianen Alters der Patienten, die in der deutschen Versorgungsrealität eine Zweitlinien-Therapie erhalten, da man auch in der Zweitlinie davon ausgehen kann, dass in der deutschen Versorgungsrealität der Patient im Schnitt jünger ist, als es epidemiologische Erhebungen zum Alter bei Erstdiagnose der Krankheit ohne Zusammenhang mit jeglicher Therapie annehmen lassen.

Die Einteilung der Patienten nach Tumorlokalisation und Stadium erfolgte in der REGARD Studie nach der in Deutschland anerkannten AEG (Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction)- und TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation. Sowohl die Vorbehandlung als auch die Klassifikation der Studienpopulation in der REGARD Studie entsprechen demzufolge dem deutschen Versorgungskontext.

Die Studienpopulation der REGARD Studie schloss Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 ein, wobei es sich um vorbehandelte Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung handelte, die zum Teil viele prognostisch ungünstige Faktoren aufwiesen: Bei 67% der Patienten wurde eine Progression der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten nach dem Beginn der Erstlinien-Therapie beobachtet und bei nahezu allen Patienten (98%) konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden. Die Betrachtung der Zeit bis zur

Krankheitsprogression und das Ausmaß einer 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 REGARD Studie durch die Darstellung der unerwünschten Ereignisse deutlich. Das mediane Überleben der Patienten unter Placebo+BSC-Behandlung betrug 3,8 Monate und war damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Überlebenszeiten für BSC in anderen Phase-III-Studien im Anwendungsgebiet. 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.

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ ist in der tumorgerichteten palliativen Therapie eine systemische platin- / fluoropyrimidinhaltige Kombinationstherapie indiziert (Erstlinie). In der REGARD Studie wurden Patienten mit Ramucirumab behandelt, die nach der empfohlenen platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie eine Krankheitsprogression erfahren hatten. Die in der REGARD Studie untersuchten Patienten repräsentieren somit eine typische klinische Studienpopulation in der Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, deren Erkrankung trotz einer leitliniengemäßen Chemotherapie in der Erstlinie weiter voranschreitet.

Die Studienpopulation der REGARD Studie weist zwar in den Punkten Alter, ethnische Zugehörigkeit und ECOG-PS geringfügige Abweichungen zu der aufgrund des Labels potentiell mit Ramucirumab behandelbaren Population auf; doch hier sei nochmals darauf hingewiesen, dass im Behandlungsalltag eine Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nur bei vergleichsweise fitten beziehungsweise jüngeren Patienten angezeigt ist und erfolgt. Damit entspricht die Studienpopulation der Patientenpopulation, die in Deutschland mit Ramucirumab behandelt wird. Weiterhin konnten bezüglich Alter keine Interaktionen für die Subgruppen der jüngeren (<65 Jahre) und älteren (≥65 Jahre) Patienten beobachtet werden. Ebenso lagen für die ethnische Zugehörigkeit (weiß, asiatisch, andere) und ECOG-PS (0 vs. ≥1) keine fazitrelevanten Interaktionen für die analysierten Endpunkte vor. Obwohl in der REGARD Studie nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 eingeschlossenen 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 der einzelnen Endpunkte sind ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar:

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 REGARD 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. Dies wird auch durch die Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens je nach Herkunft (weiß vs. asiatisch vs. andere) unterstützt, da für die

weiße Subgruppe ein HR von 0,784, entsprechend einer 22%igen Verbesserung des Gesamtüberlebens, festgestellt werden konnte.

Das progressionsfreie Überleben war in der REGARD Studie operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem früheren der beiden Ereignisse: Nachweis der objektiven Progression verblindet beurteilt durch den Prüfarzt nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.0) oder Tod aus jeglicher Ursache. 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 REGARD Studie das progressionsfreie Überleben 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.

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 unwirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. In der Praxis wird außerdem gemäß einer Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Die Kombination aus progressionsfreiem Überleben und aus in dieser Studie ebenfalls erhobenen Symptomen / Nebenwirkungen sowie Lebensqualität ergibt ein komplettes klinisches Bild, so dass die Ergebnisse des Endpunkts progressionsfreies Überleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

In der REGARD Studie wurden die Krankheitskontrolle und das Ansprechen verblindet durch den Prüfarzt nach RECIST Kriterien 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 damit für den Endpunkt Tumorbewertung relevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Des Weiteren wird in der S3-Leitlinie auch der EORTC QLQ-C30 als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten aufgeführt. Die Ergebnisse sind daher für den Endpunkt Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Im Zuge dieses Dossiers wurde, zusätzlich zur bildgebenden Erhebung der Progression für das progressionsfreie Überleben, die symptomatische Progression für die Bewertung von Ramucirumab in der Monotherapie herangezogen. Die klinische Symptomatik wird auch im Behandlungsalltag bei der ärztlichen Betreuung durch das gemeinsame Gespräch zwischen behandelndem Arzt und Patient sowie dessen Untersuchung festgestellt und beurteilt. Auch in der klinischen Praxis wird der behandelnde Arzt auf eine symptomatische Progression achten

und je nach Abwägung des Nutzens die Therapie fortführen oder nicht bzw. zusätzliche symptomlindernde Maßnahmen ergreifen. Somit sind die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Mit dem ECOG-PS werden grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt (körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit, Selbstversorgung), um den Allgemeinzustand des Patienten einzuschätzen. Durch die onkologisch tätigen Ärzte erfolgt die Einstufung des ECOG-PS prospektiv regelmäßig bei jeder Visite, da sich hieraus wichtige Entscheidungen in Bezug auf eine antineoplastische Therapie ableiten lassen, was sich auch darin ausdrückt, dass die S3-Leitlinie den Allgemeinzustand mehrfach als Kriterium für Therapieentscheidungen benennt. Somit sind die Ergebnisse des Endpunkte ECOG-PS therapierelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Nebenwirkungen sind insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Eine Erfassung von therapiebedingten Nebenwirkung findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung regelhaft statt. Die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die sich auch bezüglich der weißen / europäischen Patienten von der Studienpopulation nicht unterscheiden, sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Fazit:

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sämtlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Population der REGARD 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. Es ist daher von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab auch in der deutschen Zielpopulation auszugehen.

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 vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)-Rezeptor-2 (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 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 Tumorwachstum verlangsamt oder gestoppt [1-3].

Das Magenkarzinom und das Karzinom des gastroösophagealen Übergangs sind in frühen Stadien, wenn eine vollständige chirurgische Entfernung möglich ist, heilbar [4]. Im Weiteren wird generell jeweils der Begriff Magenkarzinom für beide Lokalisationen verwendet, außer es wird speziell auf eine einzelne Lokalisation hingewiesen. Trotz einer Resektion mit initial

kurativer Intention erleiden bis zu 70% der Patienten ein dann häufig inkurables Rezidiv [5]. Wenn ein Magenkarzinom lokal fortgeschritten oder metastasiert ist und nicht mehr komplett chirurgisch entfernt werden kann, ist nach internationalen Leitlinien und der deutschen S3-Leitlinie eine Chemotherapie der wesentliche Bestandteil der palliativen Therapiestrategie (sogenannte palliative Chemotherapie) [6-8]. Eine solche palliative, antineoplastische Therapie ist in diesem Stadium die einzige Alternative zu einer Therapie mit BSC. Primäre Ziele der palliativen Chemotherapie sind der Erhalt bzw. die Steigerung der Lebensqualität und die Verlängerung des Überlebens [6]. Eine Heilung des Tumors ist beim fortgeschrittenen Magenkarzinom mit einer Chemotherapie nicht möglich.

Derzeit existiert kein weltweit anerkannter Standard bezüglich des bevorzugten Chemotherapie-Regimes für fortgeschrittene Magenkarzinom-Patienten. Bei fast allen Patienten, die wegen eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms mit einer palliativen Chemotherapie behandelt werden, tritt im Verlauf der Behandlung eine Tumorprogression auf [6]. In den letzten zehn Jahren wurden verschiedene zielgerichtete Therapien, z. B. Trastuzumab [9], Lapatinib [10], Everolimus [11] und Bevacizumab [12] für die Behandlung des Magenkarzinoms untersucht. Bisher ist jedoch keine dieser Therapien, die wie Ramucirumab im Gegensatz zur unspezifisch wirkenden Chemotherapie eine zielgerichtete Tumortherapie ermöglichen, im palliativen Bereich für die Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms zugelassen. Lediglich Trastuzumab besitzt eine Zulassung zur Erstlinien-Therapie des metastasierten und hinsichtlich des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2) positiven Magenkarzinoms [13].

Für die Therapiesituation der Zweitlinie existiert kein weltweit akzeptierter Standard und für Deutschland keine explizit für diese Therapielinie zugelassene Therapiemöglichkeit, weder eine zielgerichtete Therapie noch ein Chemotherapeutikum [14].

Ramucirumab (Cyramza®) ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1) [15].

Ramucirumab wurde 2012 durch das COMP der Orphan Drug Status für die Behandlung des Magenkarzinoms zuerkannt [16]. Im Dezember 2014 erfolgte durch die EU-Kommission die Zulassung als Arzneimittel unter dem Handelsnamen Cyramza® zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) in der Indikation Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs [17]. Der Orphan Drug Status von Ramucirumab für die Therapie des Magenkarzinoms wurde auf Grundlage aktueller Prävalenzzahlen und eines gezeigten klinisch signifikanten Nutzens [18] am 11. November 2014 im Rahmen der Zulassung durch das COMP bestätigt [19]. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) [20].

Grundlage für die Bewertung der Monotherapie mit Ramucirumab waren Ergebnisse der REGARD Zulassungsstudie, einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie, in der Ramucirumab in Kombination mit BSC im Vergleich zu Placebo mit BSC beim fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs untersucht wurde [14].

Der Zusatznutzen von Ramucirumab wurde als Monotherapie sowie in Kombinationstherapie mit Paclitaxel durch den G-BA am 16. Juli 2015 bewertet. Gemäß dem Verfahren für ein Orphan Drug galt der Zusatznutzen in der Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms durch die Zulassung auf Grundlage der Zulassungsstudien als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab als Monotherapie wurde vom G-BA in der Beschlussfassung vom 16. Juli 2015 unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Erkrankung als gering eingestuft [21-22].

Obwohl die Indikation des Magenkarzinoms aufgrund der geringen Patientenzahlen nach wie vor als eine seltene Erkrankung gilt und Ramucirumab entsprechend als Orphan Drug in dieser Indikation eingesetzt wird ([19], siehe auch Modul 3B, Abschnitt 3.2), wurde aufgrund der Zulassung von Ramucirumab in weiteren onkologischen (nicht-orphan) Indikationen der offizielle Orphan Drug Status bei der European Medicines Agency (EMA) für Ramucirumab aufgehoben und Ramucirumab aus der Liste der Orphan Drugs gelöscht [23]. Damit ist für den G-BA der Status als Orphan Drug erloschen [24] und infolgedessen die Beschränkung der gesetzlich angeordneten Bindung der Nutzenbewertung für Orphan Drugs an die Zulassung nach § 35a SGB V entfallen. Die formale Grundlage für eine Bewertung von Ramucirumab als Orphan Drug in der Indikation Magenkrebs nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V ist nach Auffassung des G-BA somit nicht mehr gegeben. Daher wurde Lilly vom G-BA am 28. Januar 2016 aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Erhalt des Aufforderungsschreibens (Eingang bei Lilly 02. Februar 2016) für diese Indikation Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen [24].

Dieser Aufforderung kommt Lilly hiermit nach und legt für die Indikation Magenkarzinom erneut ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens entsprechend 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO vor.

Ungeachtet des rechtlichen Status bei der EMA [23] handelt es sich bei der Indikation Magenkarzinom weiterhin um ein seltenes Leiden (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.2) [19]. Lilly möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab als Monotherapie für die Indikation Magenkarzinom auf Grundlage der Zulassungsstudie gegenüber der Vergleichstherapie BSC als uneingeschränkt relevant erachtet wird. Für Patienten mit diesem seltenen Leiden besteht nach wie vor ein dringender Bedarf an zugelassenen Therapieoptionen in der Zweitlinie, die sowohl wirksam als auch verträglich sind.

Gemäß dem Beratungsgespräch beim G-BA vom 10. November 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-091) wird für Ramucirumab in der Monotherapie BSC als ZVT zur Behandlung des

fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erachtet [25] (siehe auch Modul 3B, Abschnitt 3.1).

Die Wahl der ZVT begründet sich darin, dass Patienten, für die eine Ramucirumab-Monotherapie laut Fachinformation in Frage kommt, Patienten sind, für die aus verschiedenen Gründen Paclitaxel nicht geeignet ist. Zudem ist davon auszugehen, dass die in den deutschen und internationalen Leitlinien genannten, nicht zugelassenen Wirkstoffe (Taxane, Irinotecan) [6-7] aufgrund der eingeschränkten Verträglichkeit speziell für diese laut Indikation nicht Paclitaxel fähigen Patienten nicht geeignet sind. Für Patienten, die eine Ramucirumab-Monotherapie erhalten, erachtet Lilly daher BSC in Übereinstimmung mit dem G-BA als die für diese Indikation zutreffende ZVT (siehe auch Modul 3B, Abschnitt 3.1).

Fragestellung:
Ziel des vorliegenden Modul 4B ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ramucirumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind, gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT BSC [25].

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

Die Bewertung erfolgt mittels 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 einer Ramucirumab-Monotherapie in Frage kommen: erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1) [15].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Monotherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab. Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung für Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht (KG) und sieht eine 2-wöchentliche intravenöse Gabe vor.

Vergleichstherapie

Gemäß Beschluss des G-BA vom 10. November 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-091) wird für Ramucirumab in der Monotherapie BSC als ZVT zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs angesehen [25].

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA [20,26] 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 Quantifizierung des Ausmaßes 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 wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sofern Evidenz dieser Güte gefunden wird, werden zur Bewertung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe von der Evaluierung ausgeschlossen.

Studiendauer

Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis) 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 fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	1	Patienten ohne Vorbehandlung, Erstlinien-Therapie Kinder und Jugendliche Andere Karzinome und Krebserkrankungen	1
Intervention	Ramucirumab 8 mg/kg KG intravenös als Monotherapie einmal alle zwei Wochen	2	Andere Intervention, andere Kombinationstherapien oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichs-therapie	BSC	3	Andere Interventionen	3
Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts werden berichtet	4	Keine Ergebnisse zu patienten-relevanten 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; BSC: Best Supportive Care; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; 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 Literaturrecherchen 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 (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 (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 (https://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 Rechercheschritte. 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 in den 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 Verzerrungspotentials. 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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotentials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotential als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotential 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 Verzerrungspotentials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotentials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete 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)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

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

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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, für die gegebene 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 Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, geografische Region, ethnische Zugehörigkeit, Gewichtsverlust während der

[2] 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.
[3] 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.

letzten drei Monate, Lokalisation des Primärtumors, ECOG-PS, messbare Erkrankung, histologischer Subtyp, Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, Lokalisation der Metastasen und Intervall des progressionsfreien Überlebens auf die vorhergehende Therapie.

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 berechenbar 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 Zusatznutzens von Ramucirumab erfolgt mittels der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Tumorbewertung
- Symptomatik
  - EORTC QLQ-C30, Symptomskalen
  - Zeit bis zur symptomatischen Progression
  - Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

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 [27]. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer

Erkrankung wie dem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Magenkarzinom 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 [28-30]. Bei Magenkrebs beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate je nach Quelle über alle Tumorstadien hinweg ca. 24% mit einer medianen Überlebenszeit der Patienten von etwa 24 Monaten [4,31]. Die Prognose für Patienten im fortgeschrittenen Stadium ist mit einem medianen Überleben von ca. einem Jahr vergleichsweise schlechter als bei zahlreichen anderen Krebsarten. Aufgrund dieser schlechten Gesamtprognose und des relativ kurzen Überlebens eines Patienten nach der Diagnose ist das Heranziehen der Gesamtüberlebensrate im Indikationsgebiet ein äußerst verlässlicher Parameter, um die Wirksamkeit von Ramucirumab 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 [28,32].

Für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens ist das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Lebensqualität, maßgeblich [26]. 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 [28,33]. 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 [34]. Die Zulassungsbehörden Food and Drug Administration (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 [28,30,35-36]. 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 [29]. Dem steht die Tatsache entgegen, dass die Wahrnehmung des Tumoransprechens bzw. das Ausbleiben der Krankheitsprogression unmittelbare körperliche und psychische Auswirkungen auf den Patienten haben, auch wenn keine

Lebensverlängerung mehr erreicht werden kann [32]. 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 [32,37]. Zudem zeigte sich bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen ein positiver Effekt einer verzögerten Progression auf die Lebensqualität der Patienten [38-39], einem Parameter, der als absolut patientenrelevant angesehen wird.

Um Therapieziele und relevante Aspekte im Rahmen einer palliativen Therapie aus Patientensicht zu untersuchen, führte Lilly eine Patientenpräferenzstudie durch. Die Studie schloss bundesweit 55 Patienten mit der Diagnose „metastasiertes Magenkarzinom / Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Stadium IV“ ein, die bereits eine Chemotherapie erhalten oder erhalten hatten. Die Befragung der Patienten wurde durch ausgebildete, professionelle Interviewer eines Auftragsforschungsinstituts unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Aus den Antworten der Patienten geht hervor, dass das Aufhalten der Krankheit bzw. eine Verzögerung der Progression aus persönlicher Sicht das am häufigsten genannte Therapieziel war. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung des progressionsfreien Überlebens für den Patienten und belegen die Patientenrelevanz dieses Endpunkts [40-43].

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 [33]. Die Bestimmung des progressionsfreien Überlebens basiert hier auf objektiven bildgebenden Kriterien (RECIST).

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 [30]. Die Erhebung der objektiven Ansprechrate durch eine objektive Bewertung nach RECIST Version 1.0, entspricht einem weit verbreiteten Standard in der Onkologie [36]. 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 [30,35]. Wie auch das progressionsfreie Überleben gilt die objektive Ansprechrate laut IQWiG als nicht direkt durch den Patienten erfahrbar und somit als Surrogatendpunkt [29]. Dennoch ist davon auszugehen, dass eine Verbesserung der objektiven Ansprechrate durch die Verkleinerung des Tumors auch die Symptomatik verringern kann [44-45]. Zudem gibt es in einigen onkologischen Indikationen Hinweise darauf, dass sich ein gutes Ansprechen positiv auf die Überlebenszeit auswirkt. Dies konnte jedoch für Magenkarzinom-Patienten bisher nicht gezeigt werden [46-47].

Zusätzlich zur objektiven Ansprechrate wird auch die Krankheitskontrollrate dargestellt. Die Krankheitskontrollrate entspricht dem Anteil von Patienten an der Gesamtpopulation mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung. 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 fortgeschrittenem Magenkarzinom im Gegensatz zur objektiven Ansprechrate ein geeigneter Faktor für die Prognose des Gesamtüberlebens zu sein [48].

Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation, in der keine Heilung zu erwarten ist, in der aber eine Verlängerung des Überlebens, die Linderung der Symptome und der Erhalt bzw. die Steigerung der Lebensqualität des Patienten Ziele der Therapie sind. Dies konnte vor allem in der von Lilly beauftragten Patientenpräferenzstudie eindrucksvoll bestätigt werden [40-43]. In diesem Stadium ist eine Stabilisierung der Erkrankung von großer Wichtigkeit 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 für die Nutzenbewertung von Ramucirumab bei Magenkarzinom herangezogen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen; Zeit bis zur symptomatischen Progression; Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS)

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 [49]. 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 Endpunkts erfolgt subjektiv, unbeeinflusst durch außen und durch Selbstzuordnung. Der Fragebogen ist in der Onkologie etabliert [49-52]. Er wurde bereits für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit einem Magenkarzinom herangezogen und hat eine hohe Validität und Verlässlichkeit [53-54]. Nebenwirkungen einer Therapie sowie Beschwerden durch die Erkrankung werden von den Patienten als unmittelbare Einschränkung der Lebensqualität erlebt [40-43]. Dabei ist in der Patientenpräferenzstudie auch deutlich geworden, dass die Patienten kaum in der Lage sind, zwischen therapiebedingten Nebenwirkungen und krankheitsbedingter Symptomatik zu differenzieren. Unabhängig davon verdeutlichen die Ergebnisse der Befragung die Relevanz der Symptomatik für den Patienten.

Für die einzelnen Skalen dieses Fragebogens wurden minimal important differences (MID) im Sinne einer klinischen Relevanzschwelle von zehn Punkten identifiziert [55-56]. 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.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens wird anhand der klinischen Relevanzschwelle von 10 Punkten für diesen patientenrelevanten Endpunkt abgeleitet. Da die MID jedoch nicht speziell für die Indikation Magenkarzinom evaluiert wurde, wird alternativ zur Bestimmung der MID die Vorgehensweise gemäß Revicki et al. 2008 herangezogen [57]. Hier wird postuliert, dass eine Herangehensweise zur Bestimmung der MID darin bestehen könnte, dass die MID als 50% der Standardabweichung der Ausgangswerte (Baseline Scores) angenommen werden kann.

Zur Erhebung der Zeit bis zur symptomatischen Progression wird die symptomatische Verschlechterung oder der Tod als Ereignisse gewertet, jedoch nicht z. B. die radiologische Progression wie es bei der Auswertung des progressionsfreien Überlebens der Fall ist. Daher setzt sich dieser Endpunkt aus zwei unmittelbar patientenrelevanten Ereignissen zusammen (Tod und Verschlechterung der Symptomatik). Die Hinauszögerung von Symptomen und / oder das Hinausschieben von Folgebehandlungen mit möglichen weiteren Nebenwirkungen verdeutlichen den unmittelbaren Nutzen, den eine Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression für den Patienten haben kann [32,37]. Zudem zeigte sich bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen ein positiver Effekt einer verzögerten Progression auf die Lebensqualität der Patienten [38-39]. In der vorliegenden Therapiesituation stellt die Verlängerung des Überlebens und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität ein Therapieziel der palliativen Behandlung dar. Wie durch eine Studie zu den Patientenpräferenzen bestätigt wird [40-43], ist die Berechnung der Zeit bis zu einer symptomatischen Progression auch für die Patienten selbst relevant. Die Patienten präferieren ein verlängertes Überleben nur dann, wenn es mit guter Lebensqualität und geringer Symptomatik verbunden ist.

Die klinische Symptomatik wird bei jeder Visite entsprechend dem Studienprotokoll durch das gemeinsame Gespräch zwischen behandelndem Arzt und Patient sowie dessen Untersuchung festgestellt und beurteilt. Wenn der Prüfarzt der Meinung ist, dass aufgrund der zunehmenden Symptomatik eine Weiterführung der Therapie nicht mehr sinnvoll erscheint, dann kann davon ausgegangen werden, dass die vorliegende Symptomatik für den Patienten stark belastend und somit direkt patientenrelevant ist. Des Weiteren fällt die Darstellung der

Zeit bis zur symptomatischen Progression in den Bereich „Symptomatik der Erkrankung“ und wird vom IQWiG in der Onkologie als patientenrelevant erachtet [29]. Folglich ist mit dieser Darstellung die Patientenrelevanz des Endpunkts gegeben. Die klinische Symptomatik kann daher als patientenrelevanter Endpunkt zur Morbidität herangezogen werden.

Der ECOG-PS beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und somit die Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Es handelt sich beim ECOG-PS um ein etabliertes, generisches Messinstrument (Fremdbeurteilung) zur Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit von Krebspatienten in sechs Kategorien. Auf Basis dieses Wertes kann die Krankheitskontrolle bzw. -progression eingeschätzt werden und inwieweit die Erkrankung bzw. auch die Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinflusst. Dadurch kann die geeignete Behandlung festgelegt oder modifiziert sowie eine Prognose ermittelt werden. Der ECOG-PS wird durch den behandelnden Arzt auf einer Skala von 0 bis 5 gemessen, die wie folgt eingestuft wird [58].

- 0: normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
- 1: Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich, wie zum Beispiel leichte Hausarbeit oder Büroarbeit
- 2: gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
- 3: nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
- 4: völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
- 5: Tod

Aufgrund des direkten Bezuges zu den Grundbedürfnissen eines selbstbestimmten Lebens ist jegliche Verschlechterung des ECOG-PS von unmittelbarer Patientenrelevanz. Eine Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥2 (Patienten sind ab dieser Stufe nicht mehr arbeitsfähig) bedeutet einen ersten gravierenden Einschnitt in den Alltag des Patienten. Bei einem ECOG-PS ≥3 ist der Patient bereits großteils oder vollständig ans Bett gebunden, was für den Patienten eine weitere massive Einschränkung in seinem alltäglichen Leben bedeutet. Laut Literatur erfolgt eine verlässliche Einordnung des Patienten durch einen Onkologen in die beiden Gruppen ECOG-PS 0-2 bzw. ECOG-PS 3-4 (Wahrscheinlichkeit von 0,92 bzw. 0,82) [59], die Einordnung der körperlichen Funktionsfähigkeit eines Patienten in eine Kategorie ECOG PS ≥3 kann daher zuverlässig durch Fremdbeurteilung (Arzt) getroffen werden. Eine Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥3 wird als besonders patientenrelevant und valide erachtet. Des Weiteren konnte in einer Analyse von 1.655 Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung – darunter 27% Patienten mit gastrointestinaler Erkrankung – gezeigt werden, dass der ECOG-PS prognostisch für die Überlebenszeit sein kann. Dabei entspricht ein ECOG-PS 4 einer medianen Überlebenszeit von ungefähr 25 Tagen, welche sich für jede bessere Stufe des ECOG-PS um das Zweifache erhöht (z. B. ein ECOG-PS 3 entspricht einem medianen Überleben von etwa 50 Tagen) [60].

Darüber hinaus sei in diesem Zusammenhang auf folgende Punkte hingewiesen: Der G-BA erkennt eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des ärztlich festgestellten ECOG-PS als eine grundsätzliche Möglichkeit zur Operationalisierung der Morbidität an. Gleichermaßen werden Zeitanalysen der Symptomatik anhand des EORCT-QLQ-C30-Fragebogens als Ausdruck von patientenberichteten Ergebnissen anerkannt [61].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

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 [62]. Nach Leitlinien-Empfehlung sollte die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs in der Praxis wiederholt erfragt werden. Hier ist unter anderem auch der EORTC QLQ-C30 als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten aufgeführt [6]. Die Verträglichkeit einer Medikation sowie der Erhalt der Fähigkeit zur Selbstversorgung sind aus Patientensicht sehr wichtige Aspekte einer Therapie. Daten aus der Patientenpräferenzstudie belegen den hohen Stellenwert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Patienten. Der Stellenwert einer guten Lebensqualität hat hierbei eine höhere Wertigkeit als ein längeres Überleben: Aus Patientensicht wird ein Überleben mit guter Lebensqualität höher gewertet als ein längeres Überleben an sich [40-43].

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“, [29]).

Die Bewertung des Zusatznutzens wird anhand der klinischen Relevanzschwelle von 10 Punkten für diesen patientenrelevanten Endpunkt abgeleitet (siehe EORTC QLQ-C30 bei Symptomatik).

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils obligat. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (GCP, ICH E6) erstellt [63]. 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 (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 [63]. 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 [28]. Die Erhebung dieses Endpunktes ist konzeptionell auf ein möglichst vollständiges Erfassen des Sicherheitsprofiles ausgelegt. Somit beschreiben die Daten des Endpunkts 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 [64].

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 Effekten[4] 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 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 verwendet[5] 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 Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *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.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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 (Ramucirumab-Monotherapie) 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.

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 den Gewichtsverlust in den vorhergehenden drei Monaten, die Lokalisation des Primärtumors und die Region. Für die primäre Analyse wurde, wie im Analyseplan vorgesehen, die Stratifizierung gemäß Dokumentation im interaktiven Voice-Response-System (IVRS) herangezogen.

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

- unstratifiziert
- Stratifizierung gemäß Dokumentation im elektronischen Case Report Form (eCRF)
- 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 Analyse sowohl stratifiziert als auch unstratifiziert wiederholt. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben werden analog zum Gesamtüberleben unstratifizierte Sensitivitätsanalysen sowie Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Patientenpopulation durchgeführt. Zudem werden Variationen hinsichtlich der Definitionen von Progression und Zensierung untersucht (Details siehe Tabelle 4-18).

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. Zudem wird die mean cumulative function betrachtet, mittels derer auch einmal auftretende oder wiederkehrende Ereignisse über die Zeit dargestellt werden können.

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 potentieller 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.

Ein p-Wert <0,2 in einem Interaktionstest liefert 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) [64]. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ vs. 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. Alle im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppen werden berichtet:

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geografische Region: Region 1 (NA: Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland) vs. Region 2 (LA: Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon) vs. Region 3 (Asien)[7]
- ECOG-PS (0 vs. ≥1)
- Messbare Erkrankung (ja vs. nein)
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. asiatisch vs. sonstige)

[7] Stratifizierungsparameter

- Vorhergehende Erstlinien- oder adjuvante Therapie (Erstlinien-Therapie vs. ausschließlich (neo-)adjuvante Therapie
- Art der Erstlinien-Therapie (zweifach vs. dreifach)
- Histologischer Subtyp (diffus vs. intestinal vs. nicht beurteilt/nicht verfügbar/fehlend)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (0-2 vs. ≥3)
- Peritonealmetastasen (ja vs. nein)
- Intervall des progressionsfreien Überlebens nach der vorhergehenden Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate)
- Gewichtsverlust in den vorhergehenden drei Monaten (≥10% vs. <10%)[7]
- Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang)[7]

Die Randomisierung in der Studie erfolgte stratifiziert nach Gewichtsverlust in den vorhergehenden drei Monaten, geografischer Region und Lokalisation des Primärtumors. Dabei wurde, wie im Analyseplan vorgesehen, einerseits die Stratifizierung gemäß Dokumentation im IVRS und als Sensitivitätsanalyse die Stratifizierung gemäß Dokumentation im eCRF berücksichtigt.

Im Studienprotokoll wurden zudem Analysen nach der Ethnizität (hispanisch / Latino vs. nicht-hispanisch / nicht Latino) spezifiziert. Da diese Subgruppenanalyse keine Relevanz für die Versorgung in Deutschland besitzt, wird auf eine Darstellung im Dossier verzichtet.

Die Indikation Monotherapie für erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind, beschreibt bereits eine Population in fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Daher ist eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere bzw. –stadium nicht sinnvoll.

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 4-51). 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 Interaktionen (Hinweis oder Beleg), werden die Ergebnisse separat für jede Subgruppe berichtet. Die Darstellung dazu erfolgt analog zu den Endpunktergebnissen.

[7] Stratifizierungsparameter

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 sehr 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 post-hoc–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 möglich[8]. 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“[9], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[10] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[11], 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 ist[12].

[8] *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.*
[9] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[10] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[11] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[12] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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 untersuchen[13].

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.*
- *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.*

Es liegt eine direkt vergleichende Studie zur Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet (Ramucirumab-Monotherapie) vor, weshalb kein indirekter Vergleich durchgeführt wird. Daher wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

[13] *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.*

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	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
REGARD (I4T-IE-JVBD)	ja	ja	abgeschlossen	2-wöchiger Zyklus bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis andere Aus-schlusskriterien zutrafen	Ramucirumab + BSC Placebo + BSC
RAINBOW (I4T-IE-JVBE)	ja	ja	abgeschlossen	Ein Behandlungszyklus umfasste 28 Tage. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Ramucirumab + Paclitaxel Placebo + Paclitaxel
I4T-MC-JVBT	nein	ja	abgeschlossen	Ein Behandlungszyklus umfasste zwei Wochen. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheits-progression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Ramucirumab + mFOLFOX6 Chemotherapie Placebo + mFOLFOX6 Chemotherapie
RAINFALL (I4T-MC-JVCU)	nein	ja	laufend	Ein Behandlungszyklus umfasste 21 Tage. Die Behandlung (Ramucirumab, Capecitabin*, bis zu 6 Zyklen Cisplatin) erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Ramucirumab + Cisplatin + Capecitabin* Placebo + Cisplatin + Capecitabin*

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
I4T-JE-JVCW	nein	ja	laufend	Teil A: Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheits-progression, inakzeptabler Toxizität, oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen; Patienten wurden dann in Teil B überführt Teil B: Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheits-progression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Teil A: Ramucirumab + S-1 + Oxaliplatin Teil B: Ramucirumab + Paclitaxel Teil A: Placebo + S-1 + Oxaliplatin Teil B: Ramucirumab + Paclitaxel
I4T-MC-JVCZ	nein	ja	laufend	Ein Behandlungszyklus umfasste 28 Tage.	Ramucirumab + Paclitaxel (Standard-Dosierung) Ramucirumab + Paclitaxel (alternative Dosierung)

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
I4T-MC-JVDB	nein	ja	laufend	Bis ein Aus-schlusskriterium zutraf	Ramucirumab (Standard-Dosierung, Tag 1 und Tag 15 eines 28-tägigen Zyklus) Ramucirumab (alternative Dosierung 1, Tag 1 und Tag 15 eines 28-tägigen Zyklus) Ramucirumab (alternative Dosierung 2, Tag 1, 8, 15 und Tag 22 eines 28-tägigen Zyklus) Ramucirumab (alternative Dosierung 3, Tag 1 und Tag 8 eines 21-tägigen Zyklus)

BSC : Best Supportive Care; mFOLFOX6: modified 5-Fluorouracil / Folinsäure (Leucovorin) / Oxaliplatin (modifiziert); S-1: Teysuno®

*Patienten, die kein Capecitabin einnehmen können, bekommen Fluorouracil

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 22. Februar 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**
RAINBOW (I4T-IE-JVBE)	Kombinationstherapie mit Paclitaxel.
I4T-MC-JVBT	Es handelt sich hierbei um eine Phase-II-Studie in der Erstlinien-Therapie des Magenkarzinoms, bei der Ramucirumab in der Kombination nicht zulassungskonform gegeben wird.
RAINFALL (I4T-MC-JVCU)	Es handelt sich hierbei um eine Phase-III-Studie in der Erstlinien-Therapie des Magenkarzinoms, bei der Ramucirumab in der Kombination nicht zulassungskonform gegeben wird.
I4T-JE-JVCW	Kombinationstherapie mit Paclitaxel.
I4T-MC-JVCZ	Kombinationstherapie mit Paclitaxel.
I4T-MC-JVDB	Kein Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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.

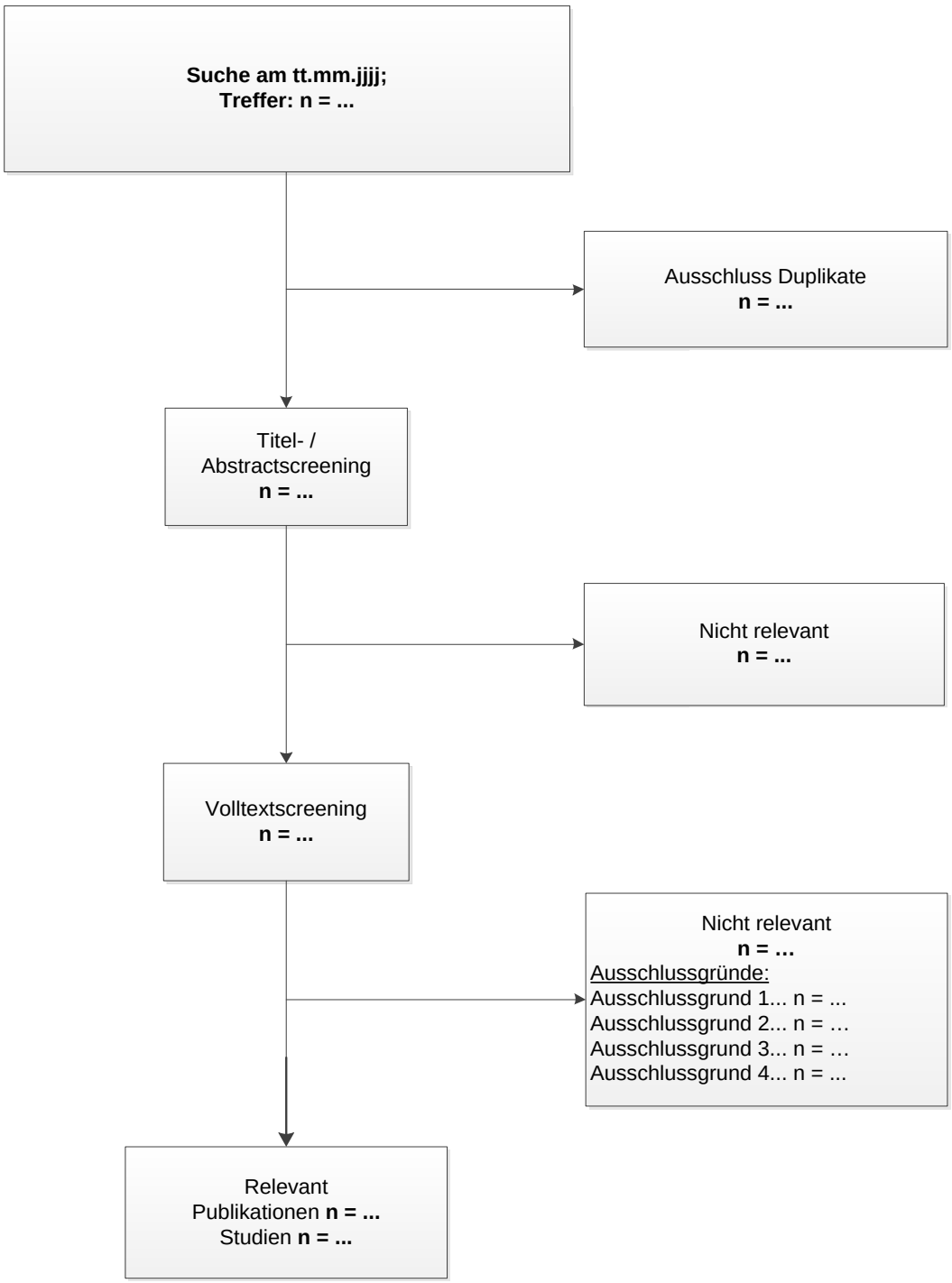

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

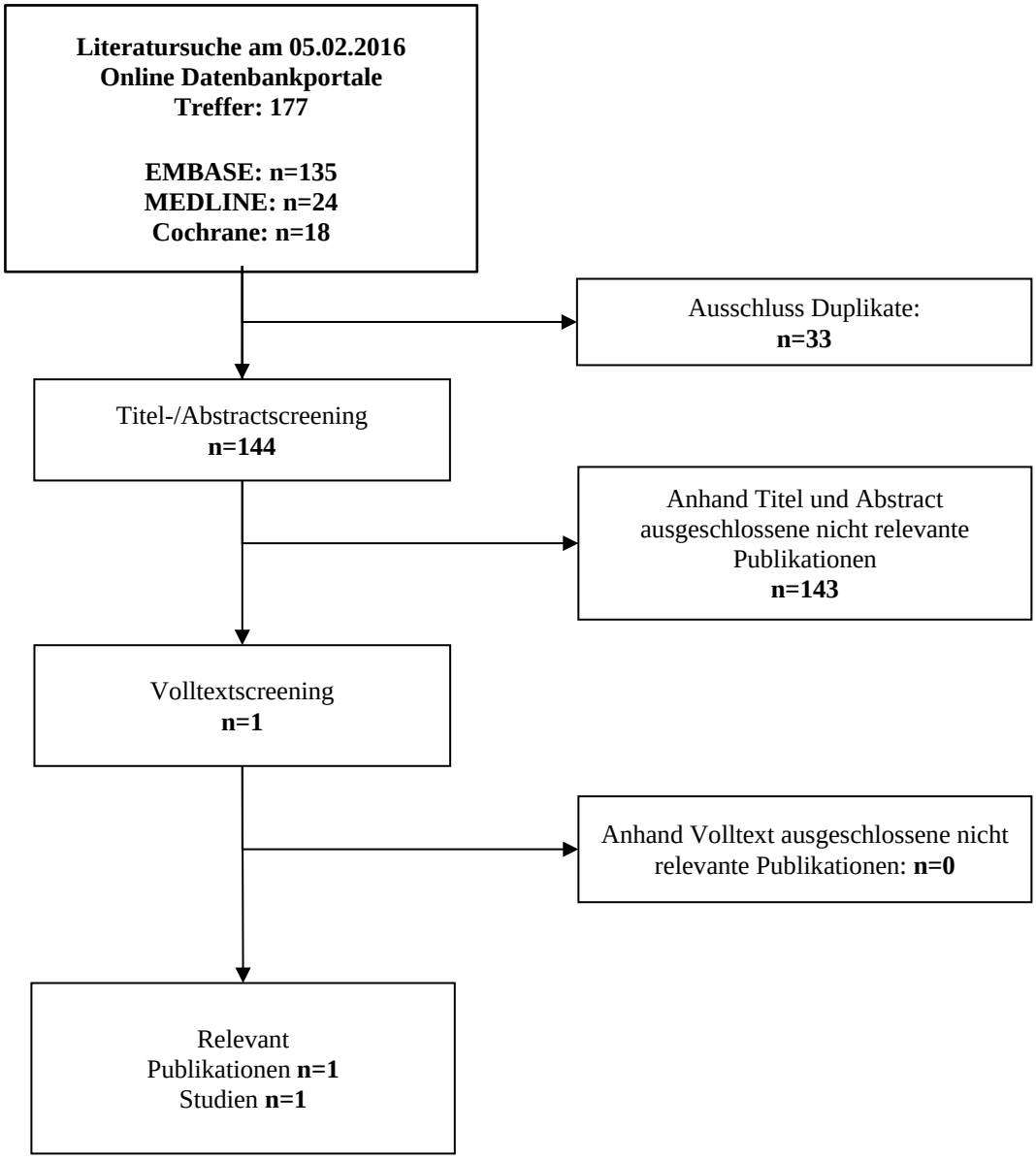

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab

Am 05. Februar 2016 wurde eine umfassende bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 144 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab als Monotherapie identifizierte eine relevante Publikation, in der die Daten der REGARD Studie präsentiert werden. Bei der Publikation handelt es sich um Fuchs et al. [14].

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)**
REGARD (I4T-IE-JVBD)	clinicaltrials.gov [NCT00917384] [65] EU-CTR [Eudra-CT Nummer 2008-005964-15] [66] ICTRP [NCT00917384] [67]	ja	ja	abgeschlossen
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder –ergebnisse.				

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 05. Februar 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						
-						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
REGARD (I4T-IE-JVBD)	ja	ja	nein	ja [27]	ja [65-67]	ja [14]

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder –ergebnisse.

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 REGARD 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**
REGARD (I4T-IE-JVBD)	RCT, doppelblind, parallel, kein cross-over	Erwachsene mit metastasiertem oder lokal fort-geschrittenem inoperablem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bestätigte Progression durch bildgebende Verfahren während oder nach vorher-gegangener Kombinations-chemotherapie	Ramucirumab+BSC (n=238) Placebo+BSC (n=117)	Behandlung: Die Behandlung erfolgte in 2-wöchigen Zyklen bis zur Krankheits-progression, Entwick-lung einer inakzeptablen Toxizität, fehlender Compliance, Rück-nahme der Einwilligungserklärung oder Verschlechterung im ECOG-PS um ≥2 Punkte Nachbeobachtung: alle 2 Monate auf Überlebensstatus bis die benötigten 268 Ereignisse dokumentiert waren	International, multizentrisch in 119 Zentren (Ägypten, Argentinien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Brasilien, Chile, Guatemala, Indien, Indonesien, Italien, Jordanien, Kanada, Kolumbien, Korea, Kroatien, Libanon, Malta, Mexiko, Neuseeland, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Saudi-Arabien, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich) 10/2009 – 07/2012	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Lebensqualität, Sicherheit

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
REGARD (I4T-IE-JVBD)	Ramucirumab 8 mg/kg intravenös über etwa 60 Minuten + BSC	Äquivalente Menge Placebo intravenös über etwa 60 Minuten + BSC	Vortherapie mit Medikamenten mit Histamin-H1-Antagonisten (z. B. Diphenhydraminhydrochlorid 50 mg) wurde empfohlen und bei einer infusionsbezogenen Reaktion vom Grad 1 oder 2 verlangt. Beide Behandlungsgruppen erhielten BSC nach Ermessen des Prüfarztes.
BSC: Best Supportive Care			

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

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=238**	**Placebo+BSC N=117**
Alter in Jahren Median (Spannweite)	60,0 (30-86)	60,0 (24-87)
Geschlecht Frauen/Männer, n (%)	69 (29,0)/169 (71,0)	38 (32,5)/79 (67,5)
ECOG-PS, n (%) 0 1 2[a]	 67 (28,2) 171 (71,8) 0 (0,0)	 31 (26,5) 85 (72,6) 1 (0,9)[a]
ethnische Zugehörigkeit, n (%) weiß asiatisch schwarz andere	 181 (76,1) 39 (16,4) 4 (1,7) 14 (5,9)	 91 (77,8) 17 (14,5) 2 (1,7) 7 (6,0)
Gewichtsverlust[b,c], n (%) ≥10% <10%	 41 (17,2) 197 (82,8)	 20 (17,1) 97 (82,9)
Lokalisation des Primärtumors[c], n (%) Magen gastroösophagealer Übergang	 178 (74,8) 60 (25,2)	 87 (74,4) 30 (25,6)
geografische Region[c], n (%) Region 1 (NA)[d] Region 2 (LA)[d] Region 3 (Asien)[d]	 165 (69,3) 55 (23,1) 18 (7,6)	 80 (68,4) 29 (24,8) 8 (6,8)
messbare Erkrankung[e], n (%) ja nein	 218 (91,6) 20 (8,4)	 106 (90,6) 11 (9,4)
histologischer Subtyp, n (%) intestinal diffus unbestimmt, nicht verfügbar	 52 (21,8) 96 (40,3) 90 (37,8)	 35 (29,9) 44 (37,6) 38 (32,5)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe 0 1 2 3	 4 (1,7) 72 (30,3) 87 (36,6) 75 (31,5)	 2 (1,7) 24 (20,5) 45 (38,5) 46 (39,3)
Lokalisation der Metastasen Peritoneum Leber	 64 (26,9) 104 (43,7)	 45 (38,5) 56 (47,9)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=238**	**Placebo+BSC N=117**
PFS-Intervall auf vorhergehende Therapie		
<6 Monate	154 (64,7)	83 (70,9)
≥6 Monate	81 (34,0)	34 (29,1)
fehlender Wert	3 (1,3)	0 (0,0)

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n: Anzahl Patienten mit […]; N: Gesamtzahl der Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

a: Patient wurde trotz Protokollverletzung eingeschlossen (Einschlusskriterium 9 nicht erfüllt)

b: während der letzten drei Monate

c: Stratifizierungsparameter

d: Region 1 (NA): Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland
Region 2 (LA): Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon
Region 3 (Asien): Asien

e: mit RECIST Version 1.0

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

Ramucirumab ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1) [15].

Die zulassungsbegründende REGARD Studie ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die eine Krankheitsprogression innerhalb von vier Monaten nach der letzten Chemotherapie-Dosis der Erstlinie oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Behandlung hatten. Die Behandlung erfolgte in 2-wöchigen Zyklen intravenös über etwa 60 Minuten. Zusätzlich zu Ramucirumab oder dem passenden Placebo wurden die Patienten individuell mit BSC nach Ermessen des betreuenden Arztes behandelt. Die Studie stellt damit für Patienten, für die speziell Paclitaxel oder eine primär antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, einen Vergleich zu BSC – der vom G-BA vorgegebenen ZVT – dar [25].

Gemäß Studienprotokoll war für Patienten beider Behandlungsarme jederzeit eine palliative und supportive Therapie möglich, die sich nach den jeweils gültigen Regeln der BSC richten sollte. Diese umfasste Antiemetika, Analgetika, Appetitanreger, Bluttransfusionen, Laxanzien und Antidepressiva, war aber nicht allein auf solche Behandlungen beschränkt. Ausgenommen war der Einsatz weiterer Chemotherapeutika, onkologischer Biologicals oder anderer antineoplastisch wirksamer Substanzen, z. B. Tyrosinkinaseinhibitoren. Ebenso ausgeschlossen waren die Teilnahme an einer anderen Studie sowie der Gebrauch von sich in der Entwicklung befindenden Medikamenten. Eine Strahlentherapie mit kurativer oder palliativer Zielsetzung war während der Studie nicht erlaubt und führte zum Ende der Behandlung im Rahmen der Studie. Diese Einschränkung der BSC innerhalb der Zulassungsstudie ist im Hinblick auf die interne Validität des Therapievergleichs zu rechtfertigen und für beide Therapiearme gleich. Insgesamt werden die verbleibenden therapeutischen Möglichkeiten als hinreichend umfangreich und an die Bedürfnisse des Patienten anpassbar angesehen, um als BSC zu gelten.

Es wurden 238 Patienten in den Ramucirumab+BSC-Arm und 117 Patienten in den Placebo+BSC-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Gewichtsverlust (≥10% in den vorhergehenden drei Monaten vs. <10%), geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland vs. Süd- und Zentralamerika, Indien, Ägypten, Südafrika, Libanon, Jordanien und Saudi-Arabien vs. Asien) und Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang).

Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika vergleichbar. Das mediane Alter lag in beiden Gruppen bei 60 Jahren und der Anteil an Frauen für Ramucirumab bzw. Placebo bei 29% bzw. 33%. Knapp 30% der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten bei Studieneinschluss einen ECOG-PS von 0 und etwa 70% hatten einen ECOG-PS von 1. Über drei Viertel der Studienteilnehmer waren Weiße und etwa beim gleichen Anteil lag der Primärtumor im Magen.

Wie bereits auch der G-BA in seiner Bewertung von Ramucirumab als Orphan Drug in der vorliegenden Indikation bemerkt hat [61], entspricht die Studienpopulation weitgehend der Zulassungspopulation und kann somit vollständig für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Ramucirumab herangezogenen REGARD Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns grundsätzlich durch die vergleichbaren Patientenpopulationen (76% weiße Patienten) gegeben. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ ist in der tumorgerichteten palliativen Therapie eine systemische platin- / fluoropyrimidinhaltige Kombinationstherapie indiziert (Erstlinie). Bei fast allen Patienten, die wegen eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms mit einer palliativen Chemotherapie behandelt werden, tritt im Verlauf der Behandlung eine Tumorprogression auf

[6]. In diesem Fall sollte nach den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden, die sich nach der jeweiligen Vortherapie richten soll [6]. Die Leitlinien der europäischen Krebsgesellschaft (European Society for Medical Oncology [ESMO] – European Society of Surgical Oncology [ESSO] – European Society for Radiotherapy & Oncology [ESTRO]) empfehlen bei adäquatem Performance Status eine Zweitlinien-Therapie mit Irinotecan, Docetaxel oder Paclitaxel [8]. In der REGARD Studie wurden Patienten mit Ramucirumab behandelt, die nach der empfohlenen platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie als Erstlinie eine Krankheitsprogression erfahren haben. Die Zulassung von Ramucirumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie besteht nur für solche Patienten, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind [15]. Daher wird im vorliegenden Dossier die Übertragbarkeit der Studienpopulation der REGARD Zulassungsstudie auf den deutschen Versorgungskontext angenommen.

Die in der REGARD Studie untersuchten Patienten repräsentieren somit eine typische klinische Patientenpopulation in der Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, deren Erkrankung trotz einer wie in der deutschen S3-Leitlinie empfohlenen Erstlinien-Chemotherapie weiter voranschreitet. Des Weiteren erfolgte die Einteilung der Patienten nach Tumorlokalisation und Stadium nach der in Deutschland anerkannten AEG- und TNM-Klassifikation [6]. Sowohl die Vorbehandlung als auch die Klassifikation der Studienpopulation in der REGARD Studie entsprechen demzufolge dem deutschen Versorgungskontext und erlauben eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse. Der Anteil der weißen Patienten in der REGARD Studie lag bei 76% 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 Magenkarzinom. Die Angaben hierzu bewegen sich zwischen einer um den Faktor 1,5 erhöhten [68-69] und einer ca. doppelt so hohen Inzidenzrate [6,70]. Diese geschlechtsspezifisch unterschiedliche Inzidenz ist ebenfalls in der Studienpopulation der REGARD Studie abgebildet (Männer ca. 70%, Frauen ca. 30%). Ein Magenkarzinom entsteht vor allem bei Menschen, die älter als 55 Jahre sind; das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose liegt mit 72 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch [69]. In einer retrospektiven Datenerhebung und –analyse der Abrechnungsdaten der deutschen BKK lag das mittlere Alter der mit einer Chemotherapie (Erstlinie) behandelten Patienten bei 68 Jahren [71-72]. Es wird also nur ein Teil der Patienten mit einem neudiagnostizierten Magenkarzinom mit einer Chemotherapie behandelt werden, selbst wenn eine solche indiziert wäre. Dies ist vor dem Hintergrund der Erkrankung, deren Prognose und den vorliegenden Komorbiditäten zu sehen.

Es entspricht dem allgemeinen Wissen, dass es mit steigendem Alter im Mittel zu einer Zunahme von Komorbiditäten kommt. Gleichzeitig nehmen die funktionellen Reserven ab und der Allgemeinzustand verschlechtert sich. Deswegen erhalten viele ältere Patienten keine palliativen Chemotherapien. Dies ist vor dem Hintergrund einer derart aggressiven

Erkrankung wie einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom zu erklären. Hieraus folgt, dass in der deutschen Versorgungsrealität das reale mittlere Alter, bei welchem eine palliative Chemotherapie begonnen wird, um Jahre unter dem oben zitierten mittleren Alter aller Patienten bei Erstdiagnose des Magenkarzinoms liegt. Wenn weiterhin betrachtet wird, welche Toxizitäten durch die aktuell off-label zum Einsatz kommenden Zweitlinien-Therapien (Docetaxel, Irinotecan, FOLFIRI [Irinotecan, Leucovorin und 5-Fluorouracil]) hervorgerufen werden können, dann ist anzunehmen, dass das reale Alter der Population mit einem metastasierten Magenkarzinom, bei welchem eine Zweitlinien-Therapie begonnen wird, im Mittel noch einmal um Jahre darunter liegen dürfte. Dies wird auch unterstützt durch die Tatsache, dass in der Realität nur ein Anteil deutlich unter 50% aller Patienten eine Zweitlinien-Therapie erhält, wobei anzunehmen ist, dass diese Patienten tendenziell jünger und in besserem Allgemeinzustand sind.

Ein weiterer Hinweis auf das tatsächliche Alter bei Beginn einer Zweitlinien-Therapie bei Patienten mit einem metastasierten Magenkarzinom kann ebenfalls der BKK-Studie entnommen werden. In dieser Studie findet sich (dortige Tabelle 5.5.2) für die jeweils mit einer Chemotherapie in der Erstlinie palliativ behandelten Patienten der Subkohorten 2a und 2b ein mittleres Alter von 68,0 Jahren respektive 67,9 Jahren. Wenn die Subkohorten 3a und 3b – nur die Patienten, die mit einem Platinderivat und einem Fluoropyrimidin behandelt wurden – betrachtet werden, dann findet sich ein mittleres Alter von 66,1 Jahren respektive 66,3 Jahren [72].

Mit einer Altersspanne von 24 bis 87 Jahren und einem mittleren Alter von 60 Jahren sind die in die REGARD Studie eingeschlossenen Patienten altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar (mehr als ein Drittel der Patienten in der REGARD Studie sind älter als 65 Jahre). Die Tatsache, dass in der REGARD 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 Zweitlinien-Therapie erfüllen, die in der Regel vergleichsweise gesundheitlich fitter, stabiler und häufig jünger sind als die Patienten, die keiner weiteren Therapie zugeführt werden. Auch die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, dass eine Zweitlinien-Therapie nur Patienten in gutem Allgemeinzustand angeboten werden soll [6]. Es ist zu festzuhalten, dass das mediane Alter der Patienten in der REGARD Studie nahe des medianen Alters der Patienten liegen dürfte, die in der deutschen Versorgungsrealität eine Zweitlinien-Therapie erhalten, wie auch durch die Daten der zuvor erwähnten epidemiologischen Studie nahegelegt wird.

Obwohl die Studienpopulation der REGARD 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 aufwiesen: Bei 67% der Patienten wurde eine Progression der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten nach dem Beginn der Erstlinien-Therapie beobachtet und bei nahezu allen Patienten (98%) konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden. Die Betrachtung der Zeit bis zur Krankheitsprogression und das Ausmaß einer Metastasierung

können jeweils als prognostische Faktoren herangezogen werden [73-74] und zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population um Patienten mit schlechter Prognose handelte.

Zudem wird die hohe Morbidität der Patienten der REGARD Studie durch die Darstellung der unerwünschten Ereignisse deutlich. Das mediane Überleben der Patienten unter Placebo+BSC-Behandlung betrug 3,8 Monate und war damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Überlebenszeiten für BSC in anderen Phase-III-Studien [75-76]. 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 Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
REGARD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die REGARD Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt erzeugt. Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte mit Hilfe eines IVRS bzw. eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Gewichtsverlust (≥10% in den vorhergehenden drei Monaten vs. <10%), geografischer Region (Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland vs. Süd- und Zentralamerika, Indien, Ägypten, Südafrika, Libanon, Jordanien und Saudi-Arabien vs. Asien) und Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang). Ramucirumab wurde alle zwei Wochen intravenös über etwa 60 Minuten verabreicht. Es

wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet, wodurch sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet waren. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotential für die REGARD 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	Gesamt-überleben	PFS	Tumorbewertung	Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)	Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression)
REGARD	ja	ja	ja	ja	ja
PFS: progressionsfreies Überleben					

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

Studie	Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)	UE
REGARD	ja	ja	ja
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; UE: unerwünschtes Ereignis			

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 Verzerrungspotential und die Ergebnisse jedes Endpunkts in einem separaten Abschnitt untersucht. Alle hier präsentierten Daten sind dem Studienbericht [27] oder dem Zusatzdokument mit weiteren Analysen [77] entnommen.

4.3.1.3.1.1 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
REGARD	Das Gesamtüberleben war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben war oder Lost-to-follow-up, 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
REGARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in der REGARD 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 den Gewichtsverlust in den vorhergehenden drei Monaten, die Lokalisation des Primärtumors und die Region. Als Effektschätzer wurde sowohl das unadjustierte als auch das adjustierte HR aus dem Cox-Proportional-Hazard-Model dargestellt. Adjustiert wurden die HR ebenfalls nach den Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung. Dabei wurde, wie im Analyseplan vorgesehen, einerseits die Stratifizierung gemäß Dokumentation im IVRS-System und als Sensitivitätsanalyse die Stratifizierung gemäß Dokumentation im eCRF berücksichtigt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das

Verzerrungspotential beeinflussende, Faktoren. Da der Endpunkt Gesamtüberleben anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wird, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Das Verzerrungspotential 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 zum Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC**		**Placebo+BSC**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)**
	n/N	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Primäre Analyse (stratifiziert[a])	179/ 238	5,2 [4,4;5,7]	99/ 117	3,8 [2,8;4,7]	0,776 [0,603;0,998] 0,0473
Sensitivitätsanalysen – präspezifiziert					
Unstratifiziert	179/ 238	5,2 [4,4;5,7]	99/ 117	3,8 [2,8;4,7]	0,767 [0,600;0,981] 0,0347
Stratifiziert nach CRF[b]	179/ 238	5,2 [4,4;5,7]	99/ 117	3,8 [2,8;4,7]	0,769 [0,597;0,992] 0,0419
Stratifiziert nach potentiellen prognostischen Faktoren[c]	179/ 238	5,2 [4,4;5,7]	99/ 117	3,8 [2,8;4,7]	0,774 [0,605;0,991] 0,0424
Per-Protokoll[d] (stratifiziert[a])	171/ 229	5,2 [4,4;5,7]	95/ 110	3,8 [2,8;4,7]	0,755 [0,584;0,977] 0,0320
Per-Protokoll[d] (unstratifiziert)	171/ 229	5,2 [4,4;5,7]	95/ 110	3,8 [2,8;4,7]	0,751 [0,584;0,965] 0,0252
Sensitivitätsanalysen – post hoc					
Nach 268 Todesfällen[e]	172/ 238	5,2 [4,4;5,7]	96/ 117	3,8 [2,8;4,7]	0,771 [0,597;0,996] 0,0458
Stratifiziert nach potentiellen prognostischen Faktoren[f]	179/ 238	5,2 [4,4;5,7]	99/ 117	3,8 [2,8;4,7]	0,737 [0,573;0,948] 0,0175

BSC: Best Supportive Care; CRF: Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IVRS / IWRS: Interactive-Voice / Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

Studie REGARD	Ramucirumab+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
a: stratifiziert nach Gewichtsverlust, Lokalisation des Primärtumors, geografische Region b: aufgrund kleiner Abweichungen zwischen den IVRS/IWRS-Daten und den CRF-Daten wurde als Sensitivitätsanalyse eine stratifizierte Analyse analog zur primären Analyse durchgeführt, jedoch mit den im CRF eingegebenen Stratifizierungsparametern c: ausgewählte mithilfe einer schrittweisen Cox-Regression auf allen Patienten (Ramucirumab und Placebo); eingeschlossene Faktoren im finalen Modell: Behandlung, Peritonealmetastasen, ECOG-PS und Lokalisation des Tumors d: basierend auf der Per-Protokoll-Population: alle Patienten unter Ausschluss der unbehandelten Patienten und Patienten mit schwerwiegenden Protokollverletzungen; alle anderen Analysen basierend auf der ITT-Population e: exakte Anzahl aus der Fallzahlplanung; die finale Analyse wurde nach 278 Todesfällen durchgeführt; gleiche Analyse (stratifiziert) wie die primäre Analyse f: gleiche Vorgehensweise wie in c, jedoch wurde die schrittweise Cox-Regression zur Ermittlung der prognostischen Faktoren nur auf den Placebo-Patienten durchgeführt; eingeschlossene Faktoren im finalen Modell: Behandlung, ECOG-PS, Peritonealmetastasen, Geschlecht und Region					

Insgesamt wurden bei einer 2:1 Randomisierung 179 Todesfälle (75,2%) in der Ramucirumab+BSC-Gruppe und 99 Todesfälle (84,6%) in der Placebo+BSC-Gruppe beobachtet. Das mediane Überleben war unter Ramucirumab+BSC-Behandlung mit 5,2 Monaten um 1,4 Monate länger als mit Placebo+BSC (3,8 Monate). Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, da das Gesamtüberleben der Patienten unter Ramucirumab+BSC-Behandlung statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert wurde (p=0,0473). Das Mortalitätsrisiko war für die Patienten in der Ramucirumab+BSC-Gruppe um 22% statistisch signifikant niedriger als in der Placebo+BSC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,776 [0,603;0,998]). In Abbildung 3 ist die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs dargestellt. Es fällt die frühzeitige und anhaltende Separation der beiden Kurven auf, so dass sich die Überlegenheit im therapeutischen Effekt von Ramucirumab schnell zeigt und auch über das jeweilige Behandlungsende trotz der verabreichten Postprogressionstherapien anhält.

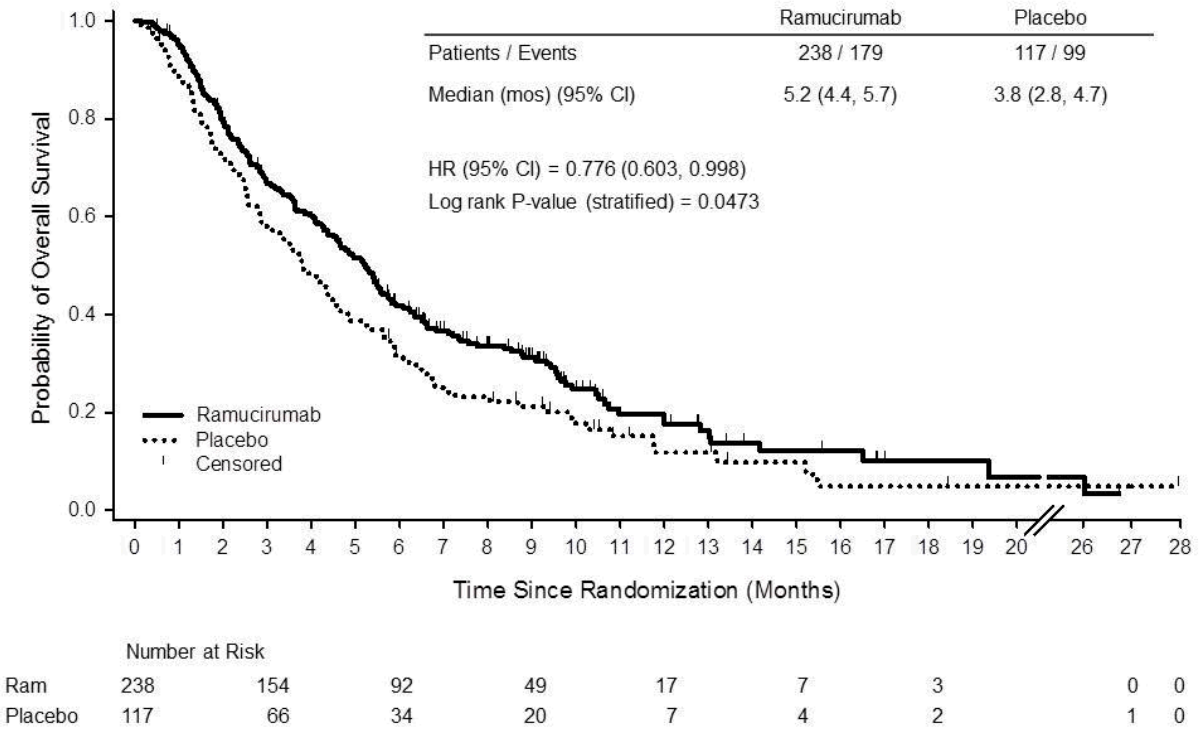

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT (ITT-Population)

Die Robustheit der Ergebnisse für das Gesamtüberleben wurde anhand einer Reihe von zum Teil präspezifizierten Sensitivitätsanalysen überprüft. Alle Sensitivitätsanalysen bestätigen den statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ramucirumab aus der primären Analyse (Tabelle 4-15).

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 (Ramucirumab-Monotherapie) 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 [64] und G-BA [26] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Besonders in der Onkologie ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Endpunkte und wurde in der REGARD 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.

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 4-16: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
REGARD	Das progressionsfreie Überleben war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem früheren der beiden Ereignisse: Nachweis der objektiven Progression beurteilt durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien (Version 1.0) oder Tod aus jeglicher Ursache. Wurde die Progression oder der Tod nach zwei oder mehr ausgefallenen Tumoruntersuchungen festgestellt, wurde die Zeit des progressionsfreien Überlebens zum Zeitpunkt der letzten ordnungsgemäßen Tumoruntersuchung zensiert. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben war und keine Progression aufwies, wurde die Zeit des progressionsfreien Überlebens zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem die letzte Tumoruntersuchung durchgeführt wurde. Patienten ohne Progression, die Lost-to-follow-up waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert. Patienten, die auf eine andere Behandlung wechselten, wurden ebenfalls zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung vor der neuen Behandlung zensiert. Zur Beurteilung der Progression wurden bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) verwendet, die alle sechs Wochen (±drei Tage) bis zur Progression oder dem Studienabbruch aus anderen Gründen als Progression durchgeführt wurden.
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 4-17: 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
REGARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das progressionsfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt der REGARD Studie. Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.0) 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 die Adjustierung ebenfalls nach den 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 Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bei eingehaltener Verblindung und dem vorliegenden Toxizitätsprofil 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 4-18: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC**		**Placebo+BSC**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)**
	n/N	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Primäre Analyse (stratifiziert[a])	199/ 238	2,1 [1,5;2,7]	108/ 117	1,3 [1,3;1,4]	0,483 [0,376;0,620] <0,0001
Sensitivitätsanalysen – präspezifiziert					
Unstratifiziert	199/ 238	2,1 [1,5;2,7]	108/ 117	1,3 [1,3;1,4]	0,506 [0,398;0,644] <0,0001
Inklusive Patienten mit symptomatischer Verschlechterung als Ereignis[a]	208/ 238	1,6 [1,4;2,5]	110/ 117	1,3 [1,3;1,4]	0,510 [0,399;0,652] <0,0001
Inklusive weitere Krebstherapien[a,b]	202/ 238	2,1 [1,5;2,7]	112/ 117	1,4 [1,3;1,4]	0,496 [0,389;0,634] <0,0001
Fehlende Untersuchung als Progression[a,c]	204/ 238	2,1 [1,5;2,7]	109/ 117	1,3 [1,3;1,4]	0,487 [0,380;0,624] <0,0001
Lost-to-follow-up als Ereignis[a,d,f]	199/ 238	2,1 [1,5;2,7]	108/ 117	1,3 [1,3;1,4]	0,483 [0,376;0,620][f] <0,0001
Lost-to-follow-up als Ereignis nur in der Ramucirumab+BSC-Gruppe[a,e,f]	199/ 238	2,1 [1,5;2,7]	108/ 117	1,3 [1,3;1,4]	0,483 [0,376;0,620][f] <0,0001

BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: stratifiziert nach Gewichtsverlust, Lokalisation des Primärtumors, geografische Region

b: Patienten, die die Studienmedikation absetzten und eine neue Therapie begannen, wurde bei dieser Sensitivitätsanalyse nicht zensiert

c: Bei Progression oder Tod nach zwei oder mehr fehlenden Tumoruntersuchungen, wurde zum Zeitpunkt der ersten fehlenden Tumoruntersuchung eine Progression angenommen

d: Patienten Lost-to-follow-up wurden als progredient zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Untersuchung gewertet

e: Vorgehen analog d, jedoch nur für die Ramucirumab+BSC-Gruppe

f: gleiches Ergebnis wie primäre Analyse, da kein Patient aufgrund Lost-to-follow-up zensiert wurde

Es wurden bei einer 2:1 Randomisierung insgesamt 199 Ereignisse (Tod oder Progression) im Ramucirumab+BSC-Arm und 108 Ereignisse im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Ramucirumab+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion (p<0,0001) des Risikos für Progression oder Tod um 52% (HR [95%-KI]: 0,483 [0,376;0,620]). Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Ramucirumab+BSC-Gruppe mit 2,1 Monaten um 0,8 Monate länger als in der Placebo+BSC-Gruppe (1,3 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs zum progressionsfreien Überleben sind in Abbildung 4 dargestellt.

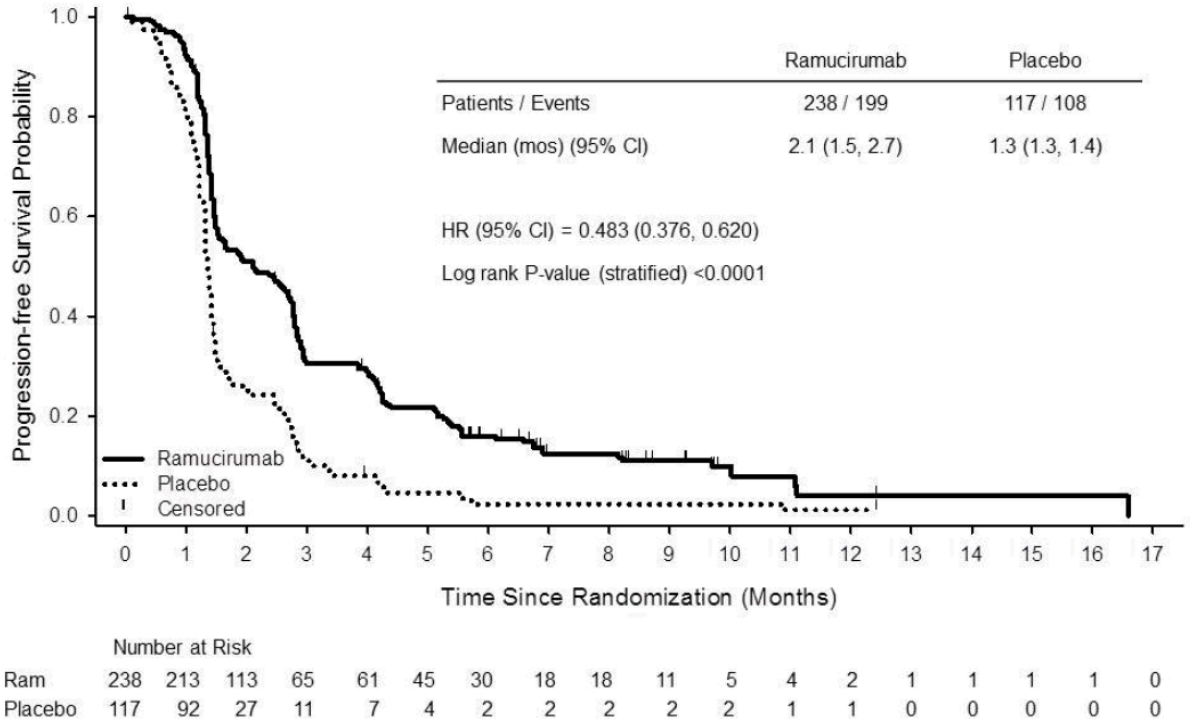

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT (ITT-Population)

Die Robustheit der Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben wurde anhand einer Reihe von Sensitivitätsanalysen überprüft. Alle Sensitivitätsanalysen, bestätigen den statistisch signifikanten Vorteil von Ramucirumab für das progressionsfreie Überleben aus der primären Analyse (Tabelle 4-18).

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 (Ramucirumab-Monotherapie) 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 REGARD Studie operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem früheren der beiden Ereignisse: Nachweis der objektiven Progression verblindet beurteilt durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien (Version 1.0) oder Tod aus jeglicher Ursache. 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 REGARD Studie das progressionsfreie Überleben 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.

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 [6]. 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 Endpunkts progressionsfreies Überleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-19: Operationalisierung von Tumorbewertung

Studie	Operationalisierung
REGARD	Die objektive Ansprechrate war operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen nach RECIST-Kriterien 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 Nicht-Ansprecher gezählt und in die Berechnung der Ansprechrate einbezogen. Ein komplettes oder partielles Ansprechen musste nach mindestens vier Wochen nach der ersten Dokumentation des Ansprechens bestätigt werden. Dazu durfte kein zusätzliches Tumorwachstum im Vergleich zur vorhergehenden Untersuchung festgestellt werden. Ein komplettes Ansprechen musste dabei bei der darauffolgenden Untersuchung bestätigt werden, wohingegen ein partielles Ansprechen an einer (beliebigen) folgenden Untersuchung bestätigt werden musste. Eine stabile Erkrankung musste nicht bestätigt werden. Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit zwischen der ersten Dokumentation eines kompletten oder partiellen Ansprechens (das frühere) bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder dem Tod. Patienten, die keine Progression hatten oder starben, wurden zur letzten Tumoruntersuchung zensiert. In die Berechnung der Dauer des Ansprechens gingen nur die Patienten ein, die ein komplettes oder partielles Ansprechen erreichten. Die Dauer der Krankheitskontrolle war definiert als die Zeit zwischen der ersten Dokumentation eines kompletten oder partiellen Ansprechens oder der stabilen Erkrankung (das frühere) bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder dem Tod. Patienten, die keine Progression hatten oder starben, wurden zur letzten Tumoruntersuchung zensiert. In die Berechnung der Dauer der Krankheitskontrolle gingen nur die Patienten ein, die ein komplettes oder partielles Ansprechen erreichten.
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 4-20: 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
REGARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Tumorbewertung anhand der objektiven Ansprechrate in den beiden Gruppen wurde basierend auf der ITT-Population mittels des exakten 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 Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt 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 4-21: Ergebnisse für Tumorbewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC**		**Placebo+BSC**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)**		
	N	**Personen mit Ansprechen (%)**	**N**	**Personen mit Ansprechen (%)**	**OR[a] [95%-KI] p-Wert**	**RR[b] [95%-KI] p-Wert**	**ARR[b] [95%-KI] p-Wert**
Beurteilung des Ansprechen							
CR	238	1 (0,4)	117	0 (0,0)			
PR		7 (2,9)		3 (2,6)			
SD		108 (45,4)		24 (20,5)			
PD		78 (32,8)		63 (53,8)			
nicht auswertbar / keine Untersuchung		44 (18,5)		27 (23,1)			
Objektive Ansprechrate (CR+PR)							
n (%)		8 (3,4)		3 (2,6)	1,35	1,31	0,01
[95%-KI]	238	[1,5;6,5]	117	[0,5;7,3]	[0,35;5,22] 0,7556	[0,35;4,85]	[-0,03;0,04]
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD)							
n (%)		116 (48,7)		27 (23,1)	3,13	2,11	0,26
[95%-KI]	238	[42,2;55,3]	117	[15,8;31,8]	[1,90;5,15] <0,0001	[1,48;3,01]	[0,16;0,36]

ARR: absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PD: progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; RR: relatives Risiko; SD: stabile Erkrankung

a: adjustiert nach Gewichtsverlust, Lokalisation des Primärtumors, geografische Region

b: nicht adjustiert

Von den 238 Patienten, die der Ramucirumab+BSC-Behandlung zugeteilt waren, erreichte ein Patient ein bestätigtes komplettes Ansprechen und sieben Patienten ein bestätigtes partielles Ansprechen. In der Placebo+BSC-Gruppe erreichte hingegen kein Patient ein bestätigtes

komplettes Ansprechen und drei Patienten ein bestätigtes partielles Ansprechen. Die Gesamtrate für das bestätigte objektive Ansprechen lag somit bei 3,4% in der Ramucirumab+BSC-Gruppe und bei 2,6% in der Placebo+BSC-Gruppe. Der Behandlungsunterschied war statistisch nicht signifikant. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen wurde die Dauer des Ansprechens nicht berechnet.

Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 108 Patienten in der Ramucirumab+BSC-Gruppe und 24 Patienten in der Placebo+BSC-Gruppe. Die Krankheitskontrollrate ist damit mit 48,7% unter Ramucirumab+BSC statistisch signifikant höher als unter Placebo+BSC mit 23,1% (OR [95%-KI]: 3,13 [1,90;5,15]).

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

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC**		**Placebo+BSC**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)**
	n/N	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Dauer der Krankheitskontrolle	85/116	4,2 [3,8;5,2]	21/27	2,9 [2,7;4,2]	0,569 [0,335;0,965] 0,0364

BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

Für die Patienten, die mindestens eine Stabilisierung ihrer Erkrankung erreichten (komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung), betrug die mediane Dauer der Krankheitskontrolle unter Ramucirumab+BSC 4,2 Monate, verglichen mit 2,9 Monaten im Placebo+BSC Behandlungsarm. Der beobachtete Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,569 [0,335;0,965]).

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 (Ramucirumab-Monotherapie) 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 REGARD Studie wurden die Krankheitskontrolle und das Ansprechen durch den Prüfarzt verblindet nach RECIST erhoben, was einem weit verbreiteten Standard in der Onkologie entspricht [36]. 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 damit für den Endpunkt Tumorbewertung relevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 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 4-23: Operationalisierung von Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
REGARD	Zur Betrachtung der Symptomatik wurden die entsprechenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogen verwendet, der krebsspezifisch 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 ausgeprägter Symptomatik entspricht. Es wird der Anteil an Patienten berichtet, die sich zu jedem Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert in der Symptomatik verbessert (Verringerung ≥10 Punkte), verschlechtert (Erhöhung ≥10 Punkte) oder stabil (Verringerung/Erhöhung <10 Punkte) geblieben sind. Jeder Patient musste den Fragenbogen zu Studienbeginn, und je vor der Infusion an Zyklus 4, 7 und 10 ausfüllen. Beim Studienende musste keine Fragebogen ausgefüllt werden. Die Fragebögen wurden jeweils vor Kontakt mit dem Arzt, qualifiziertem Studienpersonal oder einer medizinischen Intervention ausgefüllt.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: 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 4-24: 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
REGARD	niedrig	ja	ja	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 Symptomskalen, 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. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen war vom Patienten zu Studienbeginn und jeweils vor der Infusion an Zyklus 4, 7 und 10 (also nach etwa sechs, zwölf und 18 Wochen in der Studie) auszufüllen. 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. Über 95% der Patienten in beiden Gruppen füllten mindestens einen Fragebogen aus. Zu jedem Zyklus wurden mindestens 80% der erwarteten Fragebögen ausgefüllt und in die Analyse eingeschlossen, was einer hohen relativen Rücklaufquote entspricht (siehe Tabelle 4-25).

Die absolute Rücklaufquote war jedoch deutlich geringer, da die mediane Behandlungsdauer im Ramucirumab+BSC-Arm vier Zyklen und im Placebo+BSC-Arm drei Zyklen betrug. Viele Patienten waren somit zu den QoL-Erhebungszeitpunkten bereits aus der Studie ausgeschieden. Die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen reduzierte sich im Studienverlauf zu einem etwas höheren Anteil im Placebo+BSC-Arm, weshalb eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund der zum Teil geringen Patientenzahlen vor allem zu späteren Zeitpunkten der Erhebung werden die Ergebnisse deskriptiv betrachtet und auf tiefergehende Analysen verzichtet.

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

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC (N=238)**				**Placebo+BSC (N=117)**			
Zeitpunkt	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet)**	**Compliance (ITT)**	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet)**	**Compliance (ITT)**
Zu Studien-beginn	238	230	96,6%	96,6%	117	110	94,0%	94,0%
Zyklus 4	130	114	87,7%	47,9%	36	29	80,6%	24,8%
Zyklus 7	72	66	91,7%	27,7%	12	11	91,7%	9,4%
Zyklus 10	42	38	90,5%	16,0%	5	5	100%	4,3%
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse								

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 Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 4) (ITT-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=238**			**Placebo+BSC N=117**		
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**	**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**
Zyklus 4	**verbessert n (%[a])**	**stabil n (%[a])**	**n (%[a])**	**verbessert n (%[a])**	**stabil n (%[a])**	**n (%[a])**
Fatigue	36 (15,1)	38 (16,0)	36 (15,1)	6 (5,1)	10 (8,5)	10 (8,5)
Übelkeit und Erbrechen	22 (9,2)	61 (25,6)	27 (11,3)	5 (4,3)	14 (12,0)	7 (6,0)
Schmerzen	29 (12,2)	39 (16,4)	42 (17,6)	7 (6,0)	11 (9,4)	8 (6,8)
Dyspnoe	18 (7,6)	71 (29,8)	21 (8,8)	4 (3,4)	17 (14,5)	5 (4,3)
Schlaflosigkeit	22 (9,2)	62 (26,1)	26 (10,9)	4 (3,4)	14 (12,0)	8 (6,8)
Appetitverlust	25 (10,5)	56 (23,5)	29 (12,2)	5 (4,3)	15 (12,8)	6 (5,1)
Verstopfung	15 (6,3)	77 (32,4)	18 (7,6)	3 (2,6)	16 (13,7)	7 (6,0)
Diarrhö	14 (5,9)	87 (36,6)	9 (3,8)	3 (2,6)	22 (18,8)	1 (0,9)
BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse a: Jeweils in Bezug auf den Ramucirumab+BSC- bzw. Placebo+BSC-Arm: Zu 100% fehlende Werte: nicht abgegebene / nicht ausgefüllte Fragebögen						

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 4) (ITT-Population, nur Patienten, die einen Fragebogen abgaben)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=110**			**Placebo+BSC N=26**		
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**	**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**
Zyklus 4	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**n (%)**
Fatigue	36 (32,7)	38 (34,5)	36 (32,7)	6 (23,1)	10 (38,5)	10 (38,5)
Übelkeit und Erbrechen	22 (20,0)	61 (55,5)	27 (24,5)	5 (19,2)	14 (53,8)	7 (26,9)
Schmerzen	29 (26,4)	39 (35,5)	42 (38,2)	7 (26,9)	11 (42,3)	8 (30,8)
Dyspnoe	18 (16,4)	71 (64,5)	21 (19,1)	4 (15,4)	17 (65,4)	5 (19,2)
Schlaflosigkeit	22 (20,0)	62 (56,4)	26 (23,6)	4 (15,4)	14 (53,8)	8 (30,8)
Appetitverlust	25 (22,7)	56 (50,9)	29 (26,4)	5 (19,2)	15 (57,7)	6 (23,1)
Verstopfung	15 (13,6)	77 (70,0)	18 (16,4)	3 (11,5)	16 (61,5)	7 (26,9)
Diarrhö	14 (12,7)	87 (79,1)	9 (8,2)	3 (11,5)	22 (84,6)	1 (3,8)

BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 7) (ITT-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=238**			**Placebo+BSC N=117**		
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**	**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**
Zyklus 7	**verbessert n (%[a])**	**stabil n (%[a])**	**n (%[a])**	**verbessert n (%[a])**	**stabil n (%[a])**	**n (%[a])**
Fatigue	17 (7,1)	26 (10,9)	19 (8,0)	3 (2,6)	4 (3,4)	2 (1,7)
Übelkeit und Erbrechen	12 (5,0)	36 (15,1)	14 (5,9)	1 (0,9)	6 (5,1)	2 (1,7)
Schmerzen	19 (8,0)	21 (8,8)	22 (9,2)	4 (3,4)	3 (2,6)	2 (1,7)
Dyspnoe	12 (5,0)	40 (16,8)	9 (3,8)	1 (0,9)	8 (6,8)	0
Schlaflosigkeit	15 (6,3)	37 (15,5)	10 (4,2)	2 (1,7)	6 (5,1)	1 (0,9)
Appetitverlust	9 (3,8)	39 (16,4)	14 (5,9)	3 (2,6)	5 (4,3)	1 (0,9)
Verstopfung	5 (2,1)	47 (19,7)	10 (4,2)	2 (1,7)	7 (6,0)	0
Diarrhö	4 (1,7)	45 (18,9)	13 (5,5)	1 (0,9)	8 (6,8)	0

BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: Jeweils in Bezug auf den Ramucirumab+BSC- bzw. Placebo+BSC-Arm: Zu 100% fehlende Werte: nicht abgegebene / nicht ausgefüllte Fragebögen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 7) (ITT-Population, nur Patienten, die einen Fragebogen abgaben)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=62**			**Placebo+BSC N=9**		
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**	**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**
Zyklus 7	**verbessert**	**stabil**		**verbessert**	**stabil**	
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Fatigue	17 (27,4)	26 (41,9)	19 (30,6)	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)
Übelkeit und Erbrechen	12 (19,4)	36 (58,1)	14 (22,6)	1 (11,1)	6 (66,7)	2 (22,2)
Schmerzen	19 (30,6)	21 (33,9)	22 (35,5)	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)
Dyspnoe	12 (19,7)[a]	40 (65,6)[a]	9 (14,8)[a]	1 (11,1)	8 (88,9)	0
Schlaflosigkeit	15 (24,2)	37 (59,7)	10 (16,1)	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)
Appetitverlust	9 (14,5)	39 (62,9)	14 (22,6)	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)
Verstopfung	5 (8,1)	47 (75,8)	10 (16,1)	2 (22,2)	7 (77,8)	0
Diarrhö	4 (6,5)	45 (72,6)	13 (21,0)	1 (11,1)	8 (88,9)	0

BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
a: 61 abgegebene Fragebögen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 10) (ITT-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=238**			**Placebo+BSC N=117**		
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**	**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**
Zyklus 10	**verbessert**	**stabil**		**verbessert**	**stabil**	
	n (%[a])	**n (%[a])**	**n (%[a])**	**n (%[a])**	**n (%[a])**	**n (%[a])**
Fatigue	12 (5,0)	10 (4,2)	14 (5,9)	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (0,9)
Übelkeit und Erbrechen	8 (3,4)	20 (8,4)	8 (3,4)	0	3 (2,6)	1 (0,9)
Schmerzen	12 (5,0)	16 (6,7)	8 (3,4)	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (0,9)
Dyspnoe	8 (3,4)	22 (9,2)	6 (2,5)	0	4 (3,4)	0
Schlaflosigkeit	5 (2,1)	24 (10,1)	7 (2,9)	0	2 (1,7)	2 (1,7)
Appetitverlust	8 (3,4)	20 (8,4)	8 (3,4)	2 (1,7)	2 (1,7)	0
Verstopfung	6 (2,5)	23 (9,7)	7 (2,9)	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (0,9)
Diarrhö	4 (1,7)	24 (10,1)	8 (3,4)	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (0,9)

BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
a: Jeweils in Bezug auf den Ramucirumab+BSC- bzw. Placebo+BSC-Arm: Zu 100% fehlende Werte: nicht abgegebene / nicht ausgefüllte Fragebögen

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 10) (ITT-Population, nur Patienten, die einen Fragebogen abgaben)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=36**			**Placebo+BSC N=4**		
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**	**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**
Zyklus 10	**verbessert**	**stabil**		**verbessert**	**stabil**	
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Fatigue	12 (33,3)	10 (27,8)	14 (38,9)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Übelkeit und Erbrechen	8 (22,2)	20 (55,6)	8 (22,2)	0	3 (75,0)	1 (25,0)
Schmerzen	12 (33,3)	16 (44,4)	8 (22,2)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Dyspnoe	8 (22,2)	22 (61,1)	6 (16,7)	0	4 (100)	0
Schlaflosigkeit	5 (13,9)	24 (66,7)	7 (19,4)	0	2 (50,0)	2 (50,0)
Appetitverlust	8 (22,2)	20 (55,6)	8 (22,2)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)
Verstopfung	6 (16,7)	23 (63,9)	7 (19,4)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Diarrhö	4 (11,1)	24 (66,7)	8 (22,2)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)

BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

Bei der ersten Erhebung der Symptomatik zum Zyklus 4 (nach sechs Wochen) lagen die Raten für eine Verbesserung in den QLQ-C30 Symptomskalen im Ramucirumab+BSC-Arm zwischen 5,9% und 15,1% der ITT-Population, wobei zu berücksichtigen ist, dass zu diesem Zeitpunkt bereits weniger als 50% der Fragebögen abgegeben wurden. Für die Domänen Fatigue, Schmerzen und Appetitverlust lagen die Raten für eine Verbesserung im Ramucirumab+BSC-Arm bei 10,5% bis 15,1%. Im Placebo+BSC-Arm lagen die Raten für eine Verbesserung bei 2,6% bis 6,0%.

Die Raten für Stabilisierung reichten von 16,0% bis 36,6% im Ramucirumab+BSC-Arm und 8,5% bis 18,8% im Placebo+BSC-Arm. In sechs der acht Symptom-Skalen war die Rate der Stabilisierung im Ramucirumab+BSC-Arm ≥20%, wohingegen im Placebo+BSC-Arm in keiner Domäne eine Rate ≥20% erreicht wurde.

Die Raten für eine Verschlechterung variierten im Ramucirumab+BSC-Arm zwischen 3,8% und 17,6% und im Placebo+BSC-Arm zwischen 0,9% und 8,5%. Im Ramucirumab+BSC-Arm lag die Rate für eine Verschlechterung in fünf der acht Symptomskalen über 10%, im Placebo+BSC-Arm wurde keine Verschlechterung über 10% beobachtet.

Die über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik umfasst sowohl die krankheitsbedingte als auch die therapieassoziierte Symptomatik. Bezüglich der Patienten mit klinisch relevanten Verschlechterungen sind Nachteile für Ramucirumab+BSC zu beobachten, gleichzeitig sind in diesem Behandlungsarm aber auch Vorteile bezüglich des Anteils der Patienten mit relevanten Verbesserungen bzw. einer Stabilisierung der

Symptomatik zu sehen. Die Rate an Patienten, die im Verlauf einen Fragebogen ausfüllten, war im Ramucirumab+BSC-Arm zu jedem Zeitpunkt höher als im Placebo+BSC-Arm. Zudem zeigten zu jedem Zeitpunkt relativ mehr Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm einen relativ höhere Rate von Stabilisierungen oder Verbesserungen der einzelnen Subskalen, so dass mit einiger Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass es insgesamt gesehen zu keiner Beeinträchtigung der Symptomatik durch eine Therapie mit Ramucirumab kam.

Im Hinblick auf die aufgrund des Ausscheidens der Patienten aus der Studie unvermeidbare geringe absolute Rücklaufquote kann für diesen Endpunkt keine valide Aussage über den Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC getroffen werden.

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 (Ramucirumab-Monotherapie) 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 S3-Leitlinie wird empfohlen, in der Praxis wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs zu erfragen, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Unter anderem ist dort auch der EORTC QLQ-C30 als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten aufgeführt [6]. Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression) – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression)

Studie	Operationalisierung
REGARD	Zur Erhebung der Zeit bis zur symptomatischen Progression wird die symptomatische Verschlechterung oder der Tod als Ereignisse gewertet, jedoch nicht z. B. die radiologische Progression. Die klinische Symptomatik wurde bei jeder Visite entsprechend dem Studienprotokoll durch das gemeinsame Gespräch des behandelnden Arztes und der Patientin / des Patienten sowie dessen Untersuchung festgestellt und beurteilt. Die Analyse der symptomatischen Progression erfolgte post hoc. Zu beachten ist hierbei, dass gemäß Studienprotokoll der REGARD Studie Patienten mit radiografischer Progression die Behandlung mit der Studienmedikation abbrechen mussten. Für diese Patienten erfolgte keine weitere Nachbeobachtung und Dokumentation der Symptomatik sondern ausschließlich ein Follow-up bzgl. des Überlebensstatus. Patienten, die aufgrund einer radiografischen Progression die Studie beendeten, wurden nicht zensiert und auf ihren Überlebensstatus alle 2 Monate nachverfolgt. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben war und keine symptomatische Progression aufwies, wurde die Zeit bis zur symptomatischen Progression zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem der Patient 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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression) 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
REGARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zur Erhebung der symptomatischen Progression wird die symptomatische Verschlechterung oder der Tod als Ereignisse gewertet, jedoch nicht z. B. die radiologische Progression. Die klinische Symptomatik wurde prospektiv bei jeder Visite entsprechend dem Studienprotokoll durch das gemeinsame Gespräch des behandelnden Arztes und der Patientin / des Patienten sowie dessen Untersuchung festgestellt und beurteilt. Die Zeit bis zur symptomatischen Progression wurde post hoc 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 das adjustierte HR aus dem Cox-Proportional-Hazard-Model dargestellt, wobei die Adjustierung ebenfalls nach den 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 Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression) bei eingehaltener Verblindung und dem vorliegenden Toxizitätsprofil 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 4-34: Ergebnisse für Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC**		**Placebo+BSC**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)**
	n/N	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Nur Patienten mit symptomatischer Verschlechterung oder Tod als Ereignis[a, b]	184/ 238	4,6 [n. b.]	100/ 117	3,7 [n. b.]	0,779 [0,607;0,999], 0,0486

BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n. b.: nicht berichtet

a: stratifiziert nach Gewichtsverlust, Lokalisation des Primärtumors, geografische Region

b: nur symptomatische Verschlechterung oder Tod als Ereignis, radiologische Progression wird nicht als Ereignis berücksichtigt

Es wurden bei einer 2:1 Randomisierung insgesamt 184 Ereignisse (Tod oder symptomatische Verschlechterung) im Ramucirumab+BSC-Arm und 100 Ereignisse im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Ramucirumab+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine symptomatische Verschlechterung oder Tod um 22% (HR [95%-KI]: 0,779 [0,607;0,999]). Im Median war die Zeit bis zur symptomatischen Progression in der Ramucirumab+BSC-Gruppe (4,6 Monate) um 0,9 Monate länger als in der Placebo+BSC-Gruppe (3,7 Monate). In Abbildung 5 sind die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs dargestellt.

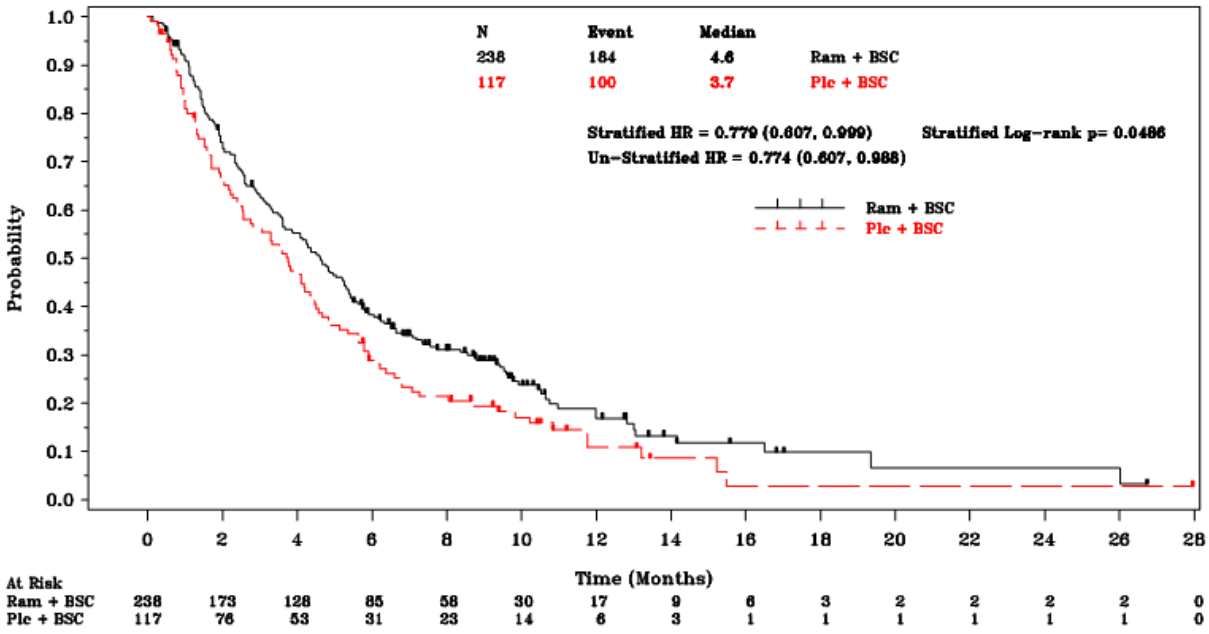

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur symptomatischen Progression aus RCT (ITT-Population)

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 (Ramucirumab-Monotherapie) vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die klinische Symptomatik wurde in der REGARD Studie bei jeder Visite entsprechend dem Studienprotokoll durch das gemeinsame Gespräch zwischen behandelndem Arzt und Patient sowie dessen Untersuchung festgestellt und beurteilt. Auch in der klinischen Praxis wird der behandelnde Arzt auf eine symptomatische Progression achten und je nach Abwägung des Nutzens die Therapie fortführen oder nicht bzw. zusätzliche symptomlindernde Maßnahmen ergreifen. Die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS) – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS

Studie	Operationalisierung
REGARD	Der ECOG-PS wurde prospektiv zu Studienbeginn und alle zwei Wochen während der Behandlung (also zu jedem Zyklus), zum Ende der Therapie und nach der Follow-up-Visite nach 30 Tagen erfasst. Die Zeit von Randomisierung bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands auf einen ECOG-PS ≥2 und einen ECOG-PS ≥3 betrachtet.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS 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
REGARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der ECOG-PS wurde prospektiv zu Studienbeginn, alle zwei Wochen während der Behandlung, zum Therapieende und an der Follow-up-Untersuchung (nach 30 Tagen) erhoben. Die Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-PS wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Der Behandlungsunterschied wurde dabei mit einem unstratifizierten Log-Rank Test untersucht. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential

beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für diesen Endpunkt 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 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC**		**Placebo+BSC**		**Behandlungseffekt[a] (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)**
	n/N	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**
ECOG-PS ≥2	94/238	5,1 [3,5;8,7]	51/117	2,4 [1,9;3,7]	0,586 [0,414;0,829], 0,0024
ECOG-PS ≥3	42/238	16,8 [NE;NE]	26/117	NE [3,3;NE]	0,516 [0,313;0,851], 0,0083

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Verschlechterung des ECOG-PS; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NE: nicht erreicht

a: unstratifiziert

Unter der Ramucirumab+BSC-Behandlung kam es im Vergleich zur Placebo+BSC-Gruppe erst später zu einer Verschlechterung im ECOG-PS auf ≥2 Punkte (5,1 Monate vs. 2,4 Monate für Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC). Das HR [95%-KI] von 0,586 [0,414;0,829] bestätigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC. Analog besteht ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung auf einen ECOG-PS ≥3 (HR [95%-KI]: 0,516 [0,313;0,851]).

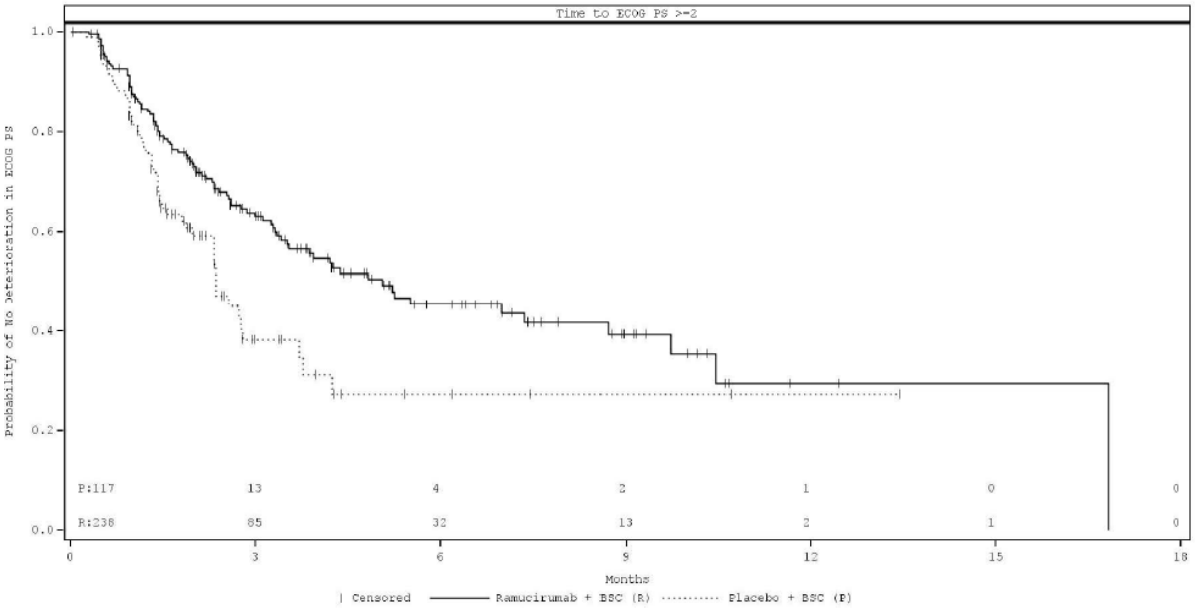

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS auf ECOG-PS ≥2 Punkte aus RCT (ITT-Population)

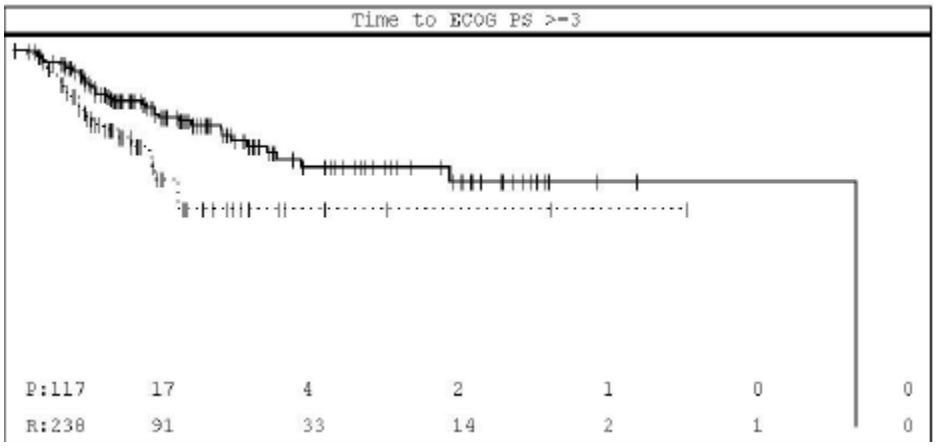

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS auf ECOG-PS ≥3 Punkte aus RCT (ITT-Population)

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 (Ramucirumab-Monotherapie) 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.

Mit dem ECOG-PS werden grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt (körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit, Selbstversorgung), um den Allgemeinzustand des Patienten einzuschätzen [58]. Durch die onkologisch tätigen Ärzte erfolgt die Einstufung des ECOG-PS prospektiv regelmäßig bei jeder Visite, da sich hieraus wichtige Entscheidungshilfen in Bezug auf eine antineoplastische Therapie ableiten lassen, was sich auch darin ausdrückt, dass die S3-Leitlinie den Allgemeinzustand mehrfach als Kriterium für Therapieentscheidungen benennt [6]. Somit sind die Ergebnisse des Endpunkte ECOG-PS therapierelevant auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) – 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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Studie	Operationalisierung
REGARD	Zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30-Fragebogen verwendet, der krebsspezifisch 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. Es wird der Anteil an Patienten berichtet, die sich zu jedem Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert in der Lebensqualität verbessert (Erhöhung ≥10 Punkte), verschlechtert (Verringerung ≥10 Punkte) oder stabil (Erhöhung/Verringerung <10 Punkte) geblieben sind. Jeder Patient musste den Fragenbogen zu Studienbeginn, und je vor der Infusion an Zyklus 4, 7 und 10 ausfüllen. Beim Studienende musste keine Fragebogen ausgefüllt werden. Die Fragebögen wurden jeweils vor Kontakt mit dem Arzt, qualifiziertem Studienpersonal oder einer medizinischen Intervention ausgefüllt.
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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen 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
REGARD	niedrig	ja	ja	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 Symptomskalen, die jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100 haben. Ein höherer Wert deutet in den Skalen zur Lebensqualität auf eine höhere, bessere Lebensqualität hin.

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen war vom Patienten zu Studienbeginn und jeweils vor der Infusion an Zyklus 4, 7 und 10 (also nach etwa sechs, zwölf und 18 Wochen in der Studie) auszufüllen. 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. Über 95% der Patienten in beiden Gruppen füllten mindestens einen Fragebogen aus. Zu jedem Zeitpunkt wurden mindestens 80% der erwarteten Fragebögen ausgefüllt und in die Analyse eingeschlossen, was einer hohen relativen Rücklaufquote entspricht (siehe Tabelle 4-25).

Die absolute Rücklaufquote war jedoch deutlich geringer, da die mediane Behandlungsdauer im Ramucirumab+BSC-Arm vier Zyklen und im Placebo+BSC-Arm drei Zyklen betrug. Viele Patienten waren somit zu den QoL-Erhebungszeitpunkten bereits aus der Studie ausgeschieden. Die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen reduzierte sich im Studienverlauf zu einem etwas höheren Anteil im Placebo+BSC-Arm, weshalb eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund der zum Teil geringen Patientenzahlen vor allem zu späteren Zeitpunkten der Erhebung werden die Ergebnisse deskriptiv betrachtet und auf tiefergehende Analysen verzichtet.

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 4-40: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 4) (ITT-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=238**			**Placebo+BSC N=117**		
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**	**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**
Zyklus 4	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**n (%)**
Globaler Gesundheitsstatus	23 (9,7)	58 (24,4)	29 (12,2)	5 (4,3)	11 (9,4)	10 (8,5)
Körperliche Funktion	13 (5,5)	59 (24,8)	38 (16,0)	4 (3,4)	11 (9,4)	11 (9,4)
Rollenfunktion	24 (10,1)	45 (18,9)	41 (17,2)	3 (2,6)	13 (11,1)	10 (8,5)
Emotionale Funktion	18 (7,6)	69 (29,0)	23 (9,7)	4 (3,4)	13 (11,1)	9 (7,7)
Kognitive Funktion	16 (6,7)	72 (30,3)	22 (9,2)	4 (3,4)	13 (11,1)	9 (7,7)
Soziale Funktion	26 (10,9)	48 (20,2)	36 (15,1)	7 (6,0)	9 (7,7)	10 (8,5)

BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
Jeweils in Bezug auf den Ramucirumab+BSC- bzw. Placebo+BSC-Arm: Zu 100% fehlende Werte: nicht abgegebene / nicht ausgefüllte Fragebögen

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 4) (ITT-Population, nur Patienten, die einen Fragebogen abgaben)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=110**			**Placebo+BSC N=26**		
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**	**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**
Zyklus 4	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**n (%)**
Globaler Gesundheitsstatus	23 (20,9)	58 (52,7)	29 (26,4)	5 (19,2)	11 (42,3)	10 (38,5)
Körperliche Funktion	13 (11,8)	59 (53,6)	38 (34,5)	4 (15,4)	11 (42,3)	11 (42,3)
Rollenfunktion	24 (21,8)	45 (40,9)	41 (37,3)	3 (11,5)	13 (50,0)	10 (38,5)
Emotionale Funktion	18 (16,4)	69 (62,7)	23 (20,9)	4 (15,4)	13 (50,0)	9 (34,6)
Kognitive Funktion	16 (14,5)	72 (65,5)	22 (20,0)	4 (15,4)	13 (50,0)	9 (34,6)
Soziale Funktion	26 (23,6)	48 (43,6)	36 (32,7)	7 (26,9)	9 (34,6)	10 (38,5)

BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 7) (ITT-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=238**			**Placebo+BSC N=117**		
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**	**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**
Zyklus 7	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**n (%)**
Globaler Gesundheitsstatus	15 (6,3)	28 (11,8)	19 (8,0)	4 (3,4)	3 (2,6)	2 (1,7)
Körperliche Funktion	9 (3,8)	33 (13,9)	20 (8,4)	1 (0,9)	7 (6,0)	1 (0,9)
Rollenfunktion	19 (8,0)	21 (8,8)	22 (9,2)	1 (0,9)	3 (2,6)	5 (4,3)
Emotionale Funktion	13 (5,5)	40 (16,8)	9 (3,8)	4 (3,4)	5 (4,3)	0
Kognitive Funktion	8 (3,4)	33 (13,9)	21 (8,8)	1 (0,9)	3 (2,6)	5 (4,3)
Soziale Funktion	14 (5,9)	29 (12,2)	19 (8,0)	2 (1,7)	5 (4,3)	2 (1,7)

BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

Jeweils in Bezug auf den Ramucirumab+BSC- bzw. Placebo+BSC-Arm: Zu 100% fehlende Werte: nicht abgegebene / nicht ausgefüllte Fragebögen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 7) (ITT-Population, nur Patienten, die einen Fragebogen abgaben)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=62**			**Placebo+BSC N=9**		
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**	**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**
Zyklus 7	**verbessert**	**stabil**		**verbessert**	**stabil**	
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Globaler Gesundheitsstatus	15 (24,2)	28 (45,2)	19 (30,6)	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)
Körperliche Funktion	9 (14,5)	33 (53,2)	20 (32,3)	1 (11,1)	7 (77,8)	1 (11,1)
Rollenfunktion	19 (30,6)	21 (33,9)	22 (35,5)	1 (11,1)	3 (33,3)	5 (55,6)
Emotionale Funktion	13 (21,0)	40 (64,5)	9 (14,5)	4 (44,4)	5 (55,6)	0
Kognitive Funktion	8 (12,9)	33 (53,2)	21 (33,9)	1 (11,1)	3 (33,3)	5 (55,6)
Soziale Funktion	14 (22,6)	29 (46,8)	19 (30,6)	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)

BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 10) (ITT-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=238**			**Placebo+BSC N=117**		
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**	**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**
Zyklus 10	**verbessert**	**stabil**		**verbessert**	**stabil**	
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Globaler Gesundheitsstatus	6 (2,5)	21 (8,8)	9 (3,8)	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (0,9)
Körperliche Funktion	5 (2,1)	19 (8,0)	12 (5,0)	0	2 (1,7)	2 (1,7)
Rollenfunktion	10 (4,2)	11 (4,6)	15 (6,3)	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (0,9)
Emotionale Funktion	11 (4,6)	20 (8,4)	5 (2,1)	1 (0,9)	3 (2,6)	0
Kognitive Funktion	8 (3,4)	18 (7,6)	10 (4,2)	0	3 (2,6)	1 (0,9)
Soziale Funktion	12 (5,0)	14 (5,9)	10 (4,2)	0	2 (1,7)	2 (1,7)

BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

Jeweils in Bezug auf den Ramucirumab+BSC- bzw. Placebo+BSC-Arm: Zu 100% fehlende Werte: nicht abgegebene / nicht ausgefüllte Fragebögen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zyklus 10) (ITT-Population, nur Patienten, die einen Fragebogen abgaben)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=36**			**Placebo+BSC N=4**		
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**	**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**
Zyklus 10	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**n (%)**
Globaler Gesundheitsstatus	6 (16,7)	21 (58,3)	9 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Körperliche Funktion	5 (13,9)	19 (52,8)	12 (33,3)	0	2 (50,0)	2 (50,0)
Rollenfunktion	10 (27,8)	11 (30,6)	15 (41,7)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Emotionale Funktion	11 (30,6)	20 (55,6)	5 (13,9)	1 (25,0)	3 (75,0)	0
Kognitive Funktion	8 (22,2)	18 (50,0)	10 (27,8)	0	3 (75,0)	1 (25,0)
Soziale Funktion	12 (33,3)	14 (38,9)	10 (27,8)	0	2 (50,0)	2 (50,0)

BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

Zum Zyklus 4 lagen die Raten für eine Verbesserung in den QLQ-C30 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Ramucirumab+BSC-Arm zwischen 5,5% bis 10,9%. Für die Domänen Rollenfunktion und soziale Funktion lagen die Raten für eine Verbesserung im Ramucirumab+BSC-Arm bei 10,1% bis 10,6%. Im Placebo+BSC-Arm lagen die Raten für eine Verbesserung bei 2,6% bis 6,0%.

Die Raten für eine Stabilisierung reichten von 18,9% bis 30,3% im Ramucirumab+BSC-Arm und 7,7% bis 11,1% im Placebo+BSC-Arm. In fünf der sechs Lebensqualitäts-Skalen war die Rate der Stabilisierung im Ramucirumab+BSC-Arm ≥20%, wohingegen im Placebo+BSC-Arm in keiner Domäne eine Rate ≥20% erreicht wurde.

Die Raten für eine Verschlechterung variierten im Ramucirumab+BSC-Arm zwischen 9,2% und 17,2% und im Placebo+BSC-Arm zwischen 7,7% und 9,4%. Im Ramucirumab+BSC-Arm lag die Rate für eine Verschlechterung in vier der sechs Skalen über 10%, im Placebo+BSC-Arm wurde keine Verschlechterung über 10% beobachtet.

Die über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhobene Lebensqualität umfasst sowohl die krankheitsbedingten, die therapieassoziierten und die BSC-assoziierten Auswirkungen und Effekte. Bezüglich der Patienten mit klinisch relevanten Verschlechterungen sind Nachteile für Ramucirumab+BSC zu beobachten, gleichzeitig sind aber auch Vorteile bezüglich des Anteils der Patienten mit relevanten Verbesserungen bzw. einer Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu sehen.

Die Zahl der Patienten, welche im Verlauf einen Fragebogen ausfüllten, war im Ramucirumab+BSC-Arm zu jedem Zeitpunkt höher als im Placebo+BSC-Arm. Zudem zeigten relativ mehr Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm zu jedem Zeitpunkt eine höhere Rate von Stabilisierungen oder Verbesserungen der einzelnen Subskalen, so dass zumindest davon ausgegangen werden kann, dass es insgesamt gesehen zu keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch eine Therapie mit Ramucirumab kam.

Im Hinblick auf die – aufgrund des Ausscheidens der Patienten aus der Studie, allerdings unvermeidbar – geringe absolute Rücklaufquote kann für diesen Endpunkt keine valide Aussage über den Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC getroffen werden.

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 (Ramucirumab-Monotherapie) 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 S3-Leitlinie wird empfohlen, in der Praxis wiederholt die Lebensqualität während des Krankheitsverlaufs zu erfragen, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Unter anderem ist dort auch der EORTC QLQ-C30 als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität aufgeführt [6]. Die Ergebnisse sind daher für den Endpunkt Symptomatik (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8 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 4-46: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
REGARD	Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung und danach) und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, sowie unerwünschte Ereignisse, die vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten, wurden nach MedDRA System Organ Class und preferred terms dokumentiert sowie der Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.02 bewertet. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden zusätzlich zu den naiven Proportionen die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses verglichen. Zudem wird die mean cumulative function betrachtet. Diese Methode erlaubt es auch Ereignisse über die Zeit darzustellen, die pro Patient mehrmals auftreten können. Folgende Ereignisse wurden betrachtet: • 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 Thromboembolien, Blutungen / Hämorrhagien, Herzinsuffizienz, Fisteln, gastrointestinale Perforation, Lebertoxizität, Hypertonie, Infusionsreaktionen, Proteinurie, Nierenversagen, venöse Thromboembolien)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

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 4-47: 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
REGARD	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 4.02 bewertet. Dabei waren Patienten in der Ramucirumab+BSC-Gruppe mit einem Median von acht Wochen bzw. vier Zyklen länger unter Behandlung – und somit auch unter Beobachtung – als Patienten in der Placebo+BSC-Gruppe (Median sechs Wochen, das heißt drei Zyklen). Somit ist die Wahrscheinlichkeit, ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten aufgrund der wirksamkeitsinduzierten Therapieverlängerung im Ramucirumab+BSC-Arm erhöht. Aufgrund dieser Verzerrung wird empfohlen, nicht die naiven Anteile an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis zwischen den Behandlungsgruppen zu vergleichen, sondern alternative Verfahren unter Berücksichtigung dieser Verzerrung zu verwenden [78]. Im Folgenden wird daher neben der Darstellung der naiven Proportionen der beobachteten unerwünschten Ereignisse vor allem die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses betrachtet. Für diese Post-hoc-Analyse wurden Kaplan-Meier-Verfahren verwendet, der Gruppenvergleich erfolgte anhand von HR. Da jedoch davon ausgegangen werden muss, dass bei dieser Analysemethode eine informative Zensierung vorliegt, kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Eine zeitgewichtete Analyse nach Kaplan-Meier erfasst jeweils das erste Ereignis über die Zeit jedes einzelnen unter Beobachtung stehenden Patienten. Während dies für Überlebenszeitanalysen hinreichend ist, werden wiederholt auftretende Ereignisse nicht ausreichend erfasst.

Prinzipiell gehen in die konventionellen Auswertungen von Nebenwirkungen von jedem Patienten jeweils nur das Ereignis mit der höchsten Graduierung nach CTCAE ein, so dass repetitive Ereignisse auch in den naiven Raten nicht erfasst werden. Dies kann zu einer Verzerrung führen, wenn im Verlauf der Beobachtung im Rahmen einer klinischen Studie ein bestimmtes Ereignis mehrfach auftritt, was dann nicht erfasst wird. Als Beispiel seien hier Laborergebnisse wie die Neutropenie, Blutungsereignisse wie z. B. Nasenbluten, Episoden einer arteriellen Hypertonie oder eben schwerwiegende unerwünschte Ereignisse genannt, die durch eine zeitgewichtete Analyse nach Kaplan-Meier nicht vollständig erfasst werden. Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse mittels mean cumulative functions wird durch das IQWiG in einer Präsentation vom 14. Januar 2014 empfohlen [78], da hierdurch eine Berücksichtigung rekurrenter Ereignisse möglich ist [79]. Mean cumulative functions stellen somit eine methodisch sinnvolle zusätzliche Analysemöglichkeit dar, um die Exploration des Sicherheitsprofils zu komplettieren, wenn rekurrierende Ereignisse vorliegen.

In diesen Analysen wurden alle Patienten mit mindestens einer Dosis Ramucirumab oder Placebo 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 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten (Kaplan-Meier-Methodik) eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=236**		**Placebo+BSC N=115**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)**
	n (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**
UE	223 (94,5)	n. b.	101 (87,8)	n. b.	1,056 [0,834;1,336] n. b.
SUE	106 (44,9)	4,4 [3,0;8,3]	51 (44,3)	2,8 [2,3;NE]	0,793 [0,565;1,114] 0,1789
UE vom CTCAE-Grad ≥3	134 (56,8)	2,6 [2,0;3,3]	67 (58,3)	2,3 [1,2;2,9]	0,791 [0,589;1,064] 0,1193
Therapieabbruch aufgrund eines UE[a]	32 (13,6)	NE [NE;NE]	8 (7,0)	NE [NE;NE]	1,506 [0,689;3,291] 0,3008

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n. b.: nicht berichtet; NE: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

a: Hier sind alle Patienten angegeben, die als Folge des UE Therapieabbruch angegeben haben. Es ist möglich, dass als primärer Abbruchgrund ein anderer Grund als UE angegeben wurde (wenn z. B. zeitgleich eine Progression auftrat), weshalb die Anzahlen im Studienbericht Tabelle 14.3. für die ITT-Population etwas niedriger sind (Therapieabbruch mit Grund UE: 25 vs. 7).

Im Ramucirumab+BSC-Arm berichteten 94,5% der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis, im Placebo+BSC-Arm lag dieser Wert bei 87,8%.

Trotz längerer Beobachtungsdauer war der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis im Ramucirumab+BSC-Arm vergleichbar zum Placebo+BSC-Arm (44,9% vs. 44,3%). Der Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis vom CTCAE-Grad ≥3 war im Ramucirumab+BSC-Arm etwas geringer (56,8% vs. 58,3%). Obwohl aufgrund der längeren Beobachtungsdauer mehr Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis oder unerwünschten Ereignis vom CTCAE-Grad ≥3 zu erwarten waren, zeigt sich zumindest kein Nachteil für die Behandlung mit Ramucirumab+BSC. Ein etwas höherer Anteil im Ramucirumab+BSC-Arm brach die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab (13,6% vs. 7,0%).

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern wurden für das vorliegende Dossier zur Ermittlung des Behandlungsunterschiedes nicht die naiven Raten, sondern jeweils die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses betrachtet. Die HR zeigten keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI] für unerwünschte Ereignisse: 1,056 [0,834;1,336], für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 0,793 [0,565;1,114], für unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3: 0,791 [0,589;1,064] und für Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses: 1,506 [0,689;3,291]). Die Kaplan-Meier-Kurven sowie die Ergebnisse des Gruppenvergleichs finden sich in Abbildung 8 bis Abbildung 11.

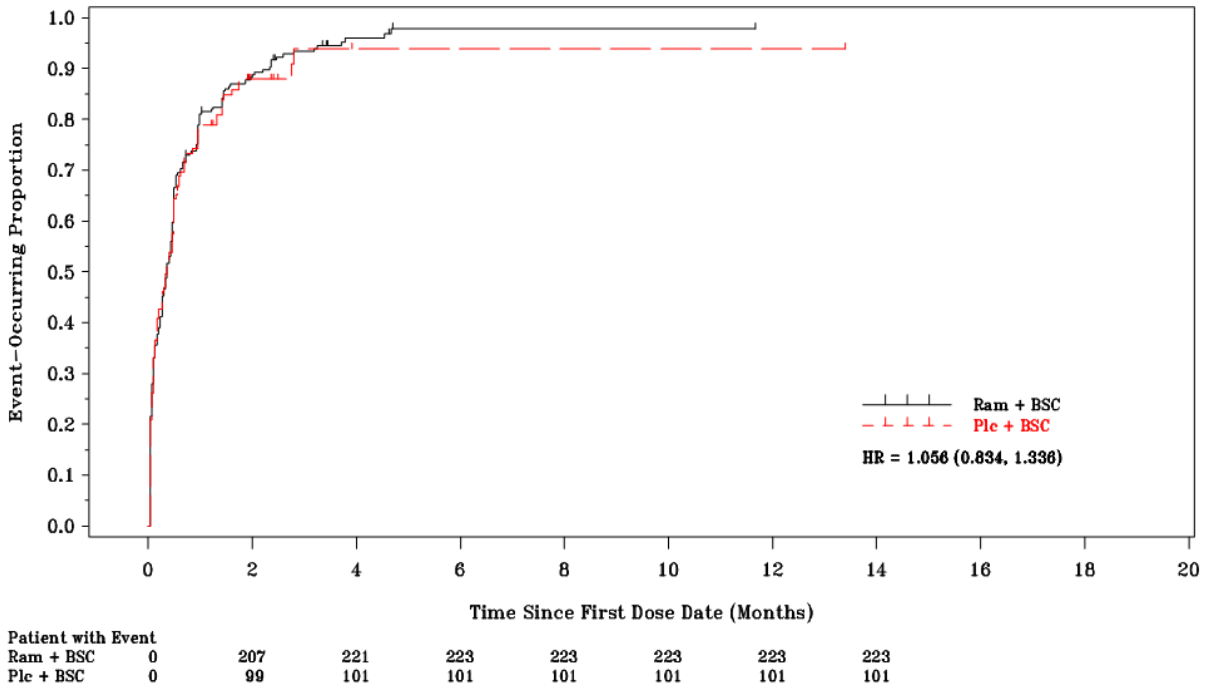

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT (Safety-Population)

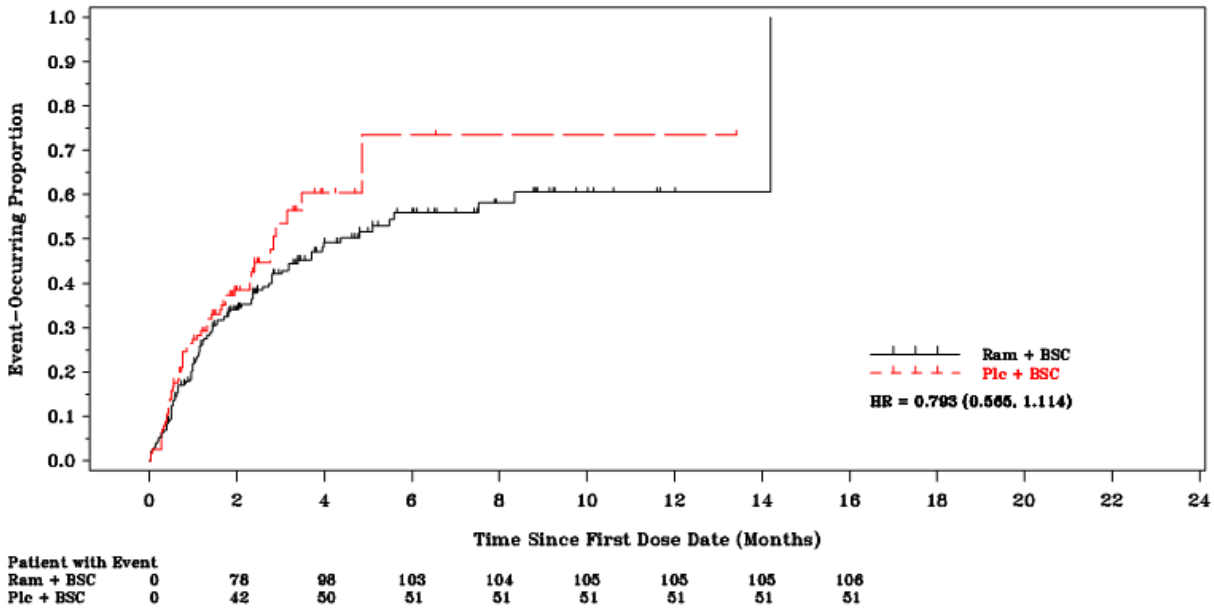

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT (Safety-Population)

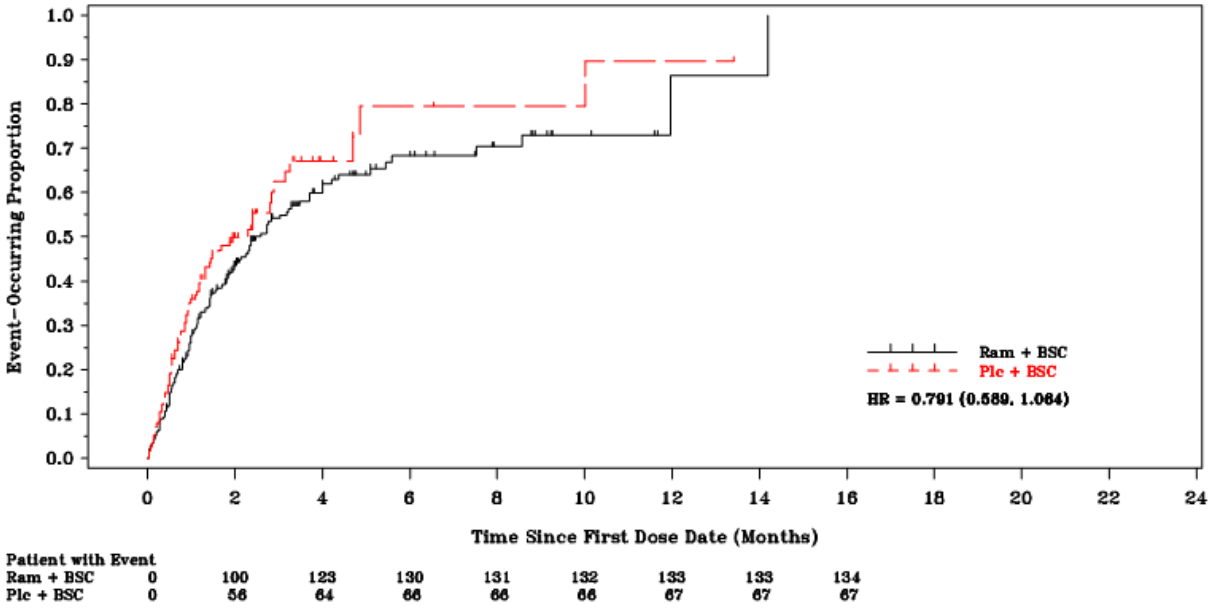

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis vom Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population)

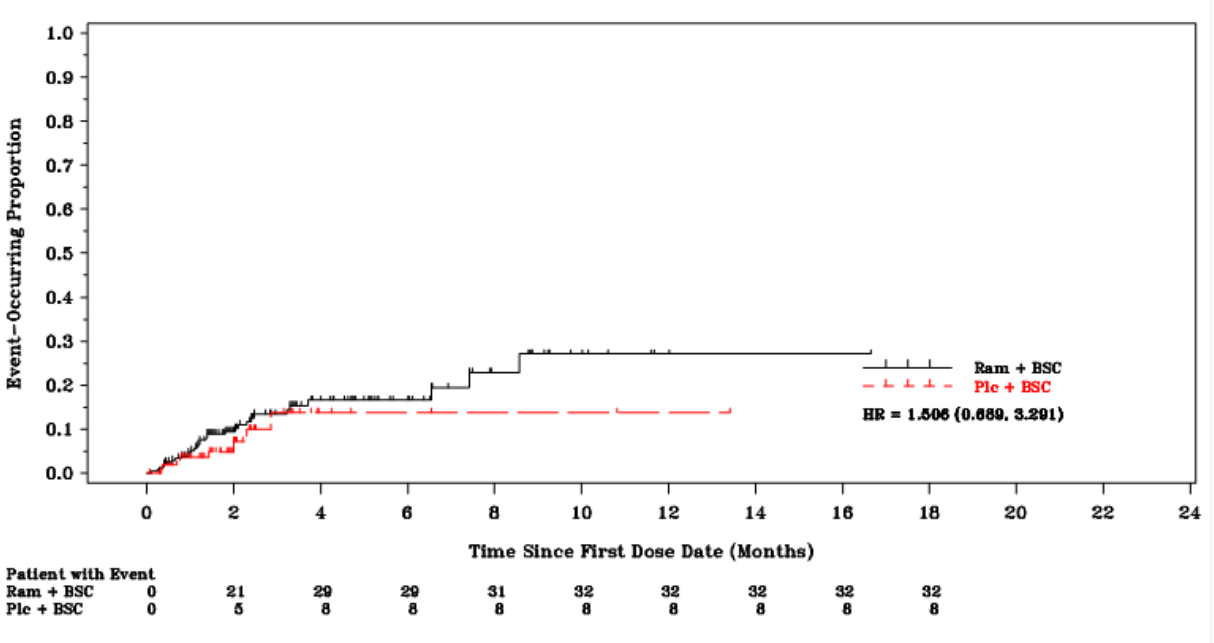

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT (Safety-Population)

Zusätzlich wurden mean cumulative functions für unerwünschte Ereignisse berechnet. Bei dieser Analyse werden nicht nur das erstmalige Auftreten eines Ereignisses sondern auch wiederkehrende Ereignisse in der Analyse berücksichtigt. In Abbildung 12 und Abbildung 13 sind die zugehörigen Grafiken für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 dargestellt. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist dabei ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab zu sehen (HR [95%-KI]: 0,644 [0,456;0,910]).

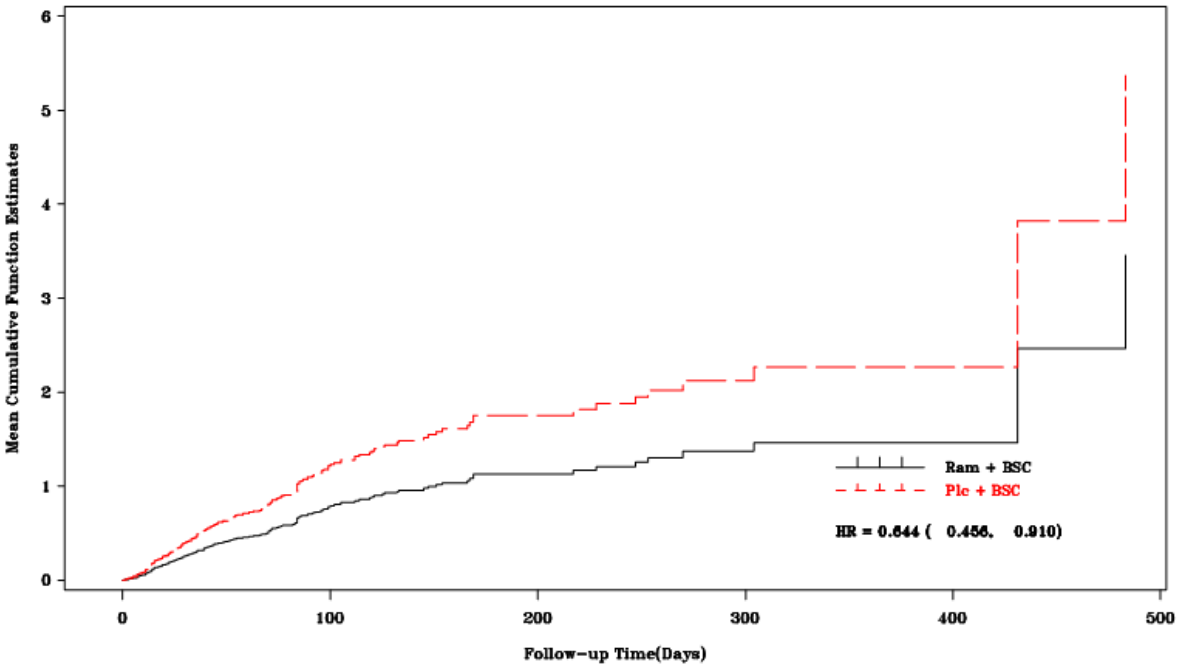

Abbildung 12: Mean cumulative function für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aus RCT (Safety-Population)

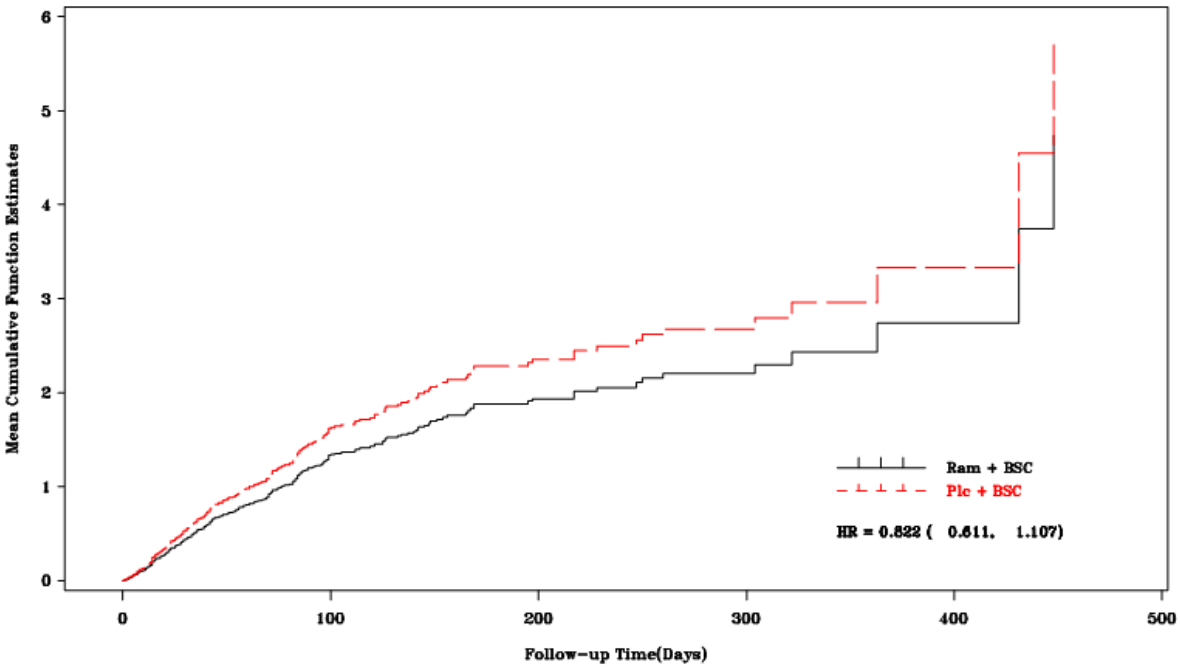

Abbildung 13: Mean cumulative function für ein unerwünschtes Ereignis vom Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten (Kaplan-Meier-Methodik) eines unerwünschten Ereignisses (jeglichen Grades) von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=236**		**Placebo+BSC N=115**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)**
	n (%)	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**n (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI][b] p-Wert[c]**
Arterielle Thrombo-embolien	4 (1,7)	NE [NE;NE]	0	NE [NE;NE]	nicht sinnvoll
Blutungen / Hämorrhagien	30 (12,7)	NE [NE;NE]	13 (11,3)	NE [NE;NE]	0,989 [0,514;1,901] 0,9732
Herzinsuffizienz	1 (0,4)	NE [NE;NE]	0	NE [NE;NE]	nicht sinnvoll
Fisteln	1 (0,4)	NE [NE;NE]	1 (0,9)	NE [NE;NE]	0,229 [0,012;4,386] 0,2955
Gastrointestinale Perforation	2 (0,8)	NE [NE;NE]	1 (0,9)	NE [NE;NE]	0,813 [0,073;9,079] 0,8662
Lebertoxizität	24 (10,2)	NE [9,6;NE]	9 (7,8)	NE [NE;NE]	1,008 [0,464;2,188] 0,9824
Hypertonie	38 (16,1)	NE [NE;NE]	9 (7,8)	NE [NE;NE]	1,839 [0,887;3,812] 0,0957
Infusionsreaktion	1 (0,4)	NE [NE;NE]	2 (1,7)	NE [NE;NE]	0,152 [0,013;1,842] 0,0958
Proteinurie	7 (3,0)	NE [NE;NE]	3 (2,6)	NE [NE;NE]	0,917 [0,233;3,610] 0,9022
Nierenversagen	13 (5,5)	NE [NE;NE]	4 (3,5)	NE [NE;NE]	1,254 [0,404;3,893] 0,6958
Venöse Thrombo-embolien	9 (3,8)	NE [NE;NE]	8 (7,0)	NE [NE;NE]	0,470 [0,180;1,229] 0,1153

BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht

a: Berechnet nach Kaplan-Meier

b: Unstratifizierter, zweiseitiger log-rank p-Wert

c: Wald Test der Therapie-Subgruppen Interaktion des Cox Modells ohne Stratifizierung

Falls das Maximum der Kaplan-Meier-Kurven unter 0,5 (Wahrscheinlichkeit) lag, konnte der Median nicht berechnet werden

Von den im Studienbericht präspezifizierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (jeglichen Grades) traten am häufigsten Hypertonie (16,1% vs. 7,8%,

Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC), Blutungen / Hämorrhagien (12,7% vs. 11,3%) und Lebertoxizität (10,2% vs. 7,8%) auf.

Hypertonie kam sowohl insgesamt zu einem größeren Prozentsatz in der Ramucirumab+BSC-Gruppe vor als auch Hypertonie vom Grad 3. Es gab jedoch keine Hypertonie-Ereignisse vom Grad >3 und kein Patient brach aufgrund von Hypertonie die Therapie ab. Die Medikamente, die gegen Hypertonie zum Einsatz kamen (Diuretika, periphere Vasodilatatoren, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten und Renin-Angiotensin-Blocker), wurden in beiden Behandlungsarmen bei Bedarf eingesetzt. Es wurden geringfügig mehr antihypertensive Medikamente in der Ramucirumab+BSC-Gruppe verwendet, v. a. Calcium-Antagonisten und Renin-Angiotensin-Blocker. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertonie konnte jedoch kein Behandlungsunterschied festgestellt werden.

Insgesamt wurden in den beiden Behandlungsarmen vergleichbare Raten an Blutungen / Hämorrhagien beobachtet (12,7% vs. 11,3% im Ramucirumab+BSC- vs. Placebo+BSC-Arm). Das häufigste Blutungsereignis im Ramucirumab+BSC-Arm war Nasenbluten vom Grad 1 oder 2 (4,7%, vs. 0,9%). Von den bedeutsamsten Blutungsereignissen waren gastrointestinale Blutungen am häufigsten. Dazu wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt, in der nur gastrointestinale Blutungen betrachtet wurden. Die Rate dieser Blutungen einschließlich der schweren Ereignisse (Grad ≥3 und fatale Ereignisse) war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (6,4% vs. 6,1%). Auch die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie zeigte keinen Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,989 [0,514;1,901], p=0,9732).

Für die Auswertung der Lebertoxizität wurde die MedDRA-Kodierung „hepatic disorder“ verwendet, in der auch klinische Toxizität und Laboranomalien Eingang finden. Diese Rate war vergleichbar in beiden Behandlungsarmen (10,2% vs. 7,8% im Ramucirumab+BSC- vs. Placebo+BSC-Arm). Auch die Rate an schweren Ereignissen vom Grad ≥3 war vergleichbar (4,2% vs. 4,3%). Die Rate an Laborereignissen vom Grad ≥3 war im Placebo-Arm etwas höher, dagegen war die Rate der klinischen Ereignisse vom Grad ≥3 im Ramucirumab+BSC-Arm etwas höher [27]. Die Überprüfung der klinischen hepatischen Ereignisse vom Grad ≥3 zeigte, dass der Hauptgrund für diese während der Studie aufgetretenen Ereignisse eine hepatobiliäre Obstruktion mit dem Nachweis einer Krankheitsprogression war [27]. Dennoch zeigte auch hier die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Lebertoxizität keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,008 [0,464;2,188], p=0,9824).

Im Ramucirumab-Arm traten bei vier Patienten (1,7%) arterielle Thromboembolien auf, wohingegen im Placebo-Arm während der deutlich kürzeren Beobachtungszeit keine arteriellen Thromboembolien beobachtet wurden. Im Log-Rank-Test wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (p-Wert=0,2283). Weiterhin kann aus der Abwesenheit eines Ereignisses nicht geschlossen werden, dass kein Risiko für ein Ereignis besteht. Es ist weiterhin sogar möglich, ein KI zu berechnen. Für die obere Grenze eines 95%-KI erfolgt dies auf Grundlage der Formel:

$(1\text{-maximalem Risiko})^n = 0{,}05$, Literatur: [80-81]

Bei n=115 Patienten im Placebo-Arm ergibt sich eine obere Grenze des 95%-KI von ca. 2,61%, wodurch zusätzlich deutlich wird, dass die beobachtete Rate von 1,7% für arterielle Thromboembolien im Ramucirumab-Arm noch deutlich innerhalb des zu erwartenden 95%-KI liegt, weshalb hier nicht von einer Steigerung der Rate der arteriellen Thromboembolien gesprochen werden kann.

Venöse Thromboembolien traten in beiden Behandlungsarmen auf: im Ramucirumab-Arm bei neun Patienten (3,8%), im Placebo-Arm (trotz der deutlich kürzeren Beobachtungszeit) bei acht Patienten (7,0%). Damit konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden (HR [95%-KI] 0,470 [0,180;1,229], p=0,1153). Im Placebo-Arm wurden zwei Ereignisse vom Grad 5 (Lungenembolie) beobachtet, wohingegen im Ramucirumab-Arm kein Ereignis >3 Grad auftrat.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten der weiteren unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (siehe Tabelle 4-49) konnte ebenfalls kein Behandlungsunterschied festgestellt werden.

Der Vollständigkeit halber wird im Folgenden zusätzlich eine Übersicht der häufig aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der REGARD Studie präsentiert (Tabelle 4-50), für die keine weiteren Analysen durchgeführt wurden und die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Tabelle 4-50: Häufige unerwünschte Ergebnisse (Auftreten ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=236 n (%)**		**Placebo+BSC N=115 n (%)**	
	jeglichen Grades	CTCAE-Grad ≥3	jeglichen Grades	CTCAE-Grad ≥3
Fatigue	58 (24,6)	10 (4,2)	28 (24,3)	4 (3,5)
Appetitlosigkeit	57 (24,2)	8 (3,4)	26 (22,6)	4 (3,5)
Erbrechen	47 (19,9)	6 (2,5)	29 (25,2)	5 (4,3)
Abdominaler Schmerz	45 (19,1)	12 (5,1)	29 (25,2)	3 (2,6)
Übelkeit	45 (19,1)	3 (1,3)	30 (26,1)	0
Verstopfung	36 (15,3)	1 (0,4)	26 (22,6)	3 (2,6)
Hypertonie	36 (15,3)	17 (7,2)	9 (7,8)	3 (2,6)
Anämie	35 (14,8)	15 (6,4)	17 (14,8)	9 (7,8)
Diarrhö	34 (14,4)	2 (0,8)	10 (8,7)	2 (1,7)
Asthenie	28 (11,9)	5 (2,1)	19 (16,5)	8 (7,0)
Abdominaler Schmerz (Oberbauch)	27 (11,4)	3 (1,3)	5 (4,3)	0
Gewichtsabnahme	27 (11,4)	3 (1,3)	11 (9,6)	1 (0,9)
Dysphagie	25 (10,6)	5 (2,1)	12 (10,4)	5 (4,3)
Aszites	23 (9,7)	10 (4,2)	11 (9,6)	5 (4,3)
Kopfschmerz	22 (9,3)	0	4 (3,5)	0
Dyspnoe	22 (9,3)		15 (13,0)	7 (6,1)
Peripheres Ödem	20 (8,5)	1 (0,4)	10 (8,7)	2 (1,7)
Husten	19 (8,1)	0	9 (7,8)	0
Rückenschmerz	18 (7,6)	3 (1,3)	11 (9,6)	3 (2,6)
Hypokaliämie	13 (5,5)	5 (2,1)	6 (5,2)	1 (0,9)
Hyponatriämie	13 (5,5)	8 (3,4)	2 (1,7)	1 (0,9)
Schlaflosigkeit	13 (5,5)	1 (0,4)	8 (7,0)	0
Dehydrierung	12 (5,1)	5 (2,1)	4 (3,5)	4 (3,5)
Hypoalbuminämie	12 (5,1)	1 (0,4)	6 (5,2)	1 (0,9)

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 (Ramucirumab-Monotherapie) 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 [64] und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigt ist. Eine Erfassung von therapiebedingten Nebenwirkung findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung regelhaft statt.

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

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

- Geschlecht

- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- geografische Region: Region 1 (NA: Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland) vs. Region 2 (LA: Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon) vs. Region 3 (Asien)[14]
- ECOG-PS (0 vs. ≥1)
- Messbare Erkrankung (ja vs. nein)
- ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. asiatisch vs. sonstiges)
- vorhergehende Erstlinien- oder adjuvante Therapie (Erstlinien-Therapie vs. ausschließlich (neo-)adjuvante Therapie)
- Art der Erstlinien-Therapie (zweifach vs. dreifach)
- Histologischer Subtyp (diffus vs. intestinal vs. nicht beurteilt/nicht verfügbar/fehlend)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (0-2 vs. ≥3)
- Peritonealmetastasen (ja vs. nein)
- Intervall des progressionsfreien Überlebens nach der vorhergehenden Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate)
- Gewichtsverlust in den vorhergehenden drei Monaten (≥10% vs. <10%)[14]
- Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang)[14]

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 [82]. Auch in Deutschland wird die Altersgruppe 65+ vom Statistischen Bundesamt zu Erhebungen für die ältere Bevölkerung gewählt [83]. Es erscheint daher sinnvoll, diese beiden Altersgruppen (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) als Subgruppen zu betrachten.

Die Subgruppen Gewichtsverlust in den vorhergehenden drei Monaten, geografische Region und Lokalisation des Primärtumors wurden entsprechend nach den Stratifizierungskriterien für die Randomisierung gewählt, welche als potentiell prognostische Faktoren erachtet werden. Dabei wurde, wie im Analyseplan vorgesehen, einerseits die Stratifizierung gemäß Dokumentation im IVRS und als Sensitivitätsanalyse die Stratifizierung gemäß Dokumentation im eCRF berücksichtigt.

Ein kürzlich vorausgegangener Gewichtsverlust bei Patienten, die eine Chemotherapie für gastrointestinale Tumore erhalten sollen, beeinflusst den Erfolg der Therapie. Er steht nicht nur mit einem kürzeren Gesamtüberleben in Beziehung, sondern auch mit einer geringeren Responsewahrscheinlichkeit, Lebensqualität und Performance Status. Der Gewichtsverlust

[14] Stratifizierungsparameter

stellt eine unabhängige prognostische Variable dar [84] und entsprechend wurden in der REGARD Studie die Patienten nach ihrem Gewichtsverlust in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn stratifiziert (≥10% vs. <10%). Bei Patienten mit Tumorerkrankungen gilt ein Gewichtsverlust von ≥10% als schwer [85] und solche Patienten sollten ggf. unterstützend oral oder parenteral ernährt werden [86].

Weitere Subgruppen beruhen auf zu Studienbeginn erhobenen Patientencharakteristika, die als prognostische Faktoren in Frage kommen könnten.

Im Hinblick auf die prognostische Signifikanz verschiedener klinischer Faktoren liegen bisher bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (und Progression nach vorausgegangener Chemotherapie) keine zureichenden Informationen vor. In einer Studie von Catalano et al. [87] wurde der Einfluss von klinischen Faktoren auf das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, die eine Chemotherapie in der Zweitlinie erhielten, untersucht. Unter anderem wurden folgende Faktoren unabhängig voneinander mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert: ECOG-PS 2 (gegenüber 0 und 1), Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (0-2 vs. ≥3), Zeit bis zur Progression nach vorhergehender Erstlinien-Therapie (≤6 Monate vs. >6 Monate).

Dementsprechend und angepasst an die Baseline-Charakteristika werden der ECOG-PS (0 vs. ≥1), Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (0-2 vs. ≥3) und Intervall des progressionsfreien Überlebens nach der vorhergehenden Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate) als potentiell prognostisch wirksame Faktoren erachtet und als Subgruppen gewählt.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Erkrankung war nicht nötig, 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. Die Randomisierung erfolgte zentral, weshalb in den einzelnen Ländern, in denen die Patientenzahlen zum Teil sehr gering waren (siehe Tabelle 4-51), die Ausgeglichenheit in den Behandlungsgruppen, die durch die Randomisierung angestrebt ist, nicht gewährleistet ist. Deshalb erscheint eine Analyse auf Länderebene nicht sinnvoll und es werden keine getrennten Analysen für einzelne Länder oder Zentren durchgeführt.

Auf die Darstellung der Subgruppe Ethnizität (hispanisch / Latino vs. nicht hispanisch / nicht Latino) wird verzichtet, da diese keine Relevanz für den deutschen Versorgungskontext hat.

Die Trennpunkte für die weiteren Subgruppen folgen der Einteilung im Studienbericht.

Tabelle 4-51: Randomisierte Patienten pro Land

Land	**Region**	**Randomisierte Patienten pro Land**	
		Ramucirumab+BSC	**Placebo+BSC**
Argentinien	LA	4	2
Australien	NA	8	4
Bosnien & Herzegowina	NA	1	3
Brasilien	LA	24	14
Kanada	NA	8	2
Chile	LA	1	1
Kolumbien	LA	2	1
Tschechische Republik	NA	24	13
Ägypten	LA	1	0
Spanien	NA	12	4
Vereinigtes Königreich	NA	13	4
Guatemala	LA	6	2
Kroatien	NA	7	0
Indonesien	Asien	2	1
Indien	LA	16	8
Italien	NA	23	11
Korea	Asien	11	6
Libanon	LA	1	0
Mexiko	LA	0	0
Malta	NA	2	3
Neuseeland	NA	1	1
Philippinen	Asien	1	1
Polen	NA	9	4
Rumänien	NA	13	4
Russland	NA	14	8
Thailand	Asien	1	0
Türkei	LA	5	1
Taiwan	Asien	3	0
USA	NA	25	18
Südafrika	LA	0	1

BSC: Best Supportive Care

Anmerkungen: stratifizierte Randomisierung nach geografische Region (NA vs. LA vs. Asien), Zeit bis zur Progression unter der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate) und messbare Erkrankung (ja vs. nein)

Region 1 (NA): Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland

Region 2 (LA): Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon

Land	Region	Randomisierte Patienten pro Land	
		Ramucirumab+BSC	**Placebo+BSC**
Region 3: Asien			

Eine Übersicht über die Interaktions-p-Werte ist in Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 zu finden. Falls sich daraus ein Hinweis (Interaktionstest: $p<0,2$) oder ein Beleg (Interaktionstest: $p<0,05$) auf eine Effektmodifikation ableiten lässt, werden die entsprechenden Subgruppenergebnisse getrennt für die einzelnen Subgruppenkategorien präsentiert.

Da im Vergleich zur Fallzahl eine sehr große Zahl an Post-hoc-Subgruppenanalysen durchgeführt wird, muss auf das multiple Testproblem hingewiesen werden. Eine gewisse Anzahl von fälschlicherweise signifikanten Interaktionstests ist zu erwarten. Die Ergebnisse werden daher vorrangig inhaltlich diskutiert und die Fazitrelevanz individuell betrachtet. Grundsätzlich werden aber Hinweise auf quantitative Interaktionen, bei denen die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen in die gleiche Richtung zeigen, jedoch nur einige Subgruppen statistische Signifikanz aufweisen, als nicht fazitrelevant angesehen und für die Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt. Bei Hinweisen auf qualitative Interaktion werden die einzelnen Subgruppenergebnisse stets in Zusammenhang mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation interpretiert.

Bei Belegen auf Interaktion werden nur die einzelnen Effektschätzer der Subgruppen betrachtet, nicht jedoch der Gesamteffekt.

Es werden somit die im Studienbericht präsentierten Subgruppenauswertungen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben berichtet. Zusätzlich werden für die Krankheitskontrollrate, die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands auf einen ECOG-PS ≥ 2 und unerwünschte Ereignisse die Subgruppen nach Geschlecht und Alter präsentiert. Die in Abschnitt 4.2.5.5 geforderte Subgruppe nach Krankheitsschwere bzw. -stadium war nicht nötig, da die betrachteten Patienten bereits im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krebserkrankung behandelt werden und somit nur diese Subgruppe betrachtet wird. Ebenso werden Zentrums- und Ländereffekte nicht präsentiert, da in den einzelnen Ländern zum Teil sehr geringe Patientenzahlen beobachtet wurden (siehe Tabelle 4-51), weshalb eine Analyse auf Länder- oder Zentrenebene nicht sinnvoll erscheint. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen werden für den Endpunkt objektive Ansprechrate keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Auch für die Endpunkte Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) werden aufgrund der zum Teil sehr geringen Patientenzahlen keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für den Endpunkt Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression) werden ebenfalls keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet (Ramucirumab-Monotherapie) vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 4-52: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (1)

Endpunkt	**p-Wert aus Interaktionstest**							
	Geschlecht	Alter	Region	ECOG-PS	messbare Erkrankung	ethnische Zugehörigkeit	vorherige Therapie	Art der Erstlinien-therapie
Gesamtüberleben[a]	0,0629[+]	0,5569	0,0343*	0,1361[+]	0,2054	0,7439	0,6373	0,8158
PFS[a]	0,0071*	0,9445	0,6265	0,1754[+]	0,8047	0,5109	0,1003[+]	0,6448
Tumorbewertung: Krankheitskontrollrate	0,1294[+]	0,6009	n. d.					
Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands auf einen ECOG-PS ≥2	0,9218	0,3234						
Zeit bis zum Auftreten eines UE	n. d.	n. d.	n. d.					
Zeit bis zum Auftreten eines SUE[b]	0,3742	0,5656						
Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3[b]	0,5215	0,7580						
Zeit bis zum Abbruch aufgrund UE[b]	0,6434	0,6676						
UE von speziellem Interesse[b]								
Arterielle Thromboembolien	0,9985	0,9999	n. d.					
Blutungen / Hämorrhagien	0,9013	0,0945[+]						
Herzinsuffizienz	0,9994	0,9992						
Fisteln	0,9998	0,9974						
Gastrointestinale Perforation	1,0000	0,9961						
Lebertoxizität	0,9602	0,2233						
Hypertonie	0,8365	0,7287						
Infusionsreaktion	0,9965	0,9998						
Proteinurie	0,6236	0,9714						
Nierenversagen	0,1824[+]	0,7920						

Endpunkt	**p-Wert aus Interaktionstest**							
	Geschlecht	Alter	Region	ECOG-PS	messbare Erkrankung	ethnische Zugehörigkeit	vorherige Therapie	Art der Erstlinien-therapie
Venöse Thromboembolien	0,5112	0,4784						

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n. d.: nicht durchgeführt; PFS: progressionsfreies Überleben; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

a: p-Wert basiert auf Wald Test der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe aus dem stratifizierten Cox-Modell (nach Randomisierungsstrata: Gewichtsverlust, Lokalisation des Primärtumors, Region); ist die untersuchte Subgruppe gleichzeitig Stratifizierungsparameter, so wird diese Variable üblicherweise nicht mit in das Modell aufgenommen

b: p-Wert basiert auf Wald Test der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe aus einem unstratifizierten Cox-Model

+: Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p<0,2$)

*: Beleg für eine Effektmodifikation ($p<0,05$)

Tabelle 4-53: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (2)

Endpunkt	**p-Wert aus Interaktionstest**							
	histologischer Subtyp	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	Peritoneal-metastasen	PFS-Intervall nach Erstlinien-Therapie	Gewichtsverlust (CRF)	Gewichtsverlust (IVRS)	Lokalisation des Primärtumors (CRF)	Lokalisation des Primärtumors (IVRS)
Gesamtüberleben[a]	0,1655[+]	0,7633	0,8750	0,3524	0,2297	0,6473	0,8631	0,7210
PFS[a]	0,8599	0,2471	0,0583[+]	0,7571	0,6445	0,9052	0,9600	0,8231

CRF: Case Report Form; IVRS: Interactive Voice Response System; PFS: progressionsfreies Überleben

Für die Endpunkte Tumorbewertung (Krankheitskontrollrate), Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS, Zeit bis zum Auftreten eines UE, Zeit bis zum Auftreten eines SUE, Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3, Zeit bis zum Abbruch aufgrund UE und Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse wurden diese Subgruppenanalysen nicht durchgeführt

a: p-Wert basiert auf Wald Test der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe aus dem stratifizierten Cox-Modell (nach Randomisierungsstrata: Gewichtsverlust, Lokalisation des Primärtumors, Region); ist die untersuchte Subgruppe gleichzeitig Stratifizierungsparameter, so wird diese Variable üblicherweise nicht mit in das Modell aufgenommen

+: Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p<0,2$)

*: Beleg für eine Effektmodifikation ($p<0,05$)

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie REGARD	Ramucirumab+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR[a] [95%-KI], p-Wert
Geschlecht					
Männer	129/169	5,2 [4,2;5,8]	70/79	3,7 [2,5;4,4]	0,676 [0,499;0,916], 0,0109
Frauen	50/69	5,4 [3,2;6,6]	29/38	4,6 [2,9;7,3]	1,431 [0,852;2,405], 0,1751
Region					
NA	135/165	5,2 [4,4;5,6]	68/80	4,5 [3,6;5,9]	0,896 [0,667;1,205], 0,4665
LA	33/55	5,1 [3,0;8,8]	24/29	2,6 [1,9;3,3]	0,464 [0,265;0,813], 0,0061
Asien	11/18	6,5 [2,3;n. b.]	7/8	4,8 [0,9;7,1]	0,694 [0,265;1,818], 0,4544
ECOG-PS					
0	47/67	6,2 [5,3;9,4]	25/31	6,8 [5,8;10,2]	1,075 [0,638;1,810], 0,7854
≥1	132/171	4,6 [3,6;5,4]	74/86	2,9 [2,4;3,8]	0,682 [0,508;0,915], 0,0105
Histologischer Subtyp					
diffus	68/96	6,1 [4,9;8,5]	39/44	3,7 [2,4;5,6]	0,560 [0,366;0,857], 0,0071
intestinal	41/52	4,8 [3,2;6,2]	27/35	4,4 [2,2;5,9]	1,009 [0,583;1,745], 0,9785
nicht beurteilt / nicht verfügbar / fehlend	70/90	4,2 [3,3;5,4]	33/38	3,3 [2,5;5,8]	0,908 [0,579;1,423], 0,6712

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NA: Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland; n. b.: nicht berechenbar; LA: Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon

a: stratifiziert nach Gewichtsverlust, Lokalisation des Primärtumors, geografische Region (primäre Analyse)

Beim Gesamtüberleben lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,0629), den ECOG-PS (p=0,1361) und den histologischen Subtyp (p=0,1655) vor. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich durch die geografische Region (p=0,0343).

Diskussion der möglichen Effektmodifikation durch das Geschlecht

Die separate Betrachtung der beiden Geschlechtergruppen zeigt einen numerischen Nachteil von Ramucirumab+BSC mit einem HR [95%-KI] von 1,431 [0,852;2,405] für Frauen im stratifizierten Modell. Das unstratifizierte HR [95%-KI] lag mit 1,072 [0,671;1,711] jedoch näher an der 1. Dieser Unterschied könnte durch Überstratifizierung einer relativ kleinen Subgruppe (N=107) mit elf Strata auf zwei Behandlungsarme zustande kommen. Im Durchschnitt wurden in der Subgruppe der Frauen im Ramucirumab+BSC-Arm weniger als

fünf Ereignisse und im Placebo+BSC-Arm weniger als drei Ereignisse in jedem Stratum beobachtet. Daher wird in diesem Fall die unstratifizierte Analyse als informativer angesehen, besonders, da der prognostische Wert der Stratifizierungsfaktoren in dieser Studie nicht stark ausgeprägt war.

Bei Betrachtung des progressionsfreien Überlebens in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 ist jedoch ein numerischer Vorteil von Ramucirumab+BSC sowohl bei Männern als auch bei Frauen sichtbar.

Das Geschlecht war kein Stratifizierungsparameter in der Studie, weshalb zufällige Imbalancen bezüglich der Verteilung von prognostischen Faktoren innerhalb der Subgruppe der Frauen vorliegen (siehe Tabelle 4-55 und Studienbericht Tabelle 14.13 bis 14.15, [27]).

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen (Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=69**	**Placebo+BSC N=38**
Alter in Jahren		
Median (Spannweite)	59,0 (34-86)	53,5 (24-80)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
weiß	50 (72,5)	26 (68,4)
asiatisch	12 (17,4)	6 (15,8)
schwarz	1 (1,4)	2 (5,3)
andere	6 (8,6)	4 (10,5)
Lokalisation des Primärtumors[a], n (%)		
Magen	64 (92,8)	31 (81,6)
gastroösophagealer Übergang	5 (7,2)	7 (18,4)
Histologischer Subtyp, n (%)		
intestinal	11 (15,9)	8 (21,1)
diffus	35 (50,7)	13 (34,2)
unbestimmt, nicht verfügbar	23 (33,3)	17 (44,7)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, n (%)		
0	1 (1,4)	0 (0,0)
1	23 (33,3)	7 (18,4)
2	25 (36,2)	14 (36,8)
3	20 (29,0)	17 (44,7)
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Peritoneum	26 (37,7)	17 (44,7)
Leber	24 (34,8)	17 (44,7)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC N=69**	**Placebo+BSC N=38**
PFS-Intervall auf vorhergehende Therapie, n (%)		
<6 Monate	41 (59,4)	27 (71,1)
≥6 Monate	27 (39,1)	11 (28,9)
fehlender Wert	1 (1,4)	0 (0,0)
BSC: Best Supportive Care; PFS: progressionsfreies Überleben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung a: Stratifizierungsparameter		

Die medianen Überlebenszeiten sind für Männer und Frauen im Ramucirumab+BSC-Arm ähnlich, im Placebo+BSC-Arm scheint die mediane Überlebenszeit für Frauen länger als die für Männer zu sein. Eine längere Überlebenszeit für Frauen im Placebo+BSC-Arm ist jedoch unerwartet, da das Geschlecht kein bekannter prognostischer Faktor für das Magenkarzinom ist [74,87]. Darüber hinaus wurde dieser Effekt in einer weiteren Studie mit Ramucirumab in einer Kombinationstherapie in der Indikation Magenkarzinom nicht beobachtet (RAINBOW Studie, [88]). Die kleine Fallzahl (n=38) der Frauen im Placebo+BSC-Arm begrenzt zudem die Interpretation. In Abbildung 14 und Abbildung 15 sind die Kaplan-Meier-Kurven für beide Subgruppen und in Abbildung 16 und Abbildung 17 Männer und Frauen getrennt für die Behandlungsgruppen dargestellt.

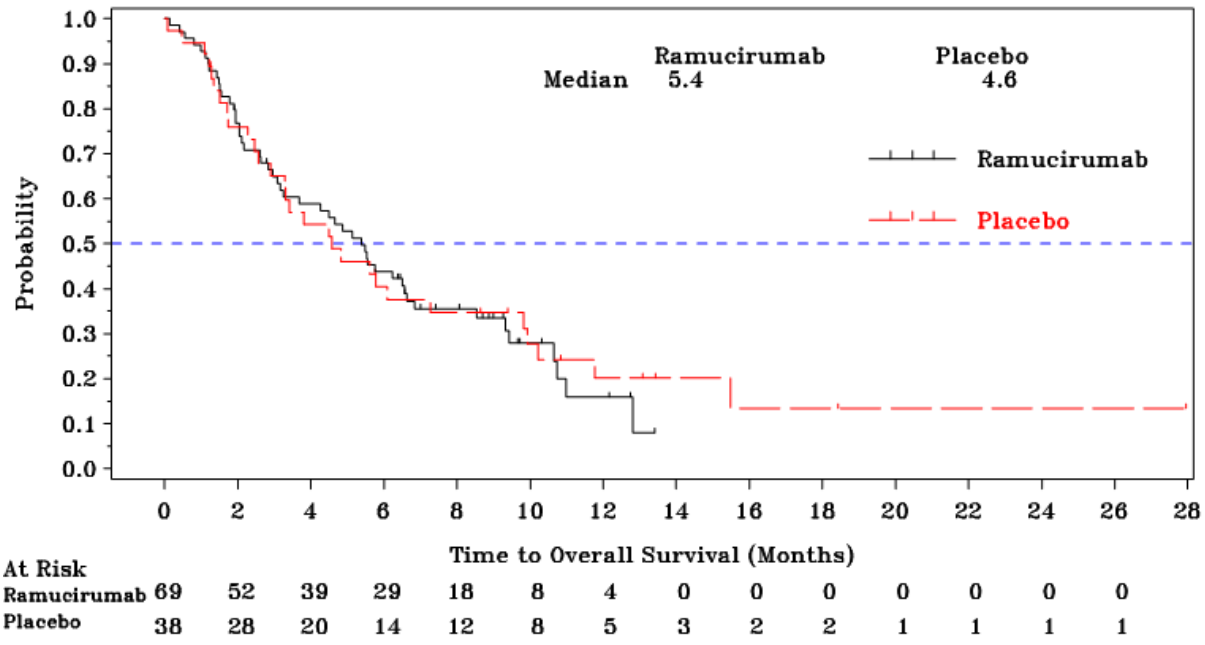

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Subgruppe der Frauen aus RCT (ITT-Population)

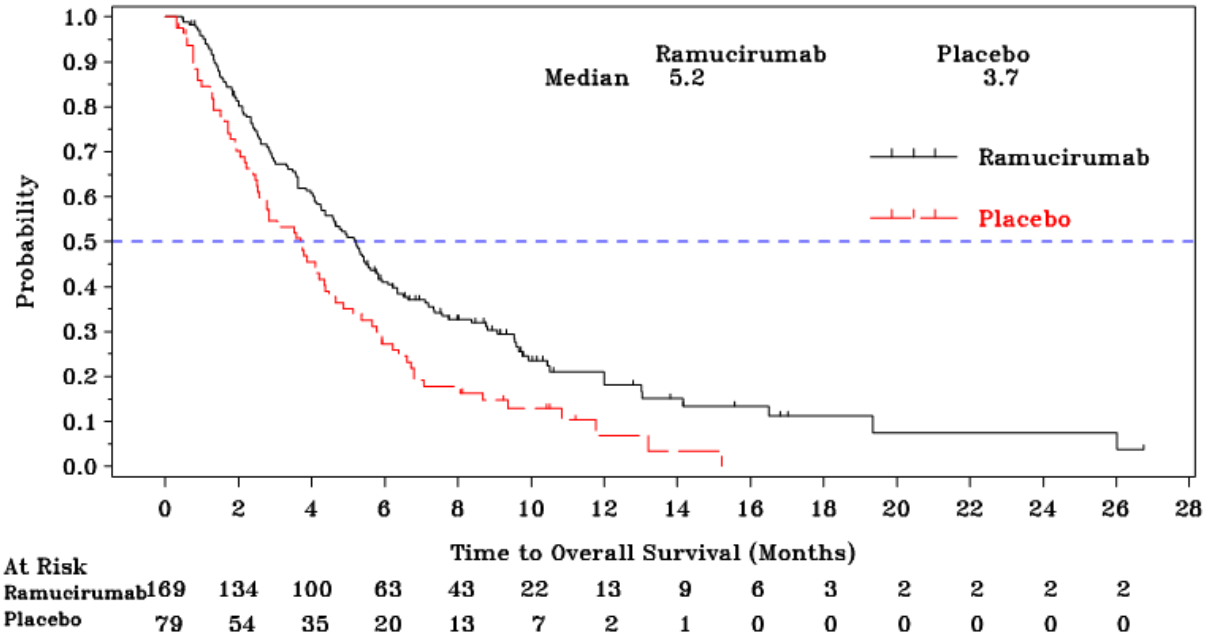

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Subgruppe der Männer aus RCT (ITT-Population)

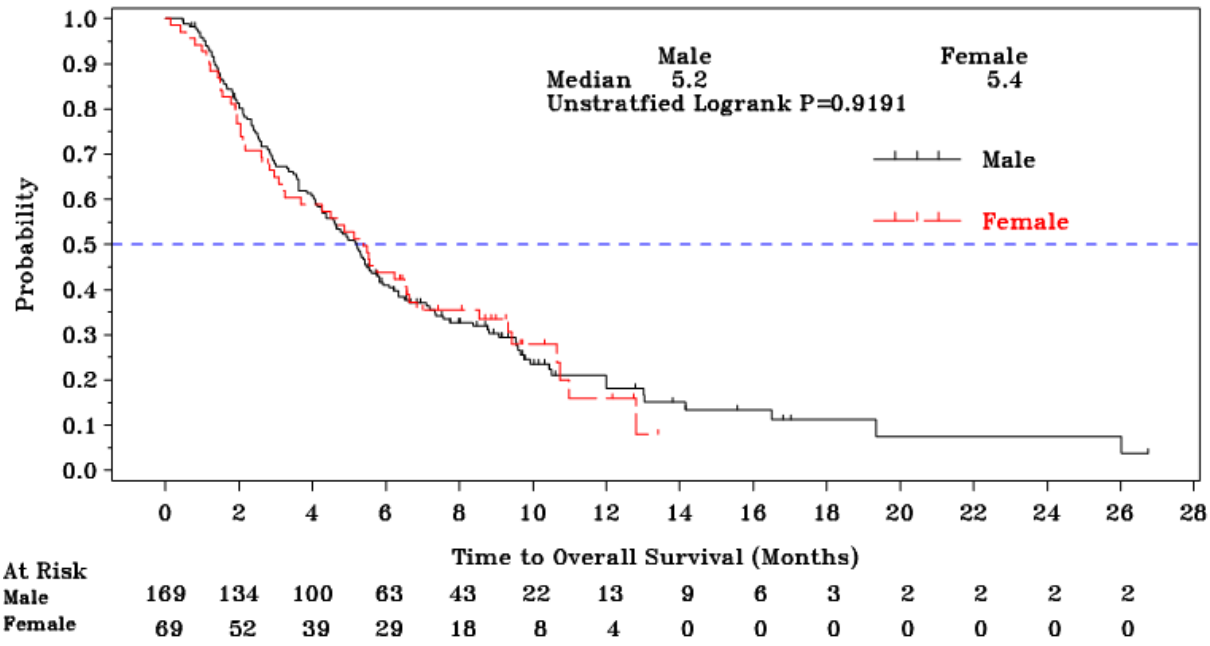

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Geschlecht, Patienten der Ramucirumab-Gruppe aus RCT (ITT-Population)

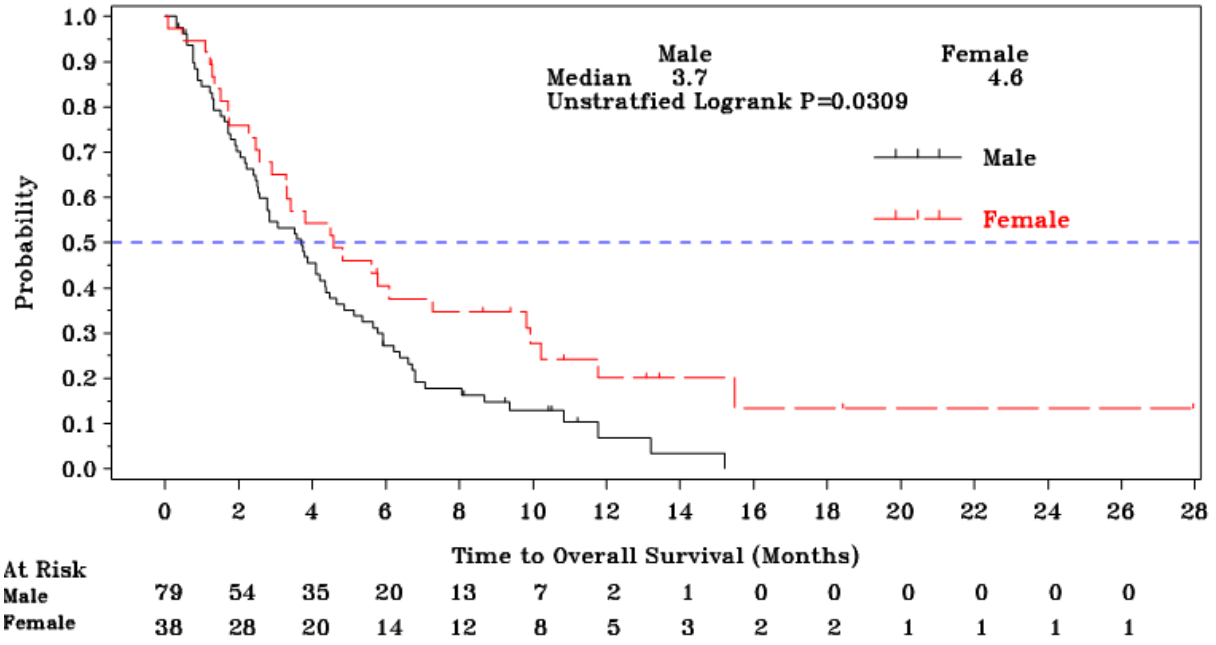

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Geschlecht, Patienten der Placebo-Gruppe aus RCT (ITT-Population)

Es liegt somit weder eine medizinische noch eine wirkmechanismusbasierte Begründung für diesen Befund vor.

In der fast doppelt so großen RAINBOW Studie, in welcher ein vergleichbares Patientenkollektiv behandelt wurde, konnte zudem kein Effekt auf das Überleben durch das Geschlecht beobachtet werden [88].

Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt kein realer Effekt ist, sondern auf Grund zufälliger geringerer Imbalancen und eines multiplen Testens in Verbindung mit einer Überstratifizierung aufgetreten ist.

Da sich aus den aufgeführten Gründen keine Argumente ergeben, die Populationen getrennt zu betrachten, wird die Effektmodifikation durch das Geschlecht als nicht fazitrelevant erachtet.

Diskussion der möglichen Effektmodifikation durch den ECOG-PS

In der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-PS ≥1 (n=257) war ein statistisch signifikanter Vorteil analog zur Gesamtpopulation sichtbar (HR [95%-KI]: 0,682 [0,508;0,915]). In der kleineren Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-PS 0 (n=98) konnte kein Behandlungsunterschied festgestellt werden (HR [95%-KI]: 1,075 [0,638;1,810]). Dies scheint durch das überdurchschnittlich lange mediane Überleben in der Placebo+BSC-Gruppe (6,8 Monate) getrieben zu sein (Placebo+BSC-Arm in der gesamten Studie: 3,8 Monate). Das überdurchschnittlich lange mediane Überleben in der Placebo+BSC-Gruppe der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 wird wie in Tabelle 4-56 dargestellt durch eine

zufällige Imbalance der Nutzung einer post discontinuation therapy (Therapie nach Studienende, PTD) in dieser relativ kleinen Subgruppe verursacht. Bei statistisch signifikantem Vorteil für das progressionsfreie Überleben auch in der ECOG-PS 0 Subgruppe und den überlappenden Konfidenzintervallen erscheint ein zufälliges Ergebnis, welches zudem durch die Postprogressionstherapien beeinflusst sein könnte, im Bereich des Möglichen zu liegen. Außerdem lässt sich dieser Effekt biologisch nicht begründen, weshalb das Ergebnis als zufällig eingestuft wird.

Tabelle 4-56: Verteilung der PDT nach Studienarm, ECOG-PS und Region in der REGARD Studie

		Ramucirumab+BSC	**Placebo+BSC**
ECOG-PS	**Region**	**n (%)**	**n (%)**
0			
	PDT Gesamtpopulation	25 (37,3)	19 (61,3)
	Region NA	19 (40,4)	14 (70,0)
	Region LA	2 (18,2)	2 (33,3)
	Region Asien	4 (44,4)	3 (60,0)
≥1			
	PDT Gesamtpopulation	47 (27,5)	25 (29,1)
	Region NA	34 (28,8)	22 (36,7)
	Region LA	12 (27,3)	3 (13,0)
	Region Asien	1 (11,1)	0

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NA: Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland; PDT: post discontinuation therapy ; LA: Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon

Erneut fand sich auch für den ECOG-PS kein solcher Effekt auf das Überleben in der deutlich umfangreicheren RAINBOW Studie [88]. Des Weiteren wird der Unterschied im ECOG-PS zwischen 0 und 1 im Allgemeinen nicht als prognostischer Faktor betrachtet, während ein ECOG-PS ≥2 gegenüber ECOG-PS 0 oder 1 als prognostisch negativ eingeschätzt wird.

Da sich aus den aufgeführten Gründen keine Argumente ergeben, die Populationen getrennt zu betrachten, wird die Effektmodifikation durch den ECOG-PS als nicht fazitrelevant erachtet.

Diskussion der möglichen Effektmodifikation durch den histologischen Subtyp

In der Subgruppe der Patienten mit einem diffusen histologischen Subtyp war ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil zu beobachten. Das HR [95%-KI] von 0,560 [0,366;0,857] war statistisch signifikant zugunsten von Ramucirumab. In den beiden anderen

Subgruppenkategorien zum histologischen Subtyp konnte kein Behandlungsunterschied festgestellt werden: HR [95%-KI] intestinal: 1,009 [0,583;1,745], nicht beurteilt / nicht verfügbar / fehlend: 0,908 [0,579;1,423].

Die beiden statistisch nicht signifikanten Effektschätzer (intestinaler Subtyp, fehlender oder nicht-verfügbarer / -beurteilbarer Subtyp) liegen sehr nahe an 1 und die Konfidenzintervalle der einzelnen Subgruppen überlappen sich, weshalb ein zufälliges Ergebnis (Tendenz Vorteil oder Nachteil) wahrscheinlich erscheint. Die beobachtete Variabilität in den Schätzern der einzelnen Subgruppen liegt im erwarteten Bereich für eine Studie von dieser Größe und der Anzahl der untersuchten Subgruppen [89]. Bei der Subgruppenauswertung des Endpunkts progressionsfreies Überleben liegt zudem ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab in allen drei Subgruppen vor, was die Annahme der Zufälligkeit in der Interaktion beim Endpunkt Gesamtüberleben unterstützt. Daher wird diese Interaktion als nicht fazitrelevant angesehen.

Diskussion der möglichen Effektmodifikation durch die geografische Region

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lag ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die geografische Region vor. Die beobachtete Interaktion war jedoch quantitativer Natur, da alle Schätzer in den einzelnen Subgruppen auf einen zumindest numerischen Vorteil für Ramucirumab hindeuten und in die gleiche Richtung zeigen. Ein statistisch signifikantes Ergebnis lag nur in der heterogenen Region LA (Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon) vor (HR [95%-KI]: 0,464 [0,265;0,813]). Dies scheint vor allem darauf begründet zu sein, dass in dieser Subgruppe im Placebo+BSC-Arm eine deutlich geringere mediane Überlebenszeit beobachtet wurde. Trotz einer Effektmodifikation durch die Region zeigt sich in allen drei Regionen ein deutlich positiver Effekt im Gesamtüberleben zugunsten einer Therapie mit Ramucirumab, weshalb davon ausgegangen wird, dass der Unterschied im Gesamtüberleben hier auf die Behandlungen nach Studienende zurückzuführen ist, die in den einzelnen Regionen unterschiedlich erfolgt sein können [89]. Nach einem Progress konnten Patienten außerhalb der Studie eine Drittlinien-Therapie mit einem Medikament der Wahl des Arztes (Post discontinuation Therapy, PDT) oder eine rein symptomatische, palliative Betreuung erhalten. Eine PDT hat einen offensichtlichen Einfluss auf das weitere Überleben der Patienten, so dass eine unterschiedliche Verteilung bzw. unterschiedliche Raten der PDT zu einer Verzerrung der Ergebnisse des Gesamtüberlebens führen.

Im Zuge der Korrespondenz mit den Zulassungsbehörden wurde diese Behandlung nach Studienende der Patienten genauer untersucht (siehe Tabelle 4-57). Aufgrund der geringen Fallzahl in der Region Asien konzentriert sich die Argumentation auf die Region NA (Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland) und LA (Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon).

Tabelle 4-57: Verteilung der PDT nach Studienarm und Region in der REGARD Studie

	Ramucirumab+BSC			**Placebo+BSC**			**Total**		
Region	N	PDT n (%)	non-PDT n (%)	N	PDT n (%)	non-PDT n (%)	N	PDT n (%)	non-PDT n (%)
NA	165	53 (32,1)	112 (67,9)	80	36 (45,0)	44 (55,0)	245	89 (36,3)	156 (63,7)
LA	55	14 (25,5)	41 (74,5)	29	5 (17,2)	24 (82,8)	84	19 (22,6)	65 (77,4)

BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NA: Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland; PDT: post discontinuation therapy ; LA: Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon

Es zeigt sich ein Ungleichgewicht der Raten der PDT in den Armen der Studie zuungunsten von Ramucirumab in der Region NA, da relativ mehr Placebo-Patienten eine PDT erhielten als dies für Ramucirumab-Patienten der Fall war. In der Region LA findet sich ein gegenläufiger Trend mit einer höheren Rate einer PDT im Ramucirumab+BSC-Arm.

Weiterhin fällt auf, dass der Vorteil einer Therapie mit Ramucirumab für die Patienten der Region NA, welche keine PDT erhielten, konsistent mit der Gesamtstudie war, da sich die beobachtete HR nur um 0,02 unterschied und ein signifikantes Ergebnis für die Subgruppe ohne PDT in der Gesamtstudie wie auch der Region NA gezeigt werden konnte (ohne PDT: Gesamtstudie HR [95%-KI]: 0,553 [0,403;0,759], p=0,0002; Region NA 0,573 [0,391;0,840], p=0,0040).

In der Stellungnahme zur Orphan-Bewertung wurden weitere unterstützende Post-hoc-Analysen diskutiert [90], die hier nicht noch einmal detailliert aufgeführt werden.

Zusammenfassend lässt sich jedoch feststellen, dass das beobachtete Ergebnis in der Region NA ein Produkt zufälliger Ungleichgewichte wichtiger, das Überleben zweifellos beeinflussender Faktoren ist, die nicht die reale Effektivität von Ramucirumab in der Monotherapie widerspiegeln. Die wirklichen Effekte der Ramucirumab-Monotherapie werden wirklichkeitsnäher durch die post hoc durchgeführte, für PDT balancierte Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens mit einem HR von 0,712 (p=0,0074) abgebildet. Letztlich zeigt sich auch, dass einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtkohorte auf den deutschen Versorgungskontext nichts entgegensteht, was durch eine statistisch valide Basis begründet ist.

Die Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Subgruppen finden sich in Abbildung 18 bis Abbildung 20.

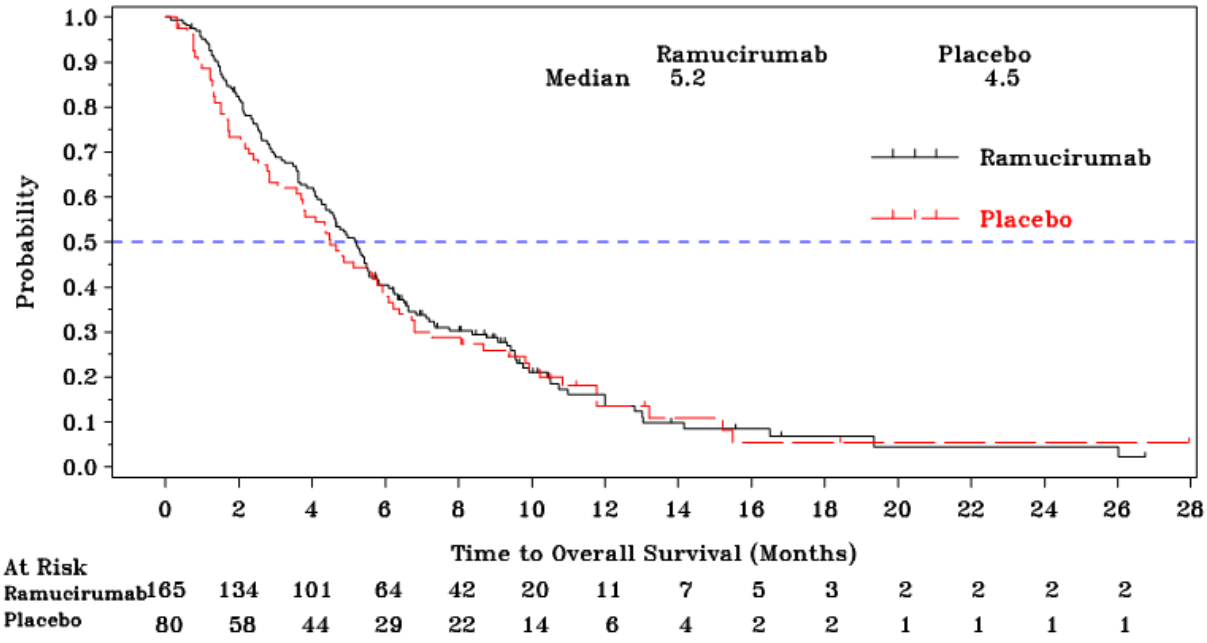

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Subgruppe NA (Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland) aus RCT (ITT-Population)

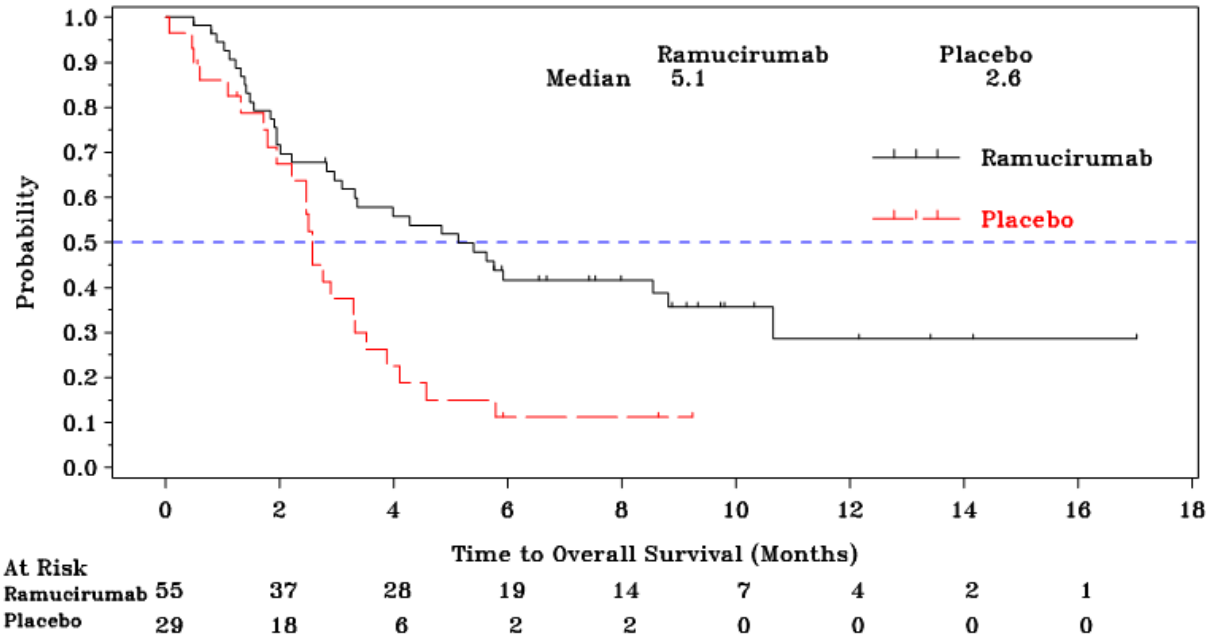

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Subgruppe LA (Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien und Libanon) aus RCT (ITT-Population)

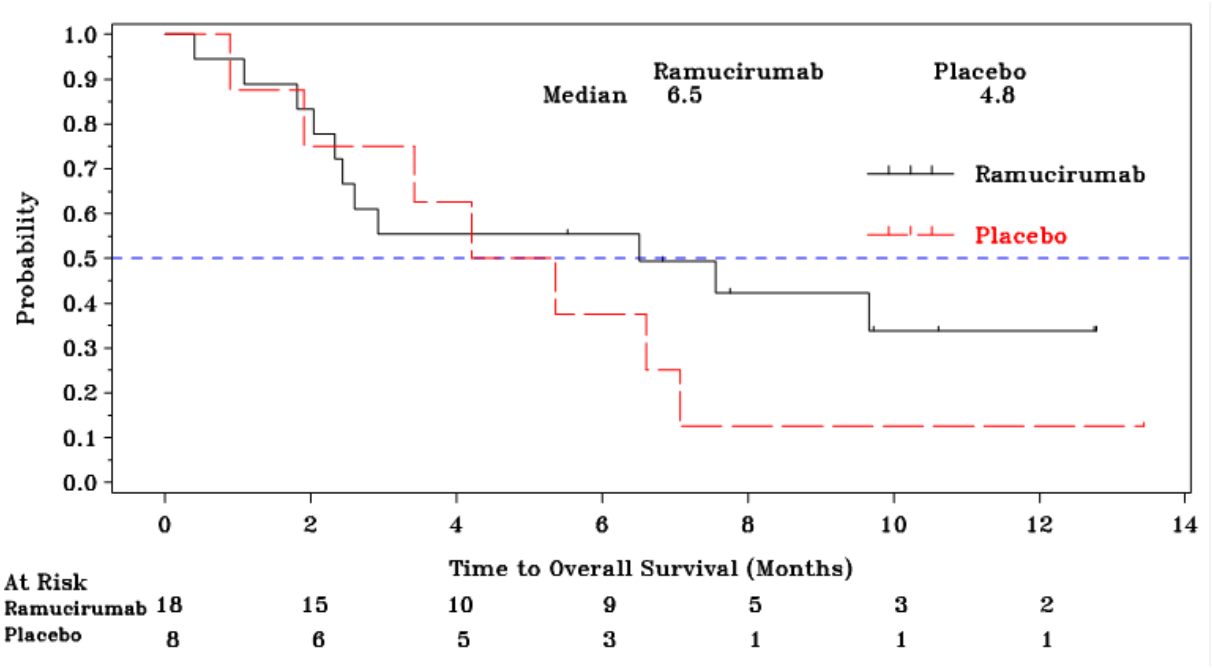

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Subgruppe Asien aus RCT (ITT-Population)

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie REGARD	Ramucirumab+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
Geschlecht					
Männer	139/169	2,5 [1,5;2,8]	75/79	1,3 [1,2;1,4]	0,337 [0,277;0,515], <0,0001
Frauen	60/69	1,9 [1,4;2,8]	33/38	1,4 [1,2;2,5]	0,805 [0,504;1,288], 0,3685
ECOG-PS					
0	53/67	2,8 [2,1;4,0]	26/31	1,7 [1,4;2,6]	0,571 [0,338;0,965], 0,0301
≥1	146/171	1,6 [1,4;2,4]	82/86	1,3 [1,2;1,3]	0,423 [0,315;0,569], <0,0001
Vorherige Therapie					
Erstlinie	168/199	1,9 [1,4;2,7]	94/103	1,4 [1,3;1,4]	0,531 [0,406;0,694], <0,0001
(neo-)adjuvant	31/39	2,9 [1,8;4,0]	14/14	1,3 [1,0;1,4]	0,431 [0,194;0,958], 0,0302
Peritoneal-metastasen					
ja	54/64	1,5 [1,3;2,1]	42/45	1,3 [1,2;1,7]	0,695 [0,438;1,103], 0,1242
nein	145/174	2,6 [1,5;2,8]	66/72	1,4 [1,3;1,4]	0,423 [0,308;0,580], <0,0001

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

Beim progressionsfreien Überleben lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS (p=0,1754), die vorherige Therapie (p=0,1003) und das Vorliegen von Peritonealmetastasen (p=0,0583) vor. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich durch das Geschlecht (p=0,0071).

Diskussion der möglichen Effektmodifikation durch den ECOG-PS

Beide Subgruppen des ECOG-PS zeigen statistisch signifikante Vorteile für Ramucirumab, weshalb diese Interaktion als rein quantitativ und nicht fazitrelevant erachtet wird.

Diskussion der möglichen Effektmodifikation durch die vorherige Therapie

Beide Subgruppen der vorherigen Therapie (Erstlinie vs. (neo-)adjuvant) zeigen statistisch signifikante Vorteile für Ramucirumab, weshalb diese Interaktion ebenfalls als rein quantitativ und nicht fazitrelevant erachtet wird.

Diskussion der möglichen Effektmodifikation durch Peritonealmetastasen

Für Patienten ohne Peritonealmetastasen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab vor (HR [95%-KI]: 0,423 [0,308;0,580]). Für Patienten mit

Peritonealmetastasen ist dieser Effekt in der Tendenz ebenfalls zu beobachten, erreicht aber keine statistische Signifikanz (HR [95%-KI]: 0,695 [0,438;1,103]). Die Interaktion ist somit rein quantitativer Natur und wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Diskussion der möglichen Effektmodifikation durch das Geschlecht

Bei Männern ist analog zur Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ramucirumab+BSC-Gruppe zu beobachten (HR [95%-KI]: 0,337 [0,277;0,515]). Für die relativ kleine Gruppe der Frauen ist dieser Effekt mit einem HR [95%-KI] von 0,805 [0,504;1,288] tendenziell positiv jedoch statistisch nicht signifikant. Der Effektschätzer zeigt jedoch auch einen numerischen Vorteil für Ramucirumab. Die Interaktion ist somit rein quantitativer Art. In Abbildung 21 zeigen die überlappenden Kurven zudem, dass kein nachteiliger Effekt in der Subgruppe der Frauen vorliegt. Da dieser Effekt unerwartet beobachtet wurde und in anderen Studien mit Ramucirumab nicht auftrat [88,91], wird davon ausgegangen, dass diese Interaktion zufällig ist, sie wird als nicht fazitrelevant angesehen.

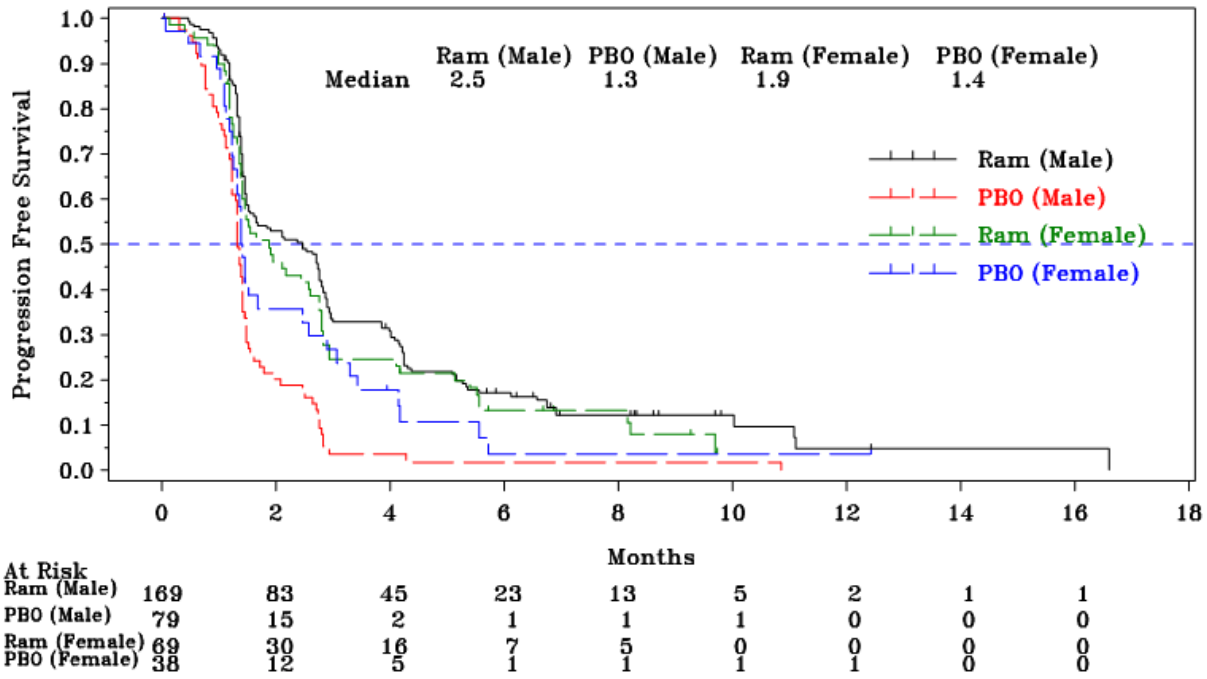

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben nach Geschlecht aus RCT (ITT-Population)

4.3.1.3.2.3 Tumorbewertung – RCT

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie REGARD	**Ramucirumab+BSC**		**Placebo+BSC**		**Behandlungseffekt[a] (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)**		
	N	**n (%) [95%-KI]**	**N**	**n (%) [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
Geschlecht							
Männer	169	84 (49,7) [41,9;57,5]	79	15 (19,0) [11,0;29,4]	4,22 [2,23;7,98]	2,62 [1,62;4,23]	0,31 [0,19;0,42]
Frauen	69	32 (46,4) [34,3;58,8]	38	12 (31,6) [17,5;48,7]	1,87 [0,82;4,30]	1,47 [0,86;2,50]	0,15 [-0,04;0,34]

ARR: absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko;
a: nicht adjustiert

Für die Krankheitskontrollrate zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,1294). Analog zum Gesamteffekt ist eine höhere Krankheitskontrollrate im Ramucirumab+BSC-Arm in beiden Subgruppen zu beobachten. Der Effekt erreicht aber nur in der Subgruppe der Männer statistische Signifikanz (OR [95%-KI]: 4,22 [2,23;7,98]). In der relativ kleinen Gruppe der Frauen zeigt der Effekt in die gleiche Richtung (OR [95%-KI]: 1,87 [0,82;4,30]), weshalb hier eine rein quantitative Interaktion vorliegt, die im Folgenden als nicht fazitrelevant angesehen wird.

4.3.1.3.2.4 Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS) – RCT

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS auf einen ECOG-PS $\geq$2 zeigte sich keine Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen.

4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten (Kaplan-Meier-Methodik) eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie REGARD	Ramucirumab+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert[a]
Blutungen / Hämorrhagien					
Alter					
<65	19/154	NE [NE;NE]	4/70	NE [NE;NE]	1,981 [0,673;5,833], 0,2056
≥65	11/82	NE [NE;NE]	9/45	NE [2,6;NE]	0,552 [0,226;1,346], 0,1854
Nierenversagen					
Geschlecht					
Männer	6/169	NE [NE;NE]	3/77	NE [NE;NE]	0,597 [0,140;2,546], 0,4818
Frauen	7/67	NE [NE;NE]	1/38	NE [NE;NE]	3,802 [0,468;30,901], 0,1792

BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; NE: nicht erreicht

a: zweiseitiger, unstratifizierter Log-Rank p-Wert

Bei den Subgruppenanalysen der unerwünschten Ereignisse zeigten sich insgesamt wenig statistisch signifikante Interaktionen. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter vor (p=0,0945). Der Median wurde jedoch in keiner Subgruppe erreicht und es zeigte sich in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Ergebnisse sind nur begrenzt interpretierbar und werden nicht als fazitrelevant erachtet. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Abbildung 22 und Abbildung 23.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von Nierenversagen lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor (p=0,1824). Auch hier wurde der Median in keiner Subgruppe erreicht und es zeigte sich ebenfalls in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Auch diese Ergebnisse sind nur begrenzt interpretierbar und werden nicht als fazitrelevant erachtet. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Abbildung 24 und Abbildung 25.

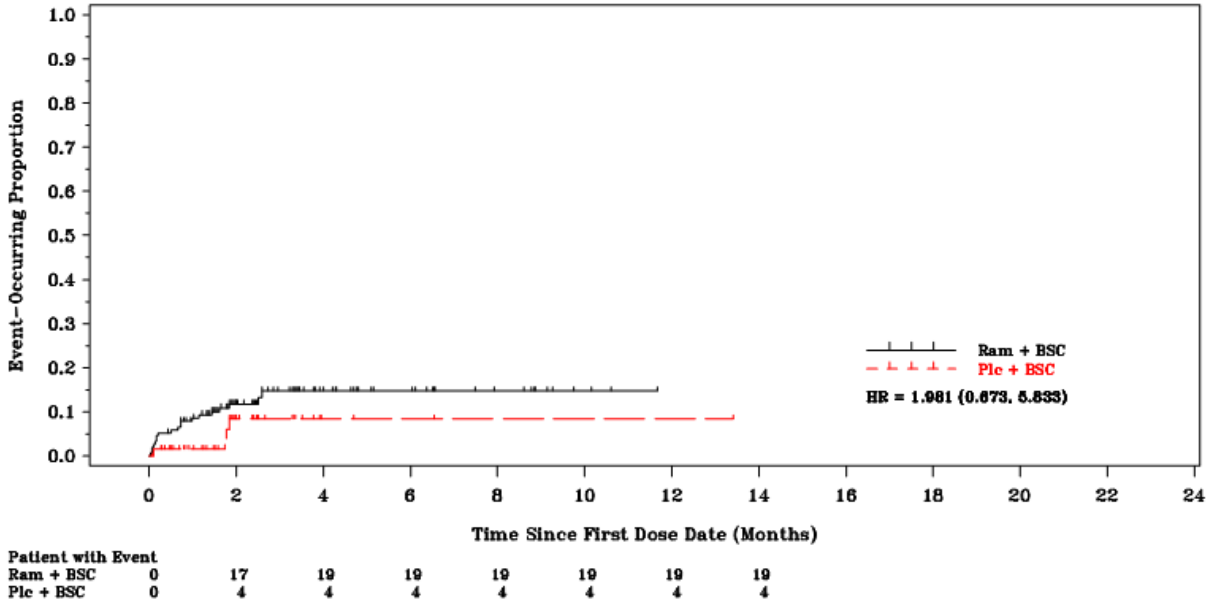

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien (<65 Jahre) aus RCT (Safety-Population)

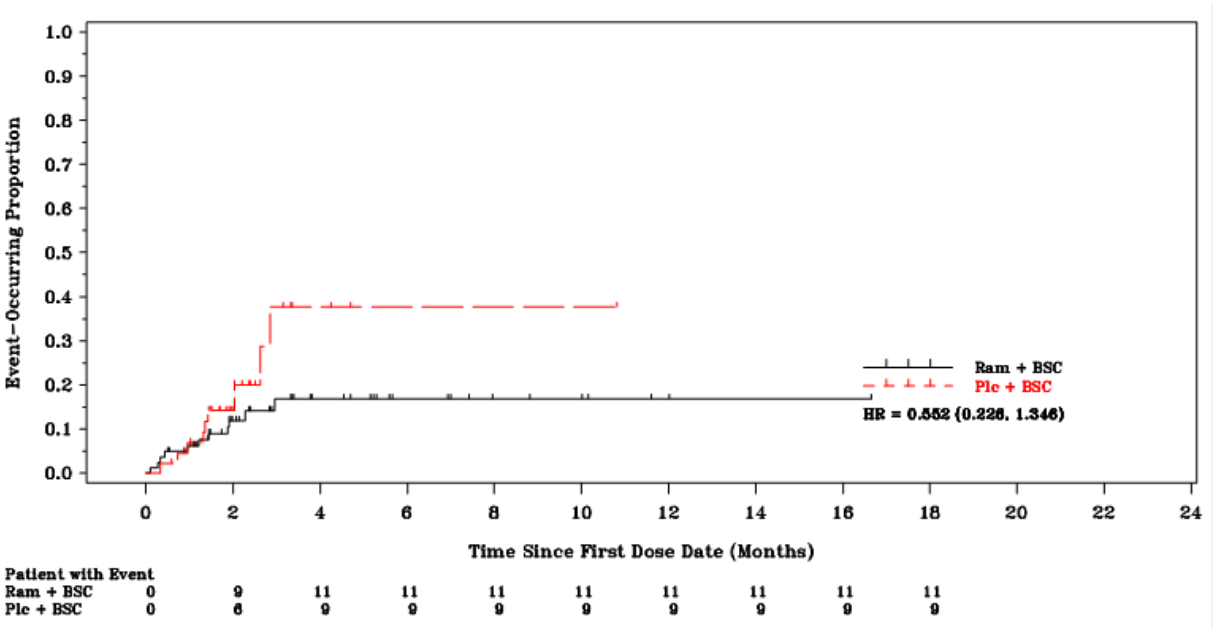

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien (≥65 Jahre) aus RCT (Safety-Population)

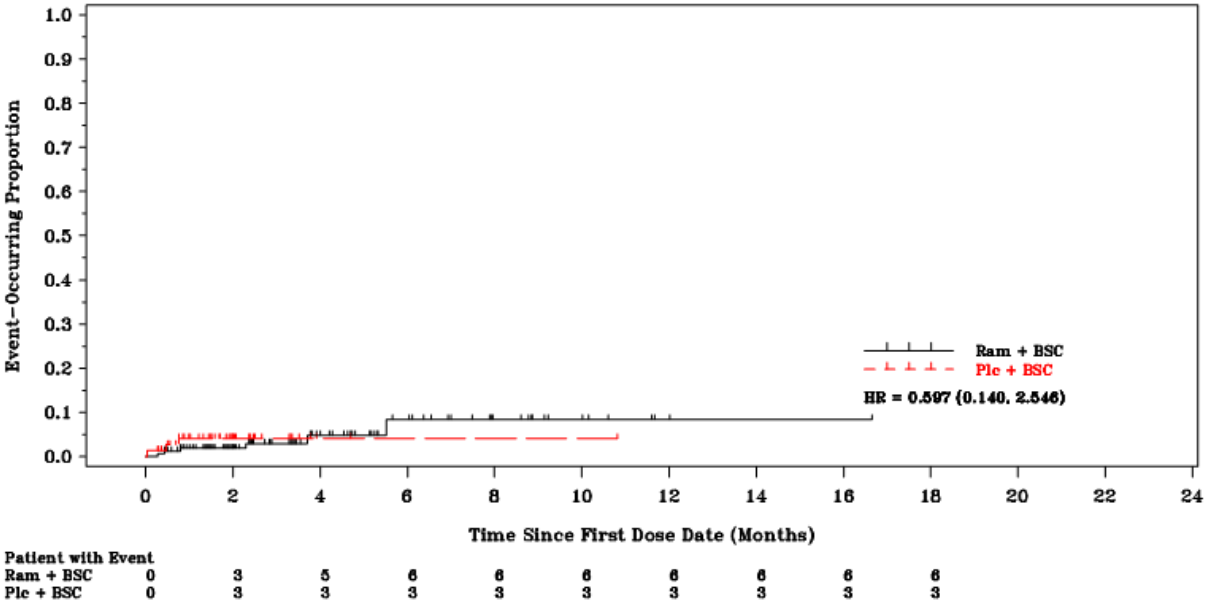

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten von Nierenversagen (Männer) aus RCT (Safety-Population)

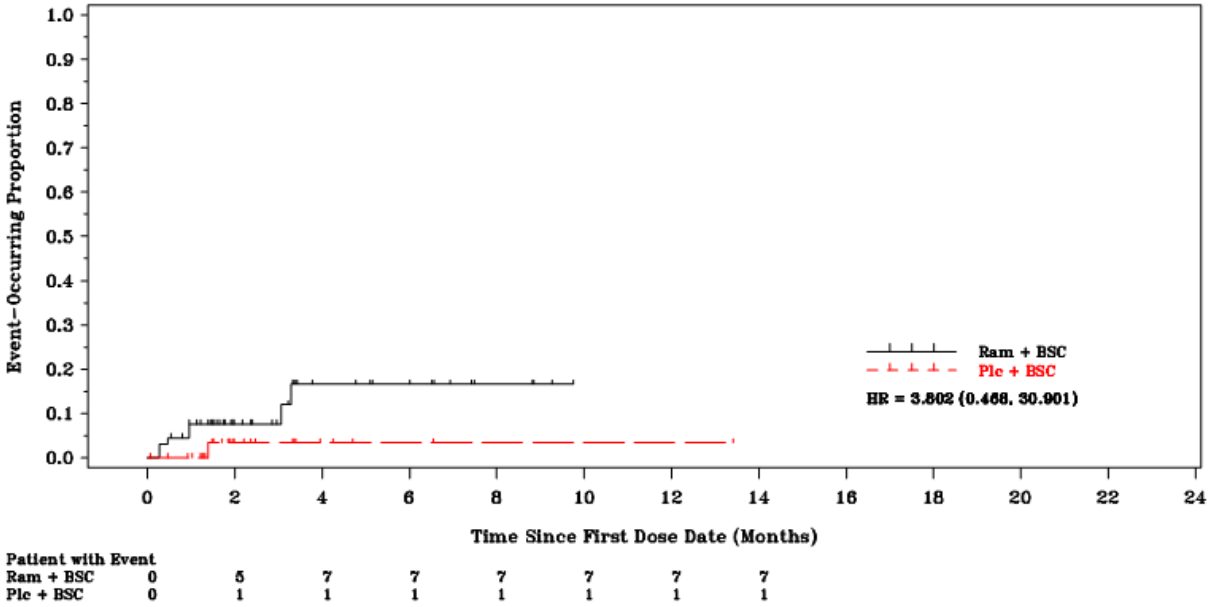

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten von Nierenversagen (Frauen) aus RCT (Safety-Population)

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 2:1 randomisierte, kontrollierte REGARD Zulassungsstudie herangezogen. Diese vergleicht die Intervention Ramucirumab in Kombination mit BSC gegen Placebo in Kombination mit BSC. Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst. Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet (Ramucirumab-Monotherapie) 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 bei einer 2:1 Randomisierung 179 Todesfälle (75,2%) in der Ramucirumab+BSC-Gruppe und 99 Todesfälle (84,6%) in der Placebo+BSC-Gruppe beobachtet. Das mediane Überleben war unter Ramucirumab+BSC-Behandlung mit 5,2 Monaten um 1,4 Monate länger als mit Placebo+BSC (3,8 Monate). Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, da das Gesamtüberleben der Patienten unter Ramucirumab+BSC-Behandlung statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert wurde. Das Mortalitätsrisiko war für die Patienten in der Ramucirumab+BSC-Gruppe um 22% niedriger als in der Placebo+BSC-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,776 [0,603;0,998]). Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen den statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ramucirumab aus der primären Analyse.

Bei den Subgruppenanalysen zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Progressionsfreies Überleben

Es wurden bei einer 2:1 Randomisierung insgesamt 199 Ereignisse (Tod oder Progression) im Ramucirumab+BSC-Arm und 108 Ereignisse im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Ramucirumab+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 52% (HR [95%-KI]: 0,483 [0,376;0,620]). Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Ramucirumab+BSC-Gruppe (2,1 Monate) um 0,8 Monate länger als in der Placebo+BSC-Gruppe (1,3 Monate). Auch hier wurden die Ergebnisse der primären Analyse durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Tumorbewertung

Von den 238 Patienten, die der Ramucirumab+BSC-Behandlung zugeteilt waren, erreichte ein Patient ein bestätigtes komplettes und sieben Patienten ein bestätigtes partielles Ansprechen. In der Placebo+BSC-Gruppe erreichte hingegen kein Patient ein bestätigtes komplettes und drei Patienten ein bestätigtes partielles Ansprechen. Die Gesamtansprechrate lag daher bei 3,4% in der Ramucirumab+BSC-Gruppe und bei 2,6% in der Placebo+BSC-Gruppe. Der Behandlungsunterschied war statistisch nicht signifikant. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen wurde die Dauer des Ansprechens nicht berechnet und auch keine Subgruppenauswertungen durchgeführt.

Bei weiteren 108 Patienten in der Ramucirumab+BSC-Gruppe und 24 Patienten in der Placebo+BSC-Gruppe wurde eine Stabilisierung der Erkrankung beobachtet. Die Krankheitskontrollrate ist damit unter Ramucirumab+BSC mit 48,7% statistisch signifikant höher als unter Placebo+BSC mit 23,1% (OR [95%-KI]: 3,13 [1,90;5,15]). Die Dauer der Krankheitskontrolle war ebenfalls länger unter Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC: 4,2 Monate vs. 2,9 Monate. Das HR [95%-KI] belegt mit 0,569 [0,335;0,965] einen Vorteil für Ramucirumab+BSC.

Bei den Subgruppenanalysen zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen war vom Patienten zu Studienbeginn und jeweils vor der Infusion an Zyklus 4, 7 und 10 (also nach etwa sechs, zwölf und 18 Wochen in der Studie) auszufüllen. Die relative Rücklaufquote der Fragebögen lag bei über 80% zu allen Erhebungszeitpunkten. Da die mediane Behandlungsdauer im Ramucirumab+BSC-Arm vier Zyklen und im Placebo+BSC-Arm drei Zyklen betrug, war die absolute Rücklaufquote jedoch deutlich geringer.

Bei der ersten Erhebung der Symptomatik zum Zyklus 4 (nach sechs Wochen) lagen die Raten für eine Verbesserung in den QLQ-C30 Symptomskalen im Ramucirumab+BSC-Arm bei 5,9% bis 15,1%. Für die Domänen Fatigue, Schmerzen und Appetitverlust lagen die Raten für eine Verbesserung im Ramucirumab+BSC-Arm bei 10,5% bis 15,1%. Im Placebo+BSC-Arm lagen die Raten für eine Verbesserung bei 2,6% bis 6,0%. Die Raten für Stabilisierung reichten von 16,0% bis 36,6% im Ramucirumab+BSC-Arm und 8,5% bis 18,8% im Placebo+BSC-Arm. In sechs der acht Symptom-Skalen war die Rate der Stabilisierung im Ramucirumab+BSC-Arm ≥20%, wohingegen im Placebo+BSC-Arm in keiner Domäne eine Rate ≥20% erreicht wurde. Die Raten für eine Verschlechterung variierten im Ramucirumab+BSC-Arm zwischen 3,8% und 17,6% und im Placebo+BSC-Arm zwischen 0,9% und 8,5%. Im Ramucirumab+BSC-Arm lag die Rate für eine Verschlechterung in fünf der acht Symptomskalen über 10%, im Placebo+BSC-Arm wurde keine Verschlechterung über 10% beobachtet.

Die über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik umfasst sowohl die krankheitsbedingte als auch die therapieassoziierte Symptomatik. Bezüglich der Patienten mit klinisch relevanten Verschlechterungen sind Nachteile für Ramucirumab+BSC zu

beobachten, gleichzeitig sind aber auch Vorteile bezüglich des Anteils der Patienten mit relevanten Verbesserungen bzw. einer Stabilisierung der Symptomatik zu sehen. Die Rate an Patienten, die im Verlauf einen Fragebogen ausfüllten, war im Ramucirumab+BSC-Arm zu jedem Zeitpunkt höher als im Placebo+BSC-Arm. Zudem zeigten relativ mehr Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm zu jedem Zeitpunkt eine relativ höhere Rate von Stabilisierungen oder Verbesserungen der einzelnen Subskalen, so dass zumindest davon ausgegangen werden kann, dass es insgesamt gesehen zu keiner Beeinträchtigung der Symptomatik durch eine Therapie mit Ramucirumab kam.

Im Hinblick auf die aufgrund des Ausscheidens der Patienten aus der Studie unvermeidbar geringe absolute Rücklaufquote kann für diesen Endpunkt jedoch keine valide Aussage über den Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC getroffen werden.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression)

Für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm ergab sich in der REGARD Studie ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die symptomatische Progression. Es wurden bei einer 2:1 Randomisierung insgesamt 184 Ereignisse (Tod oder symptomatische Verschlechterung) im Ramucirumab+BSC-Arm und 100 Ereignisse im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Ramucirumab+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine symptomatische Verschlechterung oder Tod um 22% (HR [95%-KI]: 0,779 [0,607;0,999]). Im Median war die Zeit bis zur symptomatischen Progression in der Ramucirumab+BSC-Gruppe (4,6 Monate) um 0,9 Monate länger als in der Placebo+BSC-Gruppe (3,7 Monate).

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS)

Unter der Ramucirumab+BSC-Behandlung kam es im Vergleich zur Placebo+BSC-Gruppe erst später zu einer Verschlechterung im ECOG-PS auf ≥2 Punkte (5,1 Monate vs. 2,4 Monate für Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC). Das HR [95%-KI] von 0,586 [0,414;0,829] bestätigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC. Analog besteht ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung auf einen ECOG-PS ≥3 (HR [95%-KI]: 0,516 [0,313;0,851]).

Es zeigte sich keine Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Zum Zyklus 4 lagen die Raten für eine Verbesserung in den QLQ-C30 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Ramucirumab+BSC-Arm bei 5,5% bis 10,9%. Für die Domänen Rollenfunktion und Soziale Funktion lagen die Raten für eine Verbesserung im

Ramucirumab+BSC-Arm bei 10,1% bis 10,6%. Im Placebo+BSC-Arm lagen die Raten für eine Verbesserung bei 2,6% bis 6,0%. Die Raten für eine Stabilisierung reichten von 18,9% bis 30,3% im Ramucirumab+BSC-Arm und 7,7% bis 11,1% im Placebo+BSC-Arm. In fünf der sechs Lebensqualitäts-Skalen war die Rate der Stabilisierung im Ramucirumab+BSC-Arm ≥20%, wohingegen im Placebo+BSC-Arm in keiner Domäne eine Rate ≥20% erreicht wurde. Die Raten für eine Verschlechterung variierten im Ramucirumab+BSC-Arm zwischen 9,2% und 17,2% und im Placebo+BSC-Arm zwischen 7,7% und 9,4%. Im Ramucirumab+BSC-Arm lag die Rate für eine Verschlechterung in vier der sechs Skalen über 10%, im Placebo+BSC-Arm wurde keine Verschlechterung über 10% beobachtet.

Die über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhobene Lebensqualität umfasst sowohl die krankheitsbedingten, die therapieassoziierten und die BSC-assoziierten Auswirkungen und Effekte. Bezüglich der Patienten mit klinisch relevanten Verschlechterungen sind Nachteile für Ramucirumab+BSC zu beobachten, gleichzeitig sind aber auch Vorteile bezüglich des Anteils der Patienten mit relevanten Verbesserungen bzw. einer Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu sehen. Die Zahl der Patienten, welche im Verlauf einen Fragebogen ausfüllten, war im Ramucirumab+BSC-Arm zu jedem Zeitpunkt höher als im Placebo+BSC-Arm. Zudem zeigten relativ mehr Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm zu jedem Zeitpunkt eine höhere Rate von Stabilisierungen oder Verbesserungen der einzelnen Subskalen, so dass zumindest davon ausgegangen werden kann, dass es insgesamt gesehen zu keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch eine Therapie mit Ramucirumab kam.

Im Hinblick auf die – aufgrund des Ausscheidens der Patienten aus der Studie, allerdings unvermeidbar – geringe absolute Rücklaufquote kann für diesen Endpunkt keine valide Aussage über den Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC getroffen werden.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse

Im Ramucirumab+BSC-Arm berichteten 94,5% der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis, im Placebo+BSC-Arm lag dieser Wert bei 87,8%. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern wurden für das vorliegende Dossier zur Ermittlung des Behandlungsunterschiedes nicht die naiven Raten, sondern die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses betrachtet. Die HR für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 oder eines Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigten keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI] für unerwünschte Ereignisse: 1,056 [0,834;1,336], für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 0,793 [0,565;1,114], für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3: 0,791 [0,589;1,064], für Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses: 1,506 [0,689;3,291]). Zusätzlich wurden mean cumulative functions berechnet. Diese Methode erlaubt es auch, Ereignisse über die Zeit darzustellen, die pro Patient mehrmals auftreten können. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte

sich dabei ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+BSC (HR [95%-KI]: 0,644 [0,456;0,910]). Für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden (HR [95%-KI]: 0,822 [0,611;1,107]).

Von den im Studienbericht präspezifizierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (jeglichen Grades) traten am häufigsten Hypertonie (16,1% vs. 7,8%, Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC), Blutungen / Hämorrhagien (12,7% vs. 11,3%) und Lebertoxizität (10,2% vs. 7,8%) auf. Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse konnte jedoch kein Behandlungsunterschied festgestellt werden.

Bei den Subgruppenanalysen der unerwünschten Ereignisse zeigten sich insgesamt wenig statistisch signifikante Interaktionen zum Niveau 0,2, von denen keine als fazitrelevant erachtet wurde.

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 4-61: 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 4-62: 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 4-63: 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 4-64: 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 4-65: 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 die übliche 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 4-66: 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 4-67: 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 4-68: 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.

4.3.2.2.3.2 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 4-69: 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.

4.3.2.3.3.2 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 den Zusatznutzen in der vorliegenden Fragestellung zu bewerten, wurde eine RCT herangezogen, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. Die hier relevante REGARD Zulassungsstudie vergleicht die Intervention Ramucirumab in Kombination mit BSC mit Placebo in Kombination mit BSC im Rahmen einer doppelblinden Phase-III-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht [26]. Das Verzerrungspotential der Studie wird als niedrig eingeschätzt. Der Zusatznutzen wird mittels patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, Tumorbewertung, Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 Symptomskalen. Zeit bis zur symptomatischen Progression sowie Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels ECOG-PS und unerwünschte Ereignisse) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-C30 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

abgeleitet. Die Validität dieser Endpunkte wird als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC anhand der REGARD Studie grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft. Daher kann, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für alle diskutierten Endpunkte ein Hinweis abgeleitet werden [64].

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+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC wird auf Basis der direkt vergleichenden REGARD Zulassungsstudie abgeleitet. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden dazu betrachtet:

- Gesamtüberleben

- Progressionsfreies Überleben
- Tumorbewertung
- Symptomatik
  - EORTC QLQ-C30, Symptomskalen
  - Zeit bis zur symptomatischen Progression
  - Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 4-70 werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und gegebenenfalls die als fazitrelevant eingestuften 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 Bewertung des Zusatznutzens werden Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit einer Ramucirumab-Monotherapie in Frage kommen: erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. Es handelt sich also um die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Stadium IV) und / oder lokaler Inoperabilität (T4) [92-93].

Das Magenkarzinom ist weltweit je nach Quelle die vierthäufigste [14,94] bzw. nach aktuelleren Angaben in GLOBOCAN 2012 die fünfthäufigste [95] Tumorart sowie die zweithäufigste [14,94] bzw. dritthäufigste [95] Krebstodesursache, so dass die Therapie des Magenkarzinoms auch weiterhin eine der wesentlichen zu lösenden gesundheitlichen Herausforderungen bleibt. Die 5-Jahres-Überlebensraten für ein Magenkarzinom betragen über alle Stadien berechnet ca. 24%. Die Prognose für Patienten im fortgeschrittenen Stadium ist mit einem medianen Überleben von ca. einem Jahr vergleichsweise schlechter als bei zahlreichen anderen Krebsarten [4,96]. In westlichen Ländern werden 80-90% der Patienten entweder in einem fortgeschrittenen inoperablem bzw. metastasierten Stadium diagnostiziert oder entwickeln ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach initialer Operation mit kurativem Ansatz [4].

Für Patienten mit einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom ist nach internationalen und der deutschen S3-Leitlinie eine Chemotherapie der wesentliche Bestandteil der palliativen Therapiestrategie [6-8]. Eine solche palliative, antineoplastische Therapie ist in diesem Stadium, für das keine kurative Option (mehr) existiert, die einzige Alternative zu BSC. Es stehen einige Zytostatika für eine Erstlinien-Therapie zur Verfügung. Derzeit existiert kein weltweit anerkannter Standard bezüglich des bevorzugten Chemotherapie-Regimes für fortgeschrittene Magenkarzinom-Patienten.

Mögliche palliative Erstlinien-Therapien für Patienten in gutem Allgemeinzustand stellen Dreifachkombinationen dar, die ein Taxan (z. B. Docetaxel), Platin (Cisplatin, Oxaliplatin) und Fluoropyrimidin (z. B. 5-Fluorouracil [5-FU]) enthalten. Häufiger verwendete Zweifachkombinationen sind Cisplatin und 5-FU, Cisplatin und Capecitabin, Oxaliplatin und 5-FU oder Irinotecan und 5-FU [97].

Trotz initialem Ansprechen auf die Erstlinien-Therapie erleiden fast alle Patienten einen Progress unter Erstlinien-Therapie oder ein Rezidiv danach [6]. Für diese beiden Therapiesituationen existieren keine weltweit akzeptierten Standards und für Deutschland kein explizit für diese Therapielinie zugelassenes Medikament [14]. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Zweit-Chemotherapie (Zweitlinien-Therapie) angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema sollte die jeweilige Vortherapie berücksichtigen. Mögliche Regime sind die Monotherapie mit Irinotecan oder Taxanen sowie unterschiedliche Kombinationsregime [6], die allerdings sämtlich keine Zulassung für diese Indikation bzw. Therapielinie besitzen.

In den letzten zehn Jahren wurden zielgerichtete Therapien, z. B. Trastuzumab [9], Lapatinib [10], Everolimus [11] und Bevacizumab [12] für die Behandlung des Magenkarzinoms untersucht. Trastuzumab (Herceptin) ist bislang die einzige dieser Substanzen mit einer in Studien nachgewiesenen signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, so dass eine Zulassung zur Erstlinien-Therapie für das HER2-positive Magenkarzinom in Kombination mit Cisplatin und einem Fluoropyrimidin erfolgte [9].

Zum derzeitigen Kenntnisstand besteht im palliativen Bereich (Zweitlinie) beim Magenkarzinom keine explizit zugelassene Therapieoption, die eine mit Ramucirumab vergleichbare Behandlung ermöglicht. Die Entwicklung von neuen antiangiogenen Wirkstoffen ist somit eine wertvolle und notwendige Therapieoption für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms.

Ramucirumab (Cyramza®) wurde im Dezember 2014 durch die EU-Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 in der Indikation Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zugelassen [16]. Der Zusatznutzen von Ramucirumab wurde im Zuge dessen als Monotherapie sowie in Kombinationstherapie mit Paclitaxel durch den G-BA am 16. Juli 2015 als Orphan Drug bewertet. Gemäß dem Verfahren für ein Orphan Drug galt der Zusatznutzen in der Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms durch die Zulassung auf Grundlage der Zulassungsstudien als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab als Monotherapie wurde vom G-BA in der Beschlussfassung vom 16. Juli 2015 unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Erkrankung als gering eingestuft [21-22].

Obwohl die Indikation des Magenkarzinoms aufgrund der geringen Patientenzahlen nach wie vor als eine seltene Erkrankung gilt und Ramucirumab entsprechend als Orphan Drug in dieser Indikation eingesetzt wird ([19], siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2), wurde aufgrund

der Zulassung von Ramucirumab in weiteren onkologischen (nicht-orphan) Indikationen der offizielle Orphan Drug Status bei der European Medicines Agency (EMA) für Ramucirumab aufgehoben und Ramucirumab aus der Liste der Orphan Drugs gelöscht [23]. Damit ist für den G-BA der Status als Orphan Drug erloschen [24] und infolgedessen die Beschränkung der gesetzlich angeordneten Bindung der Nutzenbewertung für Orphan Drugs an die Zulassung nach § 35a SGB V entfallen. Die formale Grundlage für eine Bewertung von Ramucirumab als Orphan Drug in der Indikation Magenkrebs nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V ist nach Auffassung des G-BA somit nicht mehr gegeben. Daher wurde Lilly vom G-BA am 28. Januar 2016 aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Erhalt des Aufforderungsschreibens (Eingang bei Lilly 02. Februar 2016) für diese Indikation Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen [24].

Dieser Aufforderung kommt Lilly hiermit nach und legt für die Indikation Magenkarzinom erneut ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens entsprechend 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO vor.

Ungeachtet des rechtlichen Status bei der EMA [23] handelt es sich bei der Indikation Magenkarzinom weiterhin um ein seltenes Leiden (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.2) [19]. Lilly möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab als Monotherapie für die Indikation Magenkarzinom auf Grundlage der Zulassungsstudie gegenüber der Vergleichstherapie BSC als uneingeschränkt relevant erachtet wird. Für Patienten mit diesem seltenen Leiden besteht nach wie vor ein dringender Bedarf an zugelassenen Therapieoptionen in der Zweitlinie, die sowohl wirksam als auch verträglich sind.

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Ramucirumab als Monotherapie gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT BSC [25] bewertet. Die Ergebnisse, die dafür verwendet werden, basieren auf der für die Monotherapie relevanten REGARD Zulassungsstudie.

Gesamtüberleben

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben untersucht. Im Beobachtungszeitraum der REGARD Studie ergab sich für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab: Das mediane Überleben im Ramucirumab+BSC-Arm betrug 5,2 Monate im Vergleich zu 3,8 Monaten im Placebo+BSC-Arm (HR [95%-KI]: 0,776 [0,603;0,998], p=0,0473). Dieser Vorteil durch Ramucirumab+BSC entspricht einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten diesen statistisch signifikanten Vorteil.

Die in Abschnitt 4.3.1.3.2 beobachteten Effektmodifikationen werden als nicht fazitrelevant erachtet.

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da sich dieser Vorteil in einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt.

Progressionsfreies Überleben

Für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm ergab sich in der REGARD Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+BSC. Die Behandlung mit Ramucirumab+BSC zeigte eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 52% (HR [95%-KI]: 0,483 [0,376;0,620], p<0,0001). Im Ramucirumab+BSC-Arm lag die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens bei 2,1 Monaten im Vergleich zu 1,3 Monaten im Placebo+BSC-Arm. Das mit einer Risikoreduktion von 52% statistisch signifikant verlängerte progressionsfreie Überleben bedeutet einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen unter Ramucirumab+BSC. 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 [32,37]. Zudem zeigte sich bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen ein positiver Effekt einer verzögerten Progression auf die Lebensqualität der Patienten [38-39]. Die Bedeutung einer Verzögerung der Krankheitsprogression für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom wurde eindrucksvoll in der von Lilly beauftragten Patientenpräferenzstudie gezeigt [40-43]. Zudem weist die EMA-Leitlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ ebenfalls auf den Nutzen eines verlängerten progressionsfreien Überlebens für die Patienten hin [28]. Auch hier wurden die Ergebnisse der primären Analyse durch Sensitivitätsanalysen bestätigt. Die in Abschnitt 4.3.1.3.2 beobachteten Effektmodifikationen werden als nicht fazitrelevant erachtet.

Fazit für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben:

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird ein Hinweis auf einen **erheblichen** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Tumorbewertung

Von den 238 Patienten, die der Ramucirumab+BSC-Behandlung zugeteilt waren, erreichte ein Patient ein komplettes bestätigtes Ansprechen und sieben Patienten ein bestätigtes partielles Ansprechen. In der Placebo+BSC-Gruppe erreichte kein Patient ein komplettes und drei Patienten ein bestätigtes partielles Ansprechen. Die objektive Ansprechrate lag daher bei 3,4% in der Ramucirumab+BSC-Gruppe und bei 2,6% in der Placebo+BSC-Gruppe. Der Behandlungsunterschied war statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 1,35 [0,35;5,22], p=0,8556). Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit einem kompletten oder teilweisen

Ansprechen wurde die Dauer des Ansprechens nicht berechnet und auch keine Subgruppenauswertungen durchgeführt.

In der Indikation fortgeschrittenes Magenkarzinom befinden sich die Patienten 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 oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten Ziele der Therapie sind. In diesem Stadium ist somit eine Stabilisierung der Erkrankung von großer Bedeutung und für den Patienten relevant. Die Nachricht, dass die Erkrankung nicht fortschreitet, ist, wie in der von Lilly durchgeführten Patientenpräferenzstudie gezeigt, von großer Wichtigkeit für den Patienten [40-43]. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich dies sehr positiv auf die Psyche und somit auf den Allgemeinzustand des Patienten auswirkt.

Eine stabile Erkrankung als bestes Ansprechen erreichten 108 Patienten in der Ramucirumab+BSC-Gruppe und 24 Patienten in der Placebo+BSC-Gruppe. Die Krankheitskontrollrate war damit unter Ramucirumab+BSC mit 48,7% statistisch signifikant höher als unter Placebo+BSC mit 23,1% (OR [95%-KI]: 3,13 [1,90;5,15], p<0,0001). Die mediane Dauer der Krankheitskontrolle betrug im Ramucirumab+BSC-Arm 4,2 Monate und im Placebo+BSC-Arm 2,9 Monate. Das HR [95%-KI] belegt mit 0,569 [0,335;0,965], p=0,0364 einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit bzw. relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen unter Ramucirumab+BSC.

Bei den Subgruppenanalysen zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt Tumorbewertung:

Für den Endpunkt objektive Ansprechrate wird kein Zusatznutzen abgeleitet. Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate wird ein Hinweis auf einen **erheblichen** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier ebenfalls um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen handelt. Für die Dauer der Krankheitskontrolle wird ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen abgeleitet, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen war vom Patienten zu Studienbeginn und jeweils vor der Infusion an Zyklus 4, 7 und 10 (also nach etwa sechs, zwölf und 18 Wochen in der Studie) auszufüllen. Die relative Rücklaufquote der Fragebögen lag bei über 80% zu allen Erhebungszeitpunkten. Da die mediane Behandlungsdauer im Ramucirumab+BSC-Arm vier Zyklen und im Placebo+BSC-Arm drei Zyklen betrug, reduziert sich die absolute Rücklaufquote durch Ausscheiden aus der Studie relativ ausgeprägt. Die Lebensqualität wurde zum Zeitpunkt eines Ausscheidens nicht erhoben.

Bei der ersten Erhebung der Symptomatik zum Zyklus 4 lagen die Raten für eine Verbesserung in den QLQ-C30 Symptomskalen im Ramucirumab+BSC-Arm bei 5,9% bis 15,1%. Im Placebo+BSC-Arm lagen diese Raten bei 2,6% bis 6,0%. Für die Domänen Fatigue, Schmerzen und Appetitverlust lagen die Raten für eine Verbesserung im Ramucirumab+BSC-Arm bei 10,5% bis 15,1%. Die Raten für Stabilisierung reichten von 16,0% bis 36,6% im Ramucirumab+BSC-Arm und 8,5% bis 18,8% im Placebo+BSC-Arm. In sechs der acht Symptom-Skalen war die Rate der Stabilisierung im Ramucirumab+BSC-Arm ≥20%, wohingegen im Placebo+BSC-Arm in keiner Domäne eine Rate ≥20% erreicht wurde. Die Raten für eine Verschlechterung variierten im Ramucirumab+BSC-Arm zwischen 3,8% und 17,6% und im Placebo+BSC-Arm zwischen 0,9% und 8,5%. Im Ramucirumab+BSC-Arm lag die Rate für eine Verschlechterung in fünf der acht Symptomskalen über 10%, im Placebo+BSC-Arm wurde keine Verschlechterung über 10% beobachtet.

Da die oben berichtete MID (Zeit bis zur Verschlechterung des QLC-C30 um ≥10 Punkte) jedoch nicht speziell für die Indikation Magenkarzinom evaluiert wurde, wird alternativ zur Bestimmung der MID die Vorgehensweise gemäß Revicki et al. 2008 herangezogen [57]. In dieser Publikation von Revicki et al. 2008 [57] wird postuliert, dass eine Herangehensweise zur Bestimmung der MID darin bestehen könnte, dass die MID als 50% der Standardabweichung der Ausgangswerte (Baseline Scores) angenommen werden kann. Im Rahmen der REGARD Studie betrugen die Standardabweichungen der Ausgangswerte der verschiedenen Subskalen zwischen 21,0 und 33,6 in den Behandlungsarmen. Beim Poolen beider Behandlungsarme würde die Standardabweichung noch geringer ausfallen (ein Poolen fand nicht statt), so dass eine MID von 10 konsistent mit der aus den Standardabweichungen ermittelten MID gewesen wäre.

Die über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik umfasst sowohl die krankheitsbedingte als auch die therapieassoziierte Symptomatik. Bezüglich der Patienten mit klinisch relevanten Verschlechterungen sind Nachteile für Ramucirumab+BSC zu beobachten, gleichzeitig sind aber auch Vorteile bezüglich des Anteils der Patienten mit relevanten Verbesserungen bzw. einer Stabilisierung der Symptomatik zu sehen. Insgesamt scheint kein Nachteil durch eine Therapie mit Ramucirumab in Bezug auf die mittels des EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik vorzuliegen. Im Hinblick auf die aufgrund des Ausscheidens von Patienten aus der Studie allerdings unvermeidbare geringe absolute Rücklaufquote kann für diesen Endpunkt keine valide Aussage über den Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC getroffen werden.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Fazit für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen):

Für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression)

Für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm ergab sich in der REGARD Studie ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die symptomatische Progression. Es wurden bei einer 2:1

Randomisierung insgesamt 184 Ereignisse (Tod oder symptomatische Verschlechterung) im Ramucirumab+BSC-Arm und 100 Ereignisse im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Ramucirumab+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine symptomatische Verschlechterung oder Tod um 22% (HR [95%-KI]: 0,779 [0,607;0,999]). Im Median war die Zeit bis zur symptomatischen Progression in der Ramucirumab+BSC-Gruppe (4,6 Monate) um 0,9 Monate länger als in der Placebo+BSC-Gruppe (3,7 Monate). Die Hinauszögerung von Symptomen und / oder das Hinausschieben von Folgebehandlungen mit möglichen weiteren Nebenwirkungen verdeutlichen den unmittelbaren Nutzen, den eine Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression für den Patienten haben kann [32,37]. Zudem zeigte sich bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen ein positiver Effekt einer verzögerten Progression auf die Lebensqualität der Patienten [38-39]. Die Bedeutung einer Verzögerung der Krankheitsprogression für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom wurde auch in der von Lilly beauftragten Patientenpräferenzstudie gezeigt [43]. Die mit einer Risikoreduktion von 22% statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur symptomatischen Progression bedeutet einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und sowohl einer langfristigen Symptomfreiheit als auch einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen unter Ramucirumab+BSC.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Fazit für den Endpunkt Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression):

Für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression wird ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der symptomatischen Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS)

Aufgrund der begrenzten Anzahl an Patienten, für die nach Studienbeginn Daten zur Lebensqualität vorlagen, wurde die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS zur Beurteilung des Gesundheitsstatus herangezogen. Der ECOG-PS wurde zu Studienbeginn und während der Behandlung alle zwei Wochen sowie am Therapieende und zur 30-Tage Follow-up-Untersuchung erhoben. Unter der Ramucirumab+BSC-Behandlung kam es im Vergleich zur Placebo+BSC-Gruppe erst später zu einer Verschlechterung im ECOG-PS auf ≥2 Punkte (5,1 Monate vs. 2,4 Monate für Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC). Das HR [95%-KI] von 0,586 [0,414;0,829], p=0,0024 bestätigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC. Analog besteht ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung auf einen ECOG-PS ≥3 (HR [95%-KI]: 0,516 [0,313;0,851], p=0,0083). Dies bedeutet einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Verschlechterung des

Allgemeinzustands und somit einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und Folgen der Erkrankung unter Ramucirumab+BSC.

Es zeigte sich keine Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen.

Fazit für den Endpunkt Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS):

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands (Verschlechterung im ECOG-PS auf ≥2 Punkte und ≥3 Punkte) gemessen mittels des ECOG-PS wird ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Verschlechterung des Allgemeinzustands und somit einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und Folgen der Erkrankung handelt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Zum Zyklus 4 lagen die Raten für eine Verbesserung in den QLQ-C30 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Ramucirumab+BSC-Arm bei 5,5% bis 10,9%. Im Placebo+BSC-Arm lagen diese Raten bei 2,6% bis 6,0%. Für die Domänen Rollenfunktion und soziale Funktion lagen die Raten für eine Verbesserung im Ramucirumab+BSC-Arm bei 10,1% bis 10,6%. Die Raten für eine Stabilisierung reichten von 18,9% bis 30,3% im Ramucirumab+BSC-Arm und 7,7% bis 11,1% im Placebo+BSC-Arm. In fünf der sechs Lebensqualitäts-Skalen war die Rate der Stabilisierung im Ramucirumab+BSC-Arm ≥20%, wohingegen im Placebo+BSC-Arm in keiner Domäne eine Rate ≥20% erreicht wurde. Die Raten für eine Verschlechterung variierten im Ramucirumab+BSC-Arm zwischen 9,2% und 17,2% und im Placebo+BSC-Arm zwischen 7,7% und 9,4%. Im Ramucirumab+BSC-Arm lag die Rate für eine Verschlechterung in vier der sechs Skalen über 10%, im Placebo+BSC-Arm wurde keine Verschlechterung über 10% beobachtet. Bezüglich der Patienten mit klinisch relevanten Verschlechterungen sind Nachteile für Ramucirumab+BSC zu beobachten, gleichzeitig sind aber auch Vorteile bezüglich des Anteils der Patienten mit relevanten Verbesserungen bzw. einer Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu sehen. Die Zahl der Patienten, welche im Verlauf einen Fragebogen ausfüllten, war im Ramucirumab+BSC-Arm zu jedem Zeitpunkt höher als im Placebo+BSC-Arm. Zudem zeigten relativ mehr Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm zu jedem Zeitpunkt eine höhere Rate von Stabilisierungen oder Verbesserungen der einzelnen Subskalen, so dass zumindest davon ausgegangen werden kann, dass es insgesamt gesehen zu keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität durch eine Therapie mit Ramucirumab kam.

Im Hinblick auf die – aufgrund des Ausscheidens der Patienten aus der Studie, allerdings unvermeidbar – geringe absolute Rücklaufquote und dem damit zusammenhängenden möglicherweise hohen Verzerrungspotential kann für diesen Endpunkt keine valide Aussage über den Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC getroffen werden.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Fazit für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität):

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Unerwünschte Ereignisse

Die HR für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, eines unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥3 oder eines Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigten keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI] für unerwünschte Ereignisse: 1,056 [0,834;1,336], für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 0,793 [0,565;1,114], für unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3: 0,791 [0,589;1,064], für Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses: 1,506 [0,689;3,291]). Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse zeigten die HR ebenfalls keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 wurden mean cumulative functions berechnet. Diese Methode erlaubt es, auch Ereignisse über die Zeit darzustellen, die pro Patient mehrmals auftreten können. Für unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden (HR [95%-KI]: 0,822 [0,611;1,107]). Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+BSC (HR [95%-KI]: 0,644 [0,456;0,910]). Das heißt, dass ein Patient unter Ramucirumab+BSC-Behandlung weniger einmal auftretende oder wiederkehrende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über die Zeit erfährt, als unter Placebo+BSC, was für den Patienten unmittelbar von Bedeutung ist. Aus diesem Grund liegt für Ramucirumab+BSC eine statistisch signifikante bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen vor. Aufgrund der verwendeten Methodik, bei der ein geringeres Verzerrungspotential als bei der Kaplan-Meier-Methode besteht, kann als Aussagesicherheit von einem Hinweis ausgegangen werden.

Bei den Subgruppenanalysen der unerwünschten Ereignisse zeigten sich insgesamt wenige statistisch signifikante Interaktionen zum Niveau 0,2 von denen keine als fazitrelevant erachtet wurde.

Fazit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse:

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird ein Hinweis auf einen **geringen** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da sich dieser Vorteil in einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen niederschlägt.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4-70) sind die Ergebnisse auf Endpunktebene zusammengefasst.

Tabelle 4-70: Bewertung des Zusatznutzen von Ramucirumab gegenüber BSC auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert** **Ereignisrate** **Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC**	**Endpunktkategorie** **Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Gesamtüberleben	HR: 0,776 [0,603;0,998], 0,0473 Median 5,2 vs. 3,8 Monate	**Endpunktkategorie: Mortalität** Gesamtpopulation: Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,483 [0,376;0,620], <0,0001 Median 2,1 vs. 1,3 Monate	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Gesamtpopulation: Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Tumorbewertung: Objektive Ansprechrate	OR: 1,35 [0,35;5,22], 0,7556	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Gesamtpopulation: Ausmaß: Kein Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Tumorbewertung: Krankheitskontrollrate	OR: 3,13 [1,90;5,15], <0,0001	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Gesamtpopulation: Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Tumorbewertung: Dauer der Krankheitskontrolle	0,569 [0,335;0,965], 0,0364 Median 4,2 vs. 2,9 Monate	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Gesamtpopulation: Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)	Nicht zutreffend (siehe Text)	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Gesamtpopulation: Ausmaß: Kein Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression)	0,779 [0,607;0,999], 0,0486 Median 4,6 vs. 3,7 Monate	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Gesamtpopulation: Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert** **Ereignisrate** **Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC**	**Endpunktkategorie** **Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS)	ECOG-PS ≥2: HR: 0,586 [0,414;0,829], 0,0024 Median 5,1 vs. 2,4 Monate ECOG-PS ≥3: HR: 0,516 [0,313;0,851], 0,0083 Median 16,8 vs. NE	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Gesamtpopulation ECOG-PS ≥2: Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Gesamtpopulation ECOG-PS ≥3: Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)	Nicht zutreffend (siehe Text)	**Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität** Gesamtpopulation: Ausmaß: Kein Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Unerwünschte Ereignisse: unerwünschte Ereignisse	HR: 1,056 [0,834;1,336], nicht beichtet mean cumulative function: nicht berichtet	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen** Gesamtpopulation: Ausmaß: Kein größerer/geringerer Schaden Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Unerwünschte Ereignisse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR: 0,793 [0,565;1,114], 0,1789 Sensitivitätsanalyse mean cumulative function: HR: 0,644 [0,456;0,910]	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen** Gesamtpopulation: Ausmaß: geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Unerwünschte Ereignisse: unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3	HR: 0,791 [0,589;1,064], 0,1193	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen** Gesamtpopulation: Ausmaß: Kein größerer/geringerer Schaden Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Unerwünschte Ereignisse: Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	HR: 1,506 [0,689;3,291], 0,3008	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen** Gesamtpopulation: Ausmaß: Kein größerer/geringerer Schaden Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert** **Ereignisrate** **Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC**	**Endpunktkategorie** **Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	Arterielle Thromboembolien: HR nicht sinnvoll Blutungen / Hämorrhagien: HR: 0,989 [0,514;1,901], 0,9732 Herzinsuffizienz: HR nicht sinnvoll Fisteln: HR: 0,229 [0,012;4,386], 0,2955 Gastrointestinale Perforation: HR: 0,813 [0,073;9,079], 0, 8662 Lebertoxizität: HR: 1,008 [0,464;2,188], 0,9824 Hypertonie: HR: 1,839 [0,887;3,812], 0,0957 Infusionsreaktionen: HR: 0,152 [0,013;1,842], 0,0958 Proteinurie: HR: 0,917 [0,233;3,610], 0,9022 Nierenversagen: HR: 1,254 [0,404;3,893], 0,6958 Venöse Thromboembolien: HR: 0,470 [0,180;1,229], 0,1153	**Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen** Gesamtpopulation: Ausmaß: Kein größerer/geringerer Schaden Wahrscheinlichkeit: Hinweis
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, NE: der Median wurde in der in der beobachteten Zeit nicht erreicht; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Gemäß der Zulassung kommen für die Behandlung mit einer Ramucirumab-Monotherapie erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie in Frage, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind [15]. Es handelt sich also um die Therapie in der Zweitlinie von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Stadium IV) und / oder lokaler Inoperabilität (T4) [92-93].

Ramucirumab verlängert in dieser Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms statistisch signifikant das Überleben der Patienten. Dieser patientenrelevante Vorteil für die Therapie mit Ramucirumab in der Endpunktkategorie Mortalität wird als ein Zusatznutzen mit einem beträchtlichen Ausmaß eingestuft, da sich dieser Vorteil in einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt. Des Weiteren erzielt Ramucirumab bei Patienten in dieser palliativen Situation für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Krankheitskontrollrate jeweils einen Zusatznutzen

erheblichen Ausmaßes, der sich in einem patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen widerspiegelt. In Bezug auf die Dauer der Krankheitskontrolle, der Zeit bis zur symptomatischen Progression sowie der Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung des ECOG-PS wird jeweils ein Zusatznutzen mit einem beträchtlichen Ausmaß beansprucht, der auf einem patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression bzw. der Verschlechterung des Allgemeinzustands und somit einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und Folgen der Erkrankung beruht. Da aus Sicht der Betroffenen ein Aufhalten der Krankheit bzw. eine Verzögerung der Progression das am häufigsten genannte Therapieziel in der von Lilly durchgeführten Patientenpräferenzstudie ist [40-43], sind diese Endpunkte für den Zusatznutzen als patientenrelevant zu berücksichtigen. Zusätzlich zu diesen Vorteilen entsteht den Patienten unter einer Therapie mit Ramucirumab+BSC keine gesteigerte Belastung. Es kommt im Vergleich zu Placebo+BSC nicht nur zu keinem zusätzlichen Schaden, sondern Ramucirumab+BSC bewirkt insgesamt weniger einmal auftretende oder wiederkehrende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über die Zeit. Diese statistisch signifikante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens wird als ein Zusatznutzen mit einem geringen Ausmaß eingestuft, da sich dieser Vorteil in einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen niederschlägt.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC anhand der REGARD Studie grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft. Daher kann, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für alle diskutierten Endpunkte ein Hinweis abgeleitet werden.

In der Gesamtschau des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens (Tabelle 4-71) ergibt sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC.

Tabelle 4-71: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC

Zusatznutzen für Ramucirumab+BSC nach Endpunkten	**Zusatznutzen für Ramucirumab+BSC in der Gesamtschau**
Endpunkt: Gesamtüberleben Ausmaß des ZN: **Beträchtlicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Ausmaß des ZN: **Erheblicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Tumorbewertung: Krankheitskontrollrate Ausmaß des ZN: **Erheblicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Tumorbewertung: Dauer der Krankheitskontrolle Ausmaß des ZN: **Beträchtlicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zur symptomatischen Progression Ausmaß des ZN: **Beträchtlicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-PS Ausmaß des ZN: **Beträchtlicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: SUE Ausmaß des ZN: **Geringer Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit: Hinweis Alle weiteren Endpunkte: kein Zusatznutzen ableitbar Für keinen Endpunkt wurde ein geringerer Nutzen abgeleitet.	**Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen**
BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ZN: Zusatznutzen	

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Der Anteil der weißen Patienten in der REGARD Studie lag bei 76% 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 Magenkarzinom. Die Angaben hierzu bewegen sich zwischen einer um den Faktor 1,5 erhöhten [68-69] und einer ca. doppelt so hohen Inzidenzrate [6,70]. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind ebenfalls in der Studienpopulation der REGARD Studie abgebildet (Männer ca. 70%, Frauen ca. 30%).

Das Magenkarzinom entsteht vor allem bei Menschen, die älter als 55 Jahre sind; das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose liegt mit 72 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch [69]. In einer retrospektiven Datenerhebung und -analyse der Abrechnungsdaten der deutschen BKK lag das mittlere Alter der mit einer Chemotherapie (Erstlinie) behandelten Patienten bei 68 Jahren [71-72]. Es wird also nur ein Teil der Patienten mit einem neudiagnostizierten Magenkarzinom mit einer Chemotherapie behandelt werden, selbst wenn eine solche indiziert wäre. Mit einer Altersspanne von 24 bis 87 Jahren und einem mittleren Alter von 60 Jahren sind die in die REGARD Studie eingeschlossenen Patienten altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar (mehr als ein Drittel der Patienten in der REGARD Studie sind älter als 65 Jahre). Die Tatsache, dass in der REGARD 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 Zweitlinien-Therapie erfüllen, die in der Regel vergleichsweise gesundheitlich fitter, stabiler und häufig jünger sind als die Patienten, die keiner weiteren Therapie zugeführt werden. Auch die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, dass eine Zweitlinien-Therapie nur Patienten in gutem Allgemeinzustand angeboten werden soll [6]. Dies ist vor dem Hintergrund der Erkrankung, deren Prognose und den vorliegenden Komorbiditäten zu sehen. Das mediane Alter der Patienten in der REGARD Studie liegt somit nahe des medianen Alters der Patienten, die in der deutschen Versorgungsrealität eine Zweitlinien-Therapie erhalten, da man auch in der Zweitlinie davon ausgehen kann, dass in der deutschen Versorgungsrealität der Patient im Schnitt jünger ist, als es epidemiologische Erhebungen zum Alter bei Erstdiagnose der Krankheit ohne Zusammenhang mit jeglicher Therapie annehmen lassen.

Die Einteilung der Patienten nach Tumorlokalisation und Stadium erfolgte in der REGARD Studie nach der in Deutschland anerkannten AEG-Einteilung und TNM-Klassifikation [6]. Sowohl die Vorbehandlung als auch die Klassifikation der Studienpopulation in der REGARD Studie entsprechen demzufolge dem deutschen Versorgungskontext und erlauben eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse.

Die Studienpopulation der REGARD Studie schloss Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 ein, wobei es sich um vorbehandelte Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung handelte, die zum Teil viele prognostisch ungünstige Faktoren aufwiesen: Bei 67% der Patienten wurde eine Progression der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten nach dem Beginn der Erstlinien-Therapie beobachtet und bei nahezu allen Patienten (98%) konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden. Die Betrachtung der Zeit bis zur

Krankheitsprogression und das Ausmaß einer Metastasierung können jeweils als prognostische Faktoren herangezogen werden [73-74] und zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population um Patienten mit schlechter Prognose handelte. Zudem wird die hohe Morbidität der Patienten der REGARD Studie durch die Darstellung der unerwünschten Ereignisse deutlich. Weiterhin betrug das mediane Überleben der Patienten unter Placebo+BSC-Behandlung 3,8 Monate und war damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Überlebenszeiten für BSC in anderen Phase-III-Studien [75-76]. 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 [27].

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ ist in der tumorgerichteten palliativen Therapie eine systemische platin- / fluoropyrimidinhaltige Kombinationstherapie indiziert (Erstlinie). In der REGARD Studie wurden Patienten mit Ramucirumab behandelt, die nach der empfohlenen platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie eine Krankheitsprogression erfahren haben. Die in der REGARD Studie untersuchten Patienten repräsentieren somit eine typische klinische Studienpopulation in der Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, deren Erkrankung trotz einer wie in der deutschen S3-Leitlinie empfohlenen Chemotherapie der Erstlinie weiter voranschreitet.

Die Studienpopulation der REGARD Studie weist zwar in den Punkten Alter, ethnische Zugehörigkeit und ECOG-PS geringfügige Abweichungen zu der aufgrund des Labels potentiell mit Ramucirumab behandelbaren Population auf, doch hier sei nochmals darauf hingewiesen, dass im Behandlungsalltag eine Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nur bei vergleichsweise fitten bzw. jüngeren Patienten angezeigt ist und erfolgt. Damit entspricht die Studienpopulation der Patientenpopulation, die in Deutschland mit Ramucirumab behandelt wird. Weiterhin konnten bezüglich Alter keine Interaktionen für die Subgruppen der jüngeren (<65 Jahre) und älteren (≥65 Jahre) Patienten beobachtet werden. Ebenso liegen für die ethnische Zugehörigkeit (weiß, asiatisch, andere) und ECOG-PS (0 vs. ≥1) keine fazitrelevanten Interaktionen für die analysierten Endpunkte vor. Obwohl in der REGARD Studie nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 eingeschlossenen 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 der einzelnen Endpunkte sind ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar:

Die Mortalität ist eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG [64] und G-BA [26] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigt ist. Besonders in der Onkologie ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Endpunkte und wurde in der REGARD 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. Dies wird auch durch die Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens je nach Herkunft (weiß vs. asiatisch vs. andere)

unterstützt, da für die weiße Subgruppe ein HR von 0,784, entsprechend einer 22%igen Verbesserung des Gesamtüberlebens, festgestellt werden konnte.

Das progressionsfreie Überleben war in der REGARD Studie operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem früheren der beiden Ereignisse: Nachweis der objektiven Progression verblindet beurteilt durch den Prüfarzt nach RECIST Kriterien (Version 1.0) oder Tod aus jeglicher Ursache. 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 REGARD Studie das progressionsfreie Überleben 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.

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 unwirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. In der Praxis wird außerdem gemäß einer Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen durch die Therapie zu identifizieren [6]. 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 Endpunkts progressionsfreies Überleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

In der REGARD Studie wurden die Krankheitskontrolle und das Ansprechen verblindet durch den Prüfarzt nach RECIST erhoben, was einem weit verbreiteten Standard in der Onkologie entspricht [36]. 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 damit für den Endpunkt Tumorbewertung relevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Des Weiteren wird in der S3-Leitlinie auch der EORTC QLQ-C30 als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten aufgeführt [6]. Die Ergebnisse sind daher für den Endpunkt Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Im Zuge dieses Dossiers wurde, zusätzlich zur bildgebenden Erhebung der Progression für das progressionsfreie Überleben, die symptomatische Progression für die Bewertung von Ramucirumab in der Monotherapie herangezogen. Die klinische Symptomatik wird auch im Behandlungsalltag bei der ärztlichen Betreuung durch das gemeinsame Gespräch zwischen behandelndem Arzt und Patient sowie dessen Untersuchung festgestellt und beurteilt. Auch in der klinischen Praxis wird der behandelnde Arzt auf eine symptomatische Progression achten

und je nach Abwägung des Nutzens die Therapie fortführen oder nicht bzw. zusätzliche symptomlindernde Maßnahmen ergreifen. Somit sind die Ergebnisse sind für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Mit dem ECOG-PS werden grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt (körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit, Selbstversorgung), um den Allgemeinzustand des Patienten einzuschätzen [58]. Durch die onkologisch tätigen Ärzte erfolgt die Einstufung des ECOG-PS prospektiv regelmäßig bei jeder Visite, da sich hieraus wichtige Entscheidungshilfen in Bezug auf eine antineoplastische Therapie ableiten lassen, was sich auch darin ausdrückt, dass die S3-Leitlinie den Allgemeinzustand mehrfach als Kriterium für Therapieentscheidungen benennt [6]. Somit sind die Ergebnisse des Endpunkte ECOG-PS therapierelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Nebenwirkungen sind insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen [64] und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigt ist. Eine Erfassung von therapiebedingten Nebenwirkung findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung regelhaft statt. Die Ergebnisse, die sich auch bezüglich der weißen / europäischen Patienten nicht unterscheiden, sind für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Fazit:

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sämtlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Population der REGARD 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. Es ist daher von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab auch in der deutschen Zielpopulation auszugehen.

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 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.	Beträchtlich

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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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 2005[15], Molenberghs 2010[16]). 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 2006[17]) 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 2006[18]) 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:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[15] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[16] *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.*
[17] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[18] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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 4-73: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier

Studie	Titel	Datenquelle
REGARD (I4T-IE-JVBD)	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 Following Disease Progression on First-Line Platinum- or Fluoropyrimidine-Containing Combination Therapy.	• Studienbericht [27] • Studienregistereinträge [65-67] • Publikation [14] • Post-hoc-Analysen [77]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. 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.
2. Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. mAbs. 2010;2(2):165-175.
3. 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.
4. Price TJ, Shapiro JD, Segelov E, Karapetis CS, Pavlakis N, Van CE, et al. Management of advanced gastric cancer. ExpertRevGastroenterolHepatol. 2012;6(2):199-208.
5. Rougier P, Lasser P, Ducreux M, Mahjoubi M, Bognel C, Elias D. Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. AnnOncol. 1994;5 Suppl 3:59-68.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Magenkarzinom: "Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs". AWMF-

Register-Nummer (032-009OL), Langversion (Version vom 02.2012: Gültigkeit bis zum 14.02.2017 verlängert). 2015. Aufgerufen am: 23.02.2016. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf.

7. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. AnnOncol. 2013;24 Suppl 6:vi57-vi63.

8. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2014;40(5):584-591.

9. Bang YJ, Van CE, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-697.

10. Iqbal S, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, Lenz HJ, Zhang W, Danenberg KD, et al. Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. AnnOncol. 2011;22(12):2610-2615.

11. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. JClinOncol. 2013;31(31):3935-3943.

12. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(30):3968-3976.

13. Roche Registration Limited. Fachinformation Herceptin® 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. September 2015.

14. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014;383(9911):31-39.

15. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.

16. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Ramucirumab for the treatment of gastric cancer. Committee for Orphan Medicinal Products, 2012 Juli. Report No.: EMA/COMP/337338/2012.

17. European Commission. Community register of medicinal products for human use - Product information: Cyramza 2014. Aufgerufen am: 09.03.2016. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h957.htm.

18. Eli Lilly and Company. Regulatory Response: Outstanding Issues. LY3009806 (IMC-1121B, Ramucirumab, Cyramza). Committee for Orphan Medicinal Products (questions 13-Oct-2014). 2014.

19. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Minutes of the 11-13 November 2014 meeting. 2014 Dezember. Report No.: EMA/COMP/638338/2014.

20. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, juris GmbH - www.juris.de. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 2 Absatz 12 des Gesetzes vom 17. Februar 2016 (BGBl. I S. 203) geändert worden ist. 2016.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab. 2015.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab. 2015.
23. European Medicines Agency. EU/3/12/1004: Public summary of opinion on orphan designation: Ramucirumab for the treatment of gastric cancer. 2016. Report No.: EU/3/12/1004.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Ramucirumab zur Behandlung des Magenkarzinoms. 2016.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-091. Ramucirumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkrebs. 2014.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, Stand 16. April 2015). 2015.
27. ImClone LLC. I4T-IE-JVBD (CP12-0715; REGARD): 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 Following Disease Progression on First-Line Platinum- or Fluoropyrimidine-Containing Combination Therapy. Clinical Study Report 2013.
28. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Oncology Working Party, 2012 Dezember. Report No.: EMA/CHMP/205/95/Rev.4.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1 (Stand: 21. November 2011). 2011.
30. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007.
31. Meyer HJ, Wilke H. [Gastric cancer: current status of multimodality treatment]. Zentralblatt fur Chirurgie. 2011;136(4):317-324.
32. Die forschenden Pharmaunternehmen. vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien. 2012.
33. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012 Dezember. Report No.: EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1
34. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012 November. Report No.: EMA/768937/2012.

35. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(7):1404-1411.
36. Therasse P, Arbuck 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Hofheinz R, Clouth J, Borchardt-Wagner J, Wagner U, Weidling E, Jen M, et al. PCN115. Patient Preferences For Palliative Treatment of Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer (mGC) and Adenocarcinoma of the Gastrooesophageal Junction (mGEJ-CA): a Choice-Based Conjoint (CBC) Analysis Study From Germany. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 20th Annual International Meeting, Philadelphia, PA, USA; May 16 – 20, 2015. Value in Health. 2015;18(3):A209.
41. Hofheinz R-D, Clouth J, Borchardt-Wagner J, Wagner U, Weidling E, Jen M-H, et al. ID 0009. Patients' treatment goals and preferences for palliative chemotherapy (CT) of locally advanced or metastatic gastric cancer (mGC) or adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (mGEJ-Ca): a choice-based conjoint analysis (CBC) study from Germany. 32. Deutscher Krebskongress 2016; Berlin, Germany; February 24 – 27, 2016. Oncol Res Treat. 2016;39(suppl 1):77-78.
42. Eli Lilly and Company. Patientenpräferenzstudie Magenkarzinom - Ergebnisse der quantitativen Patientenbefragung (Stand: 14. Juli 2014). 2014.
43. Maritz Research. Patientenpräferenzstudie Magenkarzinom, Lilly Deutschland GmbH, Studienbericht. 2014.
44. 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 : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009;20(3):460-464.
45. 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.
46. Ichikawa W, Sasaki Y. Correlation between tumor response to first-line chemotherapy and prognosis in advanced gastric cancer patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2006;17(11):1665-1672.
47. Dy GK, Krook JE, Green EM, Sargent DJ, Delaunoit 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(23):3469-3474.

48. Yi J, Kim GM, Kim HS, Rha SY, Chung HC. Disease control rate at 8 weeks as a predictive marker for long-term clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer. American Society of Clinical Oncology Meeting; Juni; Chicago. J Clin Oncol 2012.
49. 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.
50. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(32):5082-5086.
51. 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.
52. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1995;13(5):1249-1254.
53. Al-Batran SE, Ajani JA. Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. Cancer. 2010;116(11):2511-2518.
54. Sadighi S, Mohagheghi MA, Montazeri A, Sadighi Z. Quality of life in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial comparing docetaxel, cisplatin, 5-FU (TCF) with epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF). BMC cancer. 2006;6:274.
55. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(1):89-96.
56. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(1):139-144.
57. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. Journal of clinical epidemiology. 2008;61(2):102-109.
58. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5(6):649-655.
59. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. British journal of cancer. 1993;67(4):773-775.
60. Jang RW, Caraiscos VB, Swami N, Banerjee S, Mak E, Kaya E, et al. Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status. Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology. 2014;10(5):e335-341.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ramucirumab. 2015.

62. 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.
63. International Conference on Harmonisation. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). 1996.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.2. 2015.
65. ClinicalTrials.gov. NCT00917384 - Titel: Study of IMC-1121B (Ramucirumab) With Best Supportive Care in Participants With Gastric Cancer and Adenocarcinoma. 2015. Aufgerufen am: 05.02.2016. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917384.
66. EU-CTR. 2008-005964-15 - Titel: 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. 0000. Aufgerufen am: 05.02.2016. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005964-15.
67. ICTRP. NCT00917384 - Titel: Study of IMC-1121B (Ramucirumab) With Best Supportive Care in Participants With Gastric Cancer and Adenocarcinoma. 2015. Aufgerufen am: 05.02.2016. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00917384.
68. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Tabellen zum GEKID-Atlas. C16 Magen. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID); Datenstand Dezember 2014. 2014. Aufgerufen am: 09.02.2016. Verfügbar unter: http://www.gekid.de/.
69. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, 2015. Aufgerufen am: 01.03.2016. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=2DB1F8F68A3910B923D05FC5E067A541.2_cid363?__blob=publicationFile.
70. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. Aufgerufen am: 09.03.2016. Verfügbar unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/sections.html.
71. Friedel H, Clouth J, Brück P, Nicolay C, Garal-Pantaler E, Moeser G, et al. A Retrospective Observational Study of the Epidemiology of Advanced Gastric Cancer in Germany. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement. 2015;20(03):108-113.
72. Friedel H, Garal-Pantaler E. Gastric Cancer Epidemiology Study Using the BKK German Sickness Fund Database - A naturalistic, retrospective, health-economic observational study. Studienbericht. 2013.
73. Adachi Y, Shiraishi N, Inomata M, Yasuda K, Hirabayashi Y, Kitano S. Location of tumor and distribution of lymph node metastasis in gastric cancer: lesser curve or greater curve. International journal of surgical investigation. 2000;1(6):517-523.
74. Kanagavel D, Pokataev IA, Fedyanin MY, Tryakin AA, Bazin IS, Narimanov MN, et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21(9):1779-1785.
75. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma

(COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(1):78-86.
76. Kang JH, Lee SI, Lim dH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. JClinOncol. 2012;30(13):1513-1518.
77. ImClone LLC. I4T-IE-JVBD (CP12-0715; REGARD): 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 Following Disease Progression on First-Line Platinum- or Fluoropyrimidine-Containing Combination Therapy. Zusatzanalysen. 2014.
78. Bender R, Lange S. Analyse unerwünschter Ereignisse bei Überlebenszeitdaten – Probleme und Methoden – Kolloquium Statistische Methoden in der empirischen Forschung. IQWiG, 2014.
79. Siddiqui O. Statistical methods to analyze adverse events data of randomized clinical trials. Journal of biopharmaceutical statistics. 2009;19(5):889-899.
80. Hanley JA, A L-H. If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. JAMA. 1983;249(13):1743-1745.
81. Rumke CL. Letter: Implications of the statement: No side effects were observed. The New England journal of medicine. 1975;292(7):372-373.
82. European Medicines Agency. Note for Guidance on studies in support of special populations: geriatrics. ICH Topic E7 Studies in Supprt of Special Populations: Geriatrics .1994.
83. Statistisches Bundesamt. Ältere Menschen in Deutschland und der EU. 2011.
84. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? European journal of cancer. 1998;34(4):503-509.
85. Arends J, Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm M, et al. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Onkologie. 2003.
86. Working party on the role of enteral and parenteral feeding in hospital and at home. A Positive Approach to Nutrition as Treatment. King's Fund Centre, 1992.
87. Catalano V, Graziano F, Santini D, D'Emidio S, Baldelli AM, Rossi D, et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? British journal of cancer. 2008;99(9):1402-1407.
88. ImClone LLC. I4T-IE-JVBE (IMCL CP12-0922; RAINBOW): 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. Clinical Study Report 2014.
89. European Medicines Agency. Cyramza. Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report. Clinical. 2014.
90. Lilly Deutschland GmbH. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Stellungnahme zu Ramucirumab (Cyramza®), 2015-02-01-D-150. 2015.
91. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-673.

92. American Joint Committee on Cancer. Stage Information for Esophageal Cancer. National Cancer Institute. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/esophageal/HealthProfessional/page3#Reference3.1.
93. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. AnnSurgOncol. 2010;17(12):3077-3079.
94. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer JClin. 2011;61(2):69-90.
95. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer); Stomach Cancer. 2012. Aufgerufen am: 29.02.2016. Verfügbar unter: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
96. Winer E, Gralow J, Diller L, Karlan B, Loehrer P, Pierce L, et al. Clinical cancer advances 2008: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening--a report from the American Society of Clinical Oncology. JClinOncol. 2009;27(5):812-826.
97. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric cancer, Version 3.2015. 2015.
98. 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: JMLA. 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[19]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/kana	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

[19] 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
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05. Februar 2016
Zeitsegment	1947 bis 2016, 04. Februar
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [98]

Tabelle 4-74: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis 04. Februar 2016

#	**Suchbegriff**	**Ergebnis**
1	((Gastric* or Stomach* or Gastro#sophageal* or Gastro?esophageal* or Esophagogastri* or Oesophagogastri* or Gastro-oesophageal* or Gastro-esophageal*) and (Cancer* or Car#ino* or Adeno#ar#ino* or Neoplasm* or Tumo?r* or Adenom*)).mp.	196878
2	exp Stomach Tumor/ or exp Stomach Adenocarcinoma/ or exp Lower Esophagus Sphincter/ or exp Stomach Cancer/	136177
3	1 or 2	207492
4	947687-13-0.rn.	632
5	exp ramucirumab/	736
6	(ramucirumab* or IMC-1121* or IMC1121* or LY3009806 or LY 3009806 or Cyramza*).mp.	852
7	4 or 5 or 6	852
8	3 and 7	308
9	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1296130
10	8 and 9	135

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	05. Februar 2016
Zeitsegment	1946 to present (05. Februar 2016)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [98]

Tabelle 4-75: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to present (05. Februar 2016)

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	((Gastric* or Stomach* or Gastro#sophageal* or Gastro?esophageal* or Esophagogastri* or Oesophagogastri* or Gastro-oesophageal* or Gastro-esophageal*) and (Cancer* or Car#ino* or Adeno#ar#ino* or Neoplasm* or Tumo?r* or Adenom*)).mp.	126594
2	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/ or exp Esophagogastric Junction/	375347
3	1 or 2	415408
4	(ramucirumab* or IMC-1121* or IMC1121* or LY3009806* or LY 3009806* or Cyramza*).mp.	182
5	947687-13-0.rn.	0
6	4 or 5	182
7	3 and 6	101
8	randomized controlled trial.pt.	405459
9	(randomized or placebo).mp.	678202
10	8 or 9	678202
11	7 and 10	24

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05. Februar 2016
Zeitsegment	1991 bis Dezember 2015
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-76: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis Dezember 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((Gastric* or Stomach* or Gastro#sophageal* or Gastro?esophageal* or Esophagogastri* or Oesophagogastri* or Gastro-oesophageal* or Gastro-esophageal*) and (Cancer* or Car#ino* or Adeno#ar#ino* or Neoplasm* or Tumo?r* or Adenom*)).mp.	4053
2	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/ or exp Esophagogastric Junction/	5286
3	1 or 2	7901
4	(ramucirumab* or IMC-1121* or IMC1121* or LY3009806 or LY 3009806 or Cyramza*).mp.	40
5	947687-13-0.mp.	0
6	4 or 5	40
7	3 and 6	18

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), 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	05.02.2016
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND (gastric OR stomach OR junction OR esophagogastric OR gastroesophageal) AND (cancer OR adenocarcinoma OR tumor OR neoplasm) [Condition] AND Ramucirumab OR Cyramza OR IMC-1121b OR LY3009806 [Interventions]
Treffer	20

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.02.2016
Suchstrategie	("gastric cancer" OR "stomach cancer" OR "gastroesophageal cancer" OR "stomach adenocarcinoma" OR "gastric adenocarcinoma" OR "gastric neoplasm" OR "gastric tumor" OR "junction") AND (Ramucirumab OR Cyramza OR IMC-1121b OR LY3009806)
Treffer	5

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.02.2016
Suchstrategie	All [Recruitment Status] AND gastric cancer OR gastroesophageal cancer OR stomach adenocarcinoma OR gastric tumor OR gastroesophageal junction [Condition] AND Ramucirumab OR Cyramza OR IMC-1121b OR LY3009806 [Intervention]
Treffer	20 (56 records for 20 trials)

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.02.2016
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 Artikel auf Volltextebene 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	20	19 (Position 1-19)	1
EU-CTR	5	4 (Position 20-23)	1
ICTRP	20	19 (Position 24-42)	1
PharmNet.Bund	9	9 (Position 43-51)	0
Summe	Σ=54	Σ=51	Σ=3

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01170663	A Study of Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1211B) in Metastatic Gastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170663	A2 Andere Intervention
(2)	NCT01246960	A Study of Ramucirumab in Participants With Gastric, Esophageal, and Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246960	A2 Andere Intervention
(3)	NCT01253525	Study of Weekly Paclitaxel With Ramucirumab in Participants With Advanced Gastric Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253525	A5 Keine RCT
(4)	NCT01983878	A Study of Ramucirumab in Treating Japanese Participants With Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01983878	A5 Keine RCT

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
(5)	NCT02065765	International Expanded Access Program to Provide Ramucirumab for the Treatment of Metastatic Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065765	A5 Keine RCT
(6)	NCT02082210	A Study of LY2875358 in Combination With Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082210	A5 Keine RCT
(7)	NCT02213289	PANGEA-IMBBP: Personalized Antibodies for Gastro-Esophageal Adenocarcinoma - A 1st Pilot Metastatic Trial of Biologics Beyond Progression. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213289	A2 Andere Intervention
(8)	NCT02307812	Ramucirumab Use in Combination With Paclitaxel in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma; Temporary Authorization for Use (ATU) in France. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307812	A5 Keine RCT
(9)	NCT02314117	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Capecitabine and Cisplatin in Participants With Stomach Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314117	A2 Andere Intervention
(10)	NCT02317991	Study of Nab-Paclitaxel and Ramucirumab as Second-line Treatment for Patients With Metastatic Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317991	A5 Keine RCT
(11)	NCT02359058	A Study of Ramucirumab Combination Therapy in Japanese Participants Who Have Advanced Stomach Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359058	A2 Andere Intervention
(12)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC or Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	A2 Andere Intervention
(13)	NCT02443883	A Phase 2 Study of Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443883	A3 Falscher Vergleichsarm

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
(14)	NCT02514551	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Paclitaxel in Participants With Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514551	A2 Andere Intervention
(15)	NCT02539225	A Study of Ramucirumab in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539225	A2 Andere Intervention
(16)	NCT02572687	A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus MEDI4736 in Participants With Advanced Gastrointestinal or Thoracic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572687	A2 Andere Intervention
(17)	NCT02597036	A Study of LY3127804 With Ramucirumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597036	A2 Andere Intervention
(18)	NCT02628951	Ramucirumab/Paclitaxel as Second-line Treatment in Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma With Integrative Genomic Analysis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628951	A5 Keine RCT
(19)	NCT02661971	FLOT vs. FLOT/Ramucirumab for Perioperative Therapy of Gastric or GEJ Cancer (RAMSES). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661971	A2 Andere Intervention
EU-CTR			
(20)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020426-18	A2 Andere Intervention
(21)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002240-40	A2 Andere Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
(22)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003791-23	A3 Falscher Vergleichsarm
(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. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005067-32	A2 Andere Intervention
ICTRP			
(24)	EUCTR2014-003791-23-HU	Clinical Trial Testing the Safety of Four Ramucirumab Doses Given as Second Line Treatment to Patients with Stomach Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003791-23-HU	A3 Falscher Vergleichsarm
(25)	EUCTR2014-005067-32-DE	Clinical Trial Testing the efficacy and Safety of Two Ramucirumab Doses Given as Second Line Treatment to Patients with Stomach Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005067-32-DE	A2 Andere Intervention
(26)	JPRN-UMIN000018606	Phase I study of Ramucirumab and Irinotecan for metastatic gastric cancer previously treated with Fluoropyrimidine with/without Platinum and Taxane. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018606	A5 Keine RCT
(27)	JPRN-UMIN000019075	Feasibility study of ramucirumab plus irinotecan in patients with advanced gastric cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019075	A5 Keine RCT
(28)	JPRN-UMIN000020579	An open label, non-randomized phase I/II study of ramucirumab in combination with nab-paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced gastric cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020579	A5 Keine RCT
(29)	NCT01170663	A Study of Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1211B) in Metastatic Gastric Adenocarcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01170663	A2 Andere Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
(30)	NCT01246960	A Study of Ramucirumab in Participants With Gastric, Esophageal, and Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01246960	A2 Andere Intervention
(31)	NCT01983878	A Study of Ramucirumab in Treating Japanese Participants With Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01983878	A5 Keine RCT
(32)	NCT02065765	International Expanded Access Program to Provide Ramucirumab for the Treatment of Metastatic Gastric Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065765	A5 Keine RCT
(33)	NCT02082210	A Study of LY2875358 in Combination With Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02082210	A5 Keine RCT
(34)	NCT02307812	Ramucirumab Use in Combination With Paclitaxel in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma; Temporary Authorization for Use (ATU) in France. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02307812	A5 Keine RCT
(35)	NCT02314117	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Capecitabine and Cisplatin in Participants With Stomach Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314117	A2 Andere Intervention
(36)	NCT02317991	Study of Nab-Paclitaxel and Ramucirumab as Second-line Treatment for Patients With Metastatic Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02317991	A5 Keine RCT
(37)	NCT02359058	A Study of Ramucirumab Combination Therapy in Japanese Participants Who Have Advanced Stomach Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359058	A5 Keine RCT
(38)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC or Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324	A2 Andere Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
(39)	NCT02539225	A Study of Ramucirumab in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02539225	A2 Andere Intervention
(40)	NCT02572687	A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus MEDI4736 in Participants With Advanced Gastrointestinal or Thoracic Malignancies. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572687	A2 Andere Intervention
(41)	NCT02628951	Ramucirumab/Paclitaxel as Second-line Treatment in Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma With Integrative Genomic Analysis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628951	A3 Falsche Vergleichstherapie
(42)	NCT02661971	FLOT vs. FLOT/Ramucirumab for Perioperative Therapy of Gastric or GEJ Cancer (RAMSES). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661971	A2 Andere Intervention
PharmNet.Bund			
(43)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Andere Population
(44)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Andere Population
(45)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Andere Population

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund
(46)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Andere Intervention
(47)	2010-021037-32	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 chemotherapyregimen (Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil) and be randomly andunknowingly assigned to also receive the study drug (ramucirimab) or a non-active compound (placebo). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Andere Population
(48)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Andere Population
(49)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Andere Population
(50)	2014-005067-32	Protocol I4T-MC-JVCZRandomized Phase 2 Trial Evaluating AlternativeRamucirumab Doses in Combination with Paclitaxel inSecond-Line Metastatic or Locally Advanced, UnresectableGastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Andere Intervention
(51)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 05.02.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Andere Population

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 4-77 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 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77: (Anhang): Studiendesign und -methodik für REGARD Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Magenkarzinom (inklusive Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs) unter der Behandlung mit Ramucirumab+BSC gegen Placebo+BSC, nach Krankheitsprogression unter einer Kombinationschemotherapie der Erstlinie mit Platin oder Fluoropyrimidin. Sekundäre Ziele waren die Untersuchung des progressionsfreien Überlebens, der objektiven Ansprechrate, der Dauer des Ansprechens, der Lebensqualität, des Sicherheitsprofils, des pharmakodynamischen Profils und der Immunogenität.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, placebokontrolliert, doppelblind, multizentrisch, Zuteilungsverhältnis 2:1 (Ramucirumab+BSC:Placebo+BSC)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Fallzahl wurde zweimal, jedoch vor der ersten unverblindeten Zwischenanalyse angepasst. Gründe: - Reduktion der Power von 90% auf 80%, sowie HR in der Fallzahlplanung von 0,71 auf 0,69. Daraus folgte eine Reduktion der Fallzahl von 615 auf 315 Patienten. Zum Zeitpunkt der Anpassung waren 36 Patienten eingeschlossen. - Behebung eines Fehlers zur Futility-Analyse (fälschlicherweise als „binding“ angenommen). Daraus folgte eine Erhöhung der Fallzahl um 33 Patienten auf 348. Zum Zeitpunkt der Anpassung waren 280 Patienten eingeschlossen. Das Protokoll wurde insgesamt achtmal angepasst. Die ersten drei Anpassungen fanden vor dem Patienteneinschluss statt. Im Folgenden werden nur die wichtigsten Anpassungen aufgeführt: <u>Anpassung 4.0</u> Blutungen wurden in die Liste der unerwünschten Ereignisse von Interesse aufgenommen <u>Anpassung 6.0</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderung der Fallzahl wie oben beschrieben. Follow-up nach Studienabbruch von 18 Monaten auf ein Jahr reduziert. Ein Abschnitt zu gastrointestinaler Perforation wurde ergänzt. <u>Anpassung 7.0</u> Zweite Fallzahlanpassung wie oben beschrieben. Survival Follow-up wurde von alle drei Monate auf alle zwei Monate geändert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - histologisch oder zytologisch bestätigtes Magenkarzinom, inklusive Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (Patienten mit einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus konnten eingeschlossen werden, falls der Primärtumor den gastroösophagealen Übergang einschließt). - Metastatische Erkrankung oder lokal fortgeschrittener, nicht resezierbarer Tumor (nicht kurativ resezierbar). - Messbare und / oder auswertbare Erkrankung - Krankheitsprogression während oder innerhalb von vier Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie für metastasierende Erkrankung (platin- oder fluoropyrimidinhaltige Kombinationschemotherapien) oder während oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Therapie - ≥18 Jahre, Lebenserwartung ≥12 Wochen, ECOG-PS 0 oder 1 - Adäquate Erholung von Toxizitäten und Effekten der vorangegangenen Therapie - Adäquate hämatologische, hepatische, Gerinnungs- und Nierenfunktion, insbesondere: • Gesamt Bilirubin ≤1,5 mg/dL (25,65 µmol/L, AST und ALT ≤3,0 x obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN) (oder 5,0 x ULN bei Lebermetastasen) • Serumkreatinin ≤1,5 x ULN oder Kreatininclearance (mit 24-Stunden Urinsammlung gemessen) ≥40 mL/Min. • Protein im Urin ≤1+ auf einem Messstäbchen oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Routineuntersuchung des Urins (falls der Wert ≥2+ war, musste eine 24-Stunden Urinsammlung gemacht werden, um <1.000 mg Protein in 24 Stunden nachzuweisen) • Absolute Neutrophilenzahl ≥1.000/µL, Hämoglobin ≥9 g/dL (5,58 mmol/L) und Thrombozyten ≥10.0000/µL • International normiertes Verhältnis (INR) ≤1,5 und partielle Thromboplastinzeit ≤5 Sekunden über ULN (außer Patient bekommt Gerinnungshemmer). Patienten mit voller Dosis von Gerinnungshemmern mussten auf eine stabile Dosis eines oralen Gerinnungshemmers oder niedermolekularen Heparins eingestellt sein (mindestens 14 Tage). Falls Warfarin gegeben wurde, musste der Patient ein INR ≤3,0 und keine aktive Blutung oder hohes Risiko für eine Blutung aufweisen (z. B. Tumor, der ein großes Blutgefäß infiltriert oder Varizen). <u>Ausschlusskriterien:</u> - Dokumentierte und / oder symptomatische Hirn- oder leptomeningeale Metastasen - gastrointestinale Blutung vom Grad 3-4 innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung - arterielle thromboembolische Ereignisse inklusive (aber nicht ausschließlich) Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacke, Hirnschlag, oder instabile Angina innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung - Infektion, symptomatische Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, symptomatische oder schlecht kontrollierte Herz-Arrhythmie, unkontrollierte thrombotische oder hämorrhagische Funktionsstörung oder andere schwerwiegende unkontrollierte Funktionsstörung nach Ermessen des Prüfarztes - (schlecht) kontrollierte Hypertonie trotz Standardbehandlung - Schwerwiegende oder nicht-heilende Wunde, Ulcus oder Knochenbruch innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung - Vortherapie mit einer Substanz, die gezielt VEGF oder VEGFR2 blockiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(inklusive Bevacizumab) oder ein anderes Medikament zur Antiangiogenese - derzeitige chronische Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern, inklusive Aspirin, NSAID wie Ibuprofen, Naproxen und andere, Dipyridamol oder Clopidogrel oder Ähnliches. Gebrauch von Aspirin 1x täglich (maximal 325 mg/Tag) war erlaubt. - Bekannte Allergien auf einen der Inhaltsstoffe - Schwangerschaft oder Stillzeit - gleichzeitige aktive maligne Erkrankung außer einem adäquat behandelten nicht-melanomen Hautkrebs oder nichtinvasivem Karzinom oder einer Neoplasie in situ.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch an 119 Zentren in Ägypten, Argentinien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Brasilien, Chile, Guatemala, Indien, Indonesien, Italien, Jordanien, Kanada, Kolumbien, Korea, Kroatien, Libanon, Malta, Mexiko, Neuseeland, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Saudi-Arabien, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Ramucirumab 8 mg/kg intravenös über etwa 60 Minuten alle zwei Wochen gleiche Menge an Placebo intravenös über etwa 60 Minuten alle zwei 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> - Progressionsfreies Überleben - objektive Ansprechrate - Dauer des Ansprechens - Lebensqualität - Sicherheit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Blutungen wurden in die Liste der unerwünschten Ereignisse von Interesse aufgenommen (Änderung 4.0)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde auf 348 Patienten mit 268 Ereignissen geschätzt unter den folgenden Annahmen: Gesamtüberleben exponentiell verteilt, Median, fünf Monate im Placebo+BSC-Arm und Erhöhung im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ramucirumab+BSC-Arm um mindestens 45% (d. h. Median=7,25 Monate, HR=0,69). Zudem wurden die folgenden Annahmen getroffen: - Fehler 1. Art 0,025 (einseitig) bzw. 0,05 (zweiseitig), Power von 80% - Randomisierungsverhältnis 2:1 für Ramucirumab bzw. Placebo) - eine Interim-Futility-Analyse nach 35% der erwarteten Ereignisse - 30 Monate Patienteneinschluss mit den folgende Raten: Monat 0-4: 1 Patient/Monat, Monat 5-10: 3 Patienten/Monat, Monat 11-13: 5 Patienten/Monat, Monat 14-20: 16 Patienten/Monat, Monat 21+: 21 Patienten/Monat - 10% Drop-out Rate
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimanalysen zur Sicherheit wurden unter der Federführung des unabhängigen Datenmonitoring Komitees (IDMC) nach einem vorgeschriebenen Plan durchgeführt. Die Analysen fanden zu folgenden Zeitpunkten statt: 15.06.2010, 07.12.2010, 17.06.2011, 20.10.2011, 1212.2011 und 03.05.2012 (letzter Zeitpunkt auch Futility-Analyse mit dem primären Endpunkt). Bei allen Meetings wurde die Weiterführung der Studie ohne Änderung vom IDMC empfohlen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten wurden mittels IVRS/IWRS (interactive-voice/web-response-system) zufällig zu Ramucirumab bzw. Placebo im Verhältnis 2:1 zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierte Randomisierung nach Gewichtsverlust (≥10% in den vorhergehenden drei Monaten vs. <10%), geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland vs. Süd- und Zentralamerika, Indien, Ägypten, Südafrika, Libanon, Jordanien und Saudi-Arabien vs. Asien) und Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang)
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/IWRS zufällig zu Ramucirumab bzw. Placebo im Verhältnis 2:1 zugeteilt. Jeder Patient erhielt eine eindeutige Identifizierungsnummer, die auf allen Fragebögen (eCRF) und Korrespondenzen zu dem Patienten anstatt des Namens verwendet wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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/IWRS für die Studie. Das System teilte die Patienten zufällig zu Ramucirumab bzw. Placebo im Verhältnis 2:1 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 Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja verblindete Zuteilung mittels IVRS/IWRS und passendes Placebo
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Gleiche Menge Ramucirumab oder Placebo intravenös über 60 Minuten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt:</u> Das Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Methode auf Grundlage der ITT-Population analysiert (Median und 95%-KI). Der Behandlungsunterschied wurde mit einem stratifizierten Log-Rank Test (stratifiziert nach Randomisierungsstrata) untersucht. Zudem wurde ein unstratifizierter Log-Rank Test verwendet. Zur Analyse des HR und zugehörigem KI wurde eine stratifizierte Cox-Regression durchgeführt. Die Futility-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 35% der erwarteten Todesfälle beobachtet waren. Da die Futility-Analyse keinen Einfluss auf den Fehler 1. Art hat, wurde die finale Analyse des Gesamtüberlebens mit einem zweiseitigen Test zum Niveau α=0,05 getestet. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben wurde analog zum Gesamtüberleben analysiert. Die objektive Ansprechrate wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Randomisierungsstrata, analysiert. Die Dauer des Ansprechens wurde analog zum Gesamtüberleben analysiert. Falls die Anzahl der Ansprecher <10 war, wurde diese Analyse nicht durchgeführt. Die Lebensqualität wurde mit dem EORTC-QLQ-C30 untersucht. Mittelwerte und Änderung zum Ausgangswert für die 15 Skalen und Items wurden zu jedem Zeitpunkt (Ausgangswert, vor der Infusion von Zyklus 4, 7 und 10). Außerdem wurde der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung ≥10 Punkte zwischen den Behandlungsarmen mit dem exakten Fisher-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Test verglichen. Auf die gleiche Weise wurden die Anteile der Patienten mit einer Verbesserung ≥10 Punkte und der Patienten mit stabiler Lebensqualität (keine Verschlechterung ≥10 Punkte) verglichen. Sicherheitsanalysen waren deskriptiver Art. <u>Analysepopulationen:</u> **ITT**: alle randomisierten Patienten, ausgewertet in der Gruppe, wie sie randomisiert wurden **Safety**-Population: alle Patienten mit mindestens einer Dosis Ramucirumab oder Placebo, analysiert in der Gruppe der ersten Medikation, die der Patient erhalten hat, unabhängig von der Randomisierung **Per-Protokoll**-Population: alle randomisierten und behandelten Patienten, die keine schwerwiegende Protokollverletzung aufwiesen; dient für unterstützende Wirksamkeitsanalysen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern genügend Ereignisse in den einzelnen Subgruppen vorhanden waren: - Gewichtsverlust (≥10% vs. <10%) - geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland vs. Süd- und Zentralamerika, Indien, Ägypten, Südafrika, Libanon, Jordanien und Saudi-Arabien vs. Asien) - Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang) - Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) - Geschlecht - ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. asiatisch vs. andere) - Ethnizität (hispanisch/Latino vs. Nicht hispanisch/ nicht Latino) - ECOG-PS (0 vs. ≥1) - messbare vs. nicht-messbare Erkrankung - vorausgegangene Therapie für metastasierte Erkrankung erhalten (ja vs. nein) - vorhergehende Chemotherapie (zweifach vs. dreifach) - histologischer Subtyp (diffus vs. intestinal vs. unbestimmt, nicht verfügbar, fehlend) - Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (≤2 vs. ≥3)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Peritonealmetastasen (ja vs. nein) - Intervall des progressionsfreien Überlebens auf die Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate) nur für Patienten mit Vortherapie für Metastasen Es wurden stratifizierte und unstratifizierte Cox-Regressionen berechnet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Ramucirumab – Placebo a) 238 - 117 b) 236 - 115 c) 238 - 117
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: 6. Oktober 2009 Datenschnitt für finale Analyse: 25. Juli 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Zum Zeitpunkt der Auswertung befanden sich noch 14 Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm und ein Patient im Placebo+BSC-Arm unter Behandlung. Die Analyse wurde wie geplant durchgeführt.
a: nach CONSORT 2010.		
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: elektronische Case Report Form; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; INR: International Normalized Ratio; ITT: Intention-to-treat; IVRS / IWRS: Interactive-Voice / Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; NSAID: Nichtsteroidales Antirheumatikum; QLQ-C30: Quality of life questionnaire-C30; ULN: Upper Limit Normal; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGF-R2: VEGF-Rezeptor-2		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

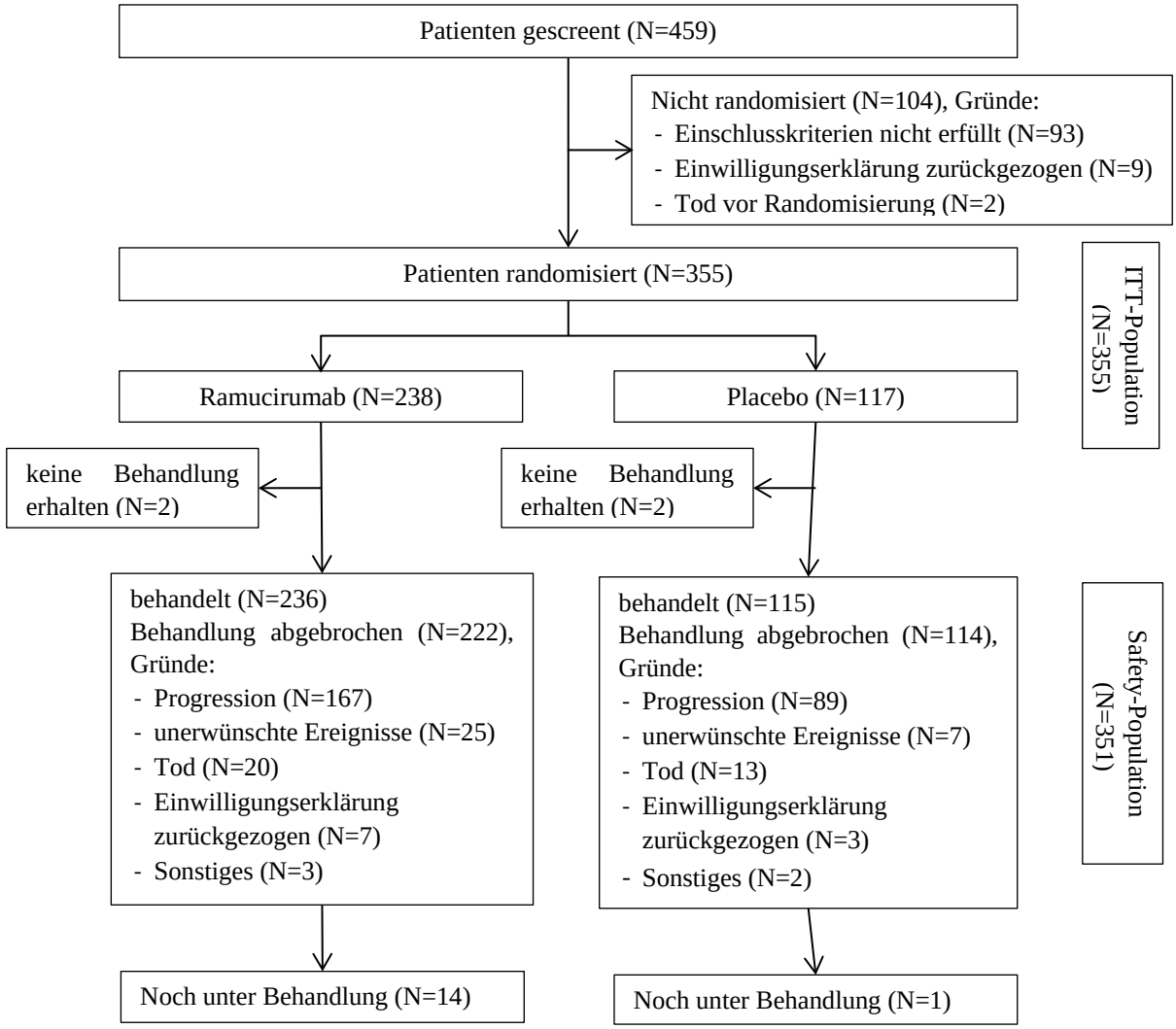

Abbildung 26: Flow-Chart zur REGARD Studie

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 4-78: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für REGARD Studie

Studie: _REGARD_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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 Following Disease Progression on First-Line Platinum- or Fluoropyrimidine-Containing Combination Therapy	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 Studien

Angaben 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:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte anhand eines IVRS / IWRS und es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet (CSR).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte anhand eines IVRS / IWRS 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 gennannten 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 gennannten 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 gennannten Kriterien wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als niedrig 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:

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:

Die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen reduzierte sich im Studienverlauf aufgrund des Ausscheidens der Patienten aus der Studie zu einem etwas höheren Anteil im Placebo+BSC-Arm.

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 Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: ___ Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression) _____

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 gennannten Kriterien wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: __ Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen anhand des ECOG-PS) ___

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 Aspekte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

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:

Die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen reduzierte sich im Studienverlauf aufgrund des Ausscheidens der Patienten aus der Studie zu einem etwas höheren Anteil im Placebo+BSC-Arm.

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 Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

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+BSC-Arm ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen höher, weshalb post hoc eine Überlebenszeitanalyse verwendet wurde. Da davon ausgegangen werden muss, dass bei dieser Analysemethode 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 Endpunkts 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 zur 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 Patientenanzahlen 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: