

IQWiG-Berichte – Nr. 413

**Ramucirumab
(Magenkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-23
Version: 1.0
Stand: 27.07.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ramucirumab (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.04.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-23

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritas Krankenhaus, Bad Mergentheim

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Helmut Hörn
- Javid Ali
- Catharina Brockhaus
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Miriam Luhn
- Katrin Nink
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Ramucirumab, Magentumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Ramucirumab, Stomach Neoplasms, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellungen	9
2.3 Fragestellung 1 (Kombinationstherapie mit Paclitaxel)	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	11
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	12
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	12
2.4 Fragestellung 2 (Monotherapie)	13
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	13
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	15
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	16
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	16
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	16
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	17
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.1).....	17
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	19
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	19
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	20
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	20
2.6.2.3.1 Fragestellung 1 (Kombinationstherapie mit Paclitaxel).....	20
2.6.2.3.1.1 Informationsbeschaffung für Fragestellung 1	20
2.6.2.3.1.2 Studienpool für Fragestellung 1	22
2.6.2.3.2 Fragestellung 2 (Monotherapie).....	23
2.6.2.3.2.1 Informationsbeschaffung für Fragestellung 2	23

2.6.2.3.2	Studienpool für Fragestellung 2	24
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	24
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	24
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	24
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	24
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	25
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	25
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	26
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	26
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	26
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	26
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	26
3	Kosten der Therapie	27
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.2)	27
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	27
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	27
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.3).....	31
3.2.1	Behandlungsdauer	31
3.2.2	Verbrauch	32
3.2.3	Kosten.....	32
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	32
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	33
3.2.6	Versorgungsanteile	33
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	33

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	35
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	35
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	36
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38
5	Literatur	41
	Anhang A – Charakterisierung der Studienpopulationen: Monotherapie vs. Kombinationstherapie	44
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	46

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab	4
Tabelle 3: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab	9
Tabelle 5: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	16
Tabelle 6: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	35
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	37
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT: Monotherapie vs. Kombinationstherapie	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BSC	Best supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30
EPAR	European Public Assessment Report
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ramucirumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Ramucirumab war zunächst ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Dieser Status wurde aber aufgrund der Zulassung in weiteren onkologischen Indikationen durch die European Medicines Agency (EMA) aufgehoben. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte daraufhin innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Module 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Module 4 A und 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Module 3 A und 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Module 3 A und 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ramucirumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress. Aufgrund der Zulassung ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen:

- Kombinationstherapie mit Paclitaxel nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie (Fragestellung 1)
- Monotherapie nach vorausgegangener platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (Fragestellung 2)

Die Fragestellungen und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung
2	Monotherapie mit Ramucirumab nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Best supportive Care

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU schließt sich für beide Fragestellungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA grundsätzlich an. Dabei argumentiert er jedoch für Fragestellung 1 (Kombinationstherapie mit Paclitaxel), dass für die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes in erster Linie die für die Indikation nicht zugelassenen Wirkstoffe Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan und die Kombinationstherapie Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan (FOLFIRI) infrage kämen. Dies widerspricht der Festlegung des G-BA, der explizit darauf hingewiesen hat, dass die Zulassung zu beachten ist

und dass eine Monotherapie mit Paclitaxel in der vorliegenden Indikation keine Zulassung hat. Der Konkretisierung des pU wird daher nicht gefolgt. In der vorliegenden Bewertung wird jeweils auf Studienebene geprüft, ob die eingesetzte Vergleichstherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1 (Kombinationstherapie Ramucirumab + Paclitaxel)

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie von Ramucirumab + Paclitaxel hat der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) RAINBOW eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Zulassungsstudie zum Vergleich von Ramucirumab + Paclitaxel versus Placebo + Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten oder einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogression während oder nach einer Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin.

Die Studie RAINBOW ist nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Grund hierfür ist, dass die randomisierte Studienbehandlung für alle Patienten des Kontrollarms aus Placebo + Paclitaxel bestand und die Patienten somit keine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes erhielten. Der pU zeigt weder, dass Paclitaxel für einen Großteil der Studienpopulation die beste Therapie gewesen wäre, noch diskutiert er, inwieweit die ausgeschlossenen Wirkstoffe zur Behandlung der jeweiligen Patienten möglicherweise geeigneter oder auch ungeeignet gewesen wären. Er zeigt auch nicht, dass Paclitaxel – beispielsweise aufgrund der Vortherapien der Patienten – die einzige anwendbare therapeutische Option war. Vielmehr beschreibt der pU selbst, dass Paclitaxel nur eine unter verschiedenen anderen Therapieoptionen darstelle. Dies findet sich entsprechend in den Leitlinien, die Paclitaxel lediglich als einen von mehreren Wirkstoffen – und nicht als bevorzugte Wahl – für die Zielpopulation aufführen.

Darüber hinaus ist Paclitaxel in der Monotherapie nicht zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie zugelassen, worauf der G-BA in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit hingewiesen hat. Auch die anderen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe (z. B. Docetaxel, Irinotecan und die Kombinationstherapie FOLFIRI) sind in Deutschland nicht zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen. Die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe (z. B. Teysuno, 5-Fluorouracil [5-FU], Mitomycin, Carmustin, Epirubicin und Doxorubicin) werden in den Leitlinien nicht als Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms empfohlen.

Der pU hat im Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2 (Monotherapie mit Ramucirumab)

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Monotherapie mit Ramucirumab hat der pU die RCT REGARD eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Zulassungsstudie zum Vergleich von Ramucirumab + Best supportive Care (BSC) versus Placebo + BSC bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten oder einem lokal rekurrenten nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogression während oder nach einer Erstlinientherapie für metastasierende Erkrankung (platin- oder fluoropyrimidinhaltige Kombinations-Chemotherapien).

Die Studie REGARD ist nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Grund hierfür ist, dass die Studie REGARD nicht ausgelegt war, die relevante Population zur Zulassung in der Monotherapie (also Patienten, für die eine Kombinationstherapie aus Ramucirumab + Paclitaxel nicht infrage kommt) abzubilden.

So finden sich im Studienprotokoll keine Ein- oder Ausschlusskriterien, welche die Studienteilnehmer auf Patienten beschränken, für die eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht infrage gekommen wäre. Im Dossier thematisiert der pU diesen Unterschied zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation nicht. Er führt auch keine Belege dafür an, dass es sich bei den eingeschlossenen Patienten in der Mehrheit um die Zielpopulation handelt oder dass sich die Studienergebnisse auf die von der Zulassung umfasste Population für die Monotherapie mit Ramucirumab übertragen lassen.

Dass eine Chemotherapie für einen relevanten Teil der Studienpatienten noch infrage gekommen wäre, zeigt sich am hohen Anteil der Patienten, welche nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung eine Chemotherapie erhielten. Dieser Anteil betrug 29 % im Ramucirumab + BSC Arm und 38 % im Placebo + BSC Arm. Da das Magenkarzinom eine progrediente Erkrankung ist und vermutlich nicht jeder Patient, der zum Studienbeginn für eine Chemotherapie infrage gekommen wäre, eine Chemotherapie nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation erhielt, ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten, für die zu Studienbeginn noch eine Chemotherapie infrage kam, noch höher liegt. Dies bedeutet, dass der Anteil der Patienten in der Studie REGARD, welche die Bedingungen der Zulassung erfüllten, nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreicht.

Dass die Studie REGARD nicht ausgelegt war, die relevante Population zur Zulassung in der Monotherapie abzubilden, zeigt sich auch im European Public Assessment Report (EPAR)

der EMA. Im EPAR wird ebenfalls kritisiert, dass die Patienten der Studie REGARD nicht wegen einer Nichteignung für irgendeine Behandlung selektiert worden seien, und dass 33 % der Patienten nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation eine Chemotherapie (in der Drittlinie) erhielten. Dabei bleibe außerdem unklar, ob der Effekt der Monotherapie mit Ramucirumab so klein ist, dass er in der vorliegenden Therapiesituation einer Monotherapie möglicherweise sogar unterlegen wäre. Zudem seien die Patienten, die noch für eine Chemotherapie infrage gekommen wären, mit Placebo im Vergleichsarm möglicherweise unterbehandelt gewesen. Vor dem Hintergrund des kleinen Effektes auf das Gesamtüberleben hat die EMA die Anwendung der Monotherapie in der Zweitlinie daher auf die Patienten eingeschränkt, die für eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel nicht geeignet sind. Damit erfüllt aus Sicht der EMA nur ein Teil der in der Studie untersuchten Patienten die Kriterien für die Monotherapie, wobei wie bereits dargestellt die Höhe des Anteils unklar ist. Einige Mitglieder des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) warnen ausdrücklich davor, die Ergebnisse der Studie auf die zugelassene Patientenpopulation zu übertragen, da der Anteil der relevanten Patienten unbekannt sei und auf jeden Fall unterhalb von 66 % liege. Der pU adressiert das Problem der fehlenden Übertragbarkeit in seinem Dossier nicht.

Obwohl die Angaben aus dem Studienbericht und die Diskussion bei der EMA gegen eine Eignung der Studie REGARD zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Monotherapie sprechen, wurde geprüft, ob sich aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Patientencharakteristika in der Studie REGARD ergibt, dass für die Patienten zu Studienbeginn eine Chemotherapie nicht indiziert war. Auch diese Prüfung ergab keine Indizien dafür, dass die Studie REGARD zur Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Fragestellung geeignet ist.

Der pU hat im Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in der Monotherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ramucirumab.

Tabelle 3: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
2	Monotherapie mit Ramucirumab nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Marktzugangs 2015 ab. Dort hatte der G-BA für beide Fragestellungen einen geringen Zusatznutzen von Ramucirumab festgestellt. Die Abweichung ist allerdings in der Sondersituation der damaligen Orphan-Bewertung begründet. Bei dieser erfolgt keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, sondern ausschließlich eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudien, unabhängig davon, ob die in der Zulassungsstudie verwendete Vergleichstherapie zweckmäßig ist.

2.2 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress. Aufgrund der Zulassung ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen:

- Kombinationstherapie mit Paclitaxel nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie (Fragestellung 1)
- Monotherapie nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (Fragestellung 2)

Die Fragestellungen und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung
2	Monotherapie mit Ramucirumab nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Best supportive Care

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU schließt sich für beide Fragestellungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA grundsätzlich an. Dabei argumentiert er jedoch für Fragestellung 1 (Kombinationstherapie mit Paclitaxel), dass für die zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes in erster Linie die für die Indikation nicht zugelassenen Wirkstoffe Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan und die Kombinationstherapie Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan (FOLFIRI) infrage kämen. Dies widerspricht der Festlegung des G-BA, der explizit darauf hingewiesen hat, dass die Zulassung zu beachten ist und dass eine Monotherapie mit Paclitaxel in der vorliegenden Indikation keine Zulassung hat (siehe Abschnitt 2.6.1). Der Konkretisierung des pU wird daher nicht gefolgt. In der vorliegenden Bewertung wird jeweils auf Studienebene geprüft, ob die eingesetzte Vergleichstherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht (siehe Abschnitt 2.3.1).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Zur besseren Lesbarkeit wird „Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ als „Magenkarzinom“ abgekürzt.

2.3 Fragestellung 1 (Kombinationstherapie mit Paclitaxel)

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ramucirumab (Stand zum 22.02.2016)
- bibliografische Recherche zu Ramucirumab (letzte Suche am 05.02.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab (letzte Suche am 05.02.2016)
- bibliografische Recherche zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 16.02.2016)
- Suche in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 18.02.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab (letzte Suche am 10.05.2016)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum Vergleich von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Fragestellung 1 die RCT RAINBOW eingeschlossen hat.

Die Studie RAINBOW [3] ist eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Zulassungsstudie zum Vergleich von Ramucirumab + Paclitaxel versus Placebo + Paclitaxel. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem metastasierten oder einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogression während oder innerhalb von 4 Monaten nach einer Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin. Es wurden 665 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 330 Patienten in den Interventionsarm (Ramucirumab + Paclitaxel) und 335 Patienten in den Kontrollarm (Placebo + Paclitaxel).

Die Studie RAINBOW ist zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Grund hierfür ist, dass die randomisierte Studienbehandlung für alle Patienten des Kontrollarms aus Placebo + Paclitaxel bestand und die Patienten somit keine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des

Arztes erhielten. Ob Paclitaxel möglicherweise für einen Teil der Patienten in der Studie diejenige Behandlung war, die beim Vorliegen mehrerer Optionen für die in die Studien eingeschlossenen Patienten gewählt worden wäre, ist unklar. Der pU zeigt weder, dass Paclitaxel für einen Großteil der Studienpopulation die beste Therapie gewesen wäre, noch diskutiert er, inwieweit die ausgeschlossenen Wirkstoffe zur Behandlung der jeweiligen Patienten möglicherweise geeigneter oder auch ungeeignet gewesen wären. Er zeigt auch nicht, dass Paclitaxel – beispielsweise aufgrund der Vortherapien der Patienten – die einzige anwendbare therapeutische Option war. Vielmehr beschreibt der pU in Modul 3 A, Abschnitt 3.1 sowie in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.1 selbst, dass Paclitaxel nur eine unter verschiedenen anderen Therapieoptionen darstelle. Dies findet sich entsprechend in den Leitlinien [4-7], die Paclitaxel lediglich als einen von mehreren Wirkstoffen – und nicht als bevorzugte Wahl – für die Zielpopulation aufführen.

Darüber hinaus ist Paclitaxel in der Monotherapie nicht zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie zugelassen, worauf der G-BA in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit hingewiesen hat. Auch die anderen in den Leitlinien [4-7] empfohlenen Wirkstoffe (z. B. Docetaxel, Irinotecan und die Kombinationstherapie FOLFIRI) sind in Deutschland nicht zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen. Die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe (z. B. Teysuno, 5-Fluorouracil [5-FU], Mitomycin, Carmustin, Epirubicin und Doxorubicin) werden in den Leitlinien [4-7] nicht als Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms empfohlen.

Da die Patienten im Kontrollarm der Studie RAINBOW keine patientenindividuelle Therapie erhielten, die eingesetzte Vergleichstherapie (Paclitaxel) im Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist und der G-BA explizit die Zulassung als Voraussetzung wichtiges Kriterium für die Vergleichstherapie benannt hat, erlaubt die Studie RAINBOW keine Ableitung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wie aus den Angaben in Modul 4 A hervorgeht, hat der pU das Problem der fehlenden Zulassung einer Monotherapie mit Paclitaxel und der damit verbundenen fehlenden Eignung als zweckmäßige Vergleichstherapie erkannt und einen indirekten Vergleich mit zugelassenen Wirkstoffen versucht, jedoch keine relevanten Studien gefunden. Allerdings war seine Suche ungeeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen, weshalb unklar ist, ob ein indirekter Vergleich möglich gewesen wäre.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Der pU hat im Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Da der pU im Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Ramucirumab + Paclitaxel nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab, der auf der Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ramucirumab + Paclitaxel ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.4 Fragestellung 2 (Monotherapie)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ramucirumab (Stand zum 22.02.2016)
- bibliografische Recherche zu Ramucirumab (letzte Suche am 05.02.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab (letzte Suche am 05.02.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab (letzte Suche am 10.05.2016)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine geeigneten RCT zum Vergleich von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Fragestellung 2 die RCT REGARD eingeschlossen hat.

Die Studie REGARD [8] ist eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Zulassungsstudie zum Vergleich von Ramucirumab + BSC versus Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem metastasierten oder einem lokal rekurrenten nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogression während oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis einer Erstlinientherapie für metastasierende Erkrankung (platin- oder fluoropyrimidinhaltige Kombinations-Chemotherapien) beziehungsweise mit einer Tumorprogression während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Therapie. Es wurden 355 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, 238 Patienten in den Interventionsarm (Ramucirumab + BSC) und 117 Patienten in den Kontrollarm (Placebo + BSC).

Die Studie REGARD ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Grund hierfür ist, dass die Studie REGARD nicht ausgelegt war, die relevante Population zur Zulassung in der Monotherapie (also Patienten, für die eine Kombinationstherapie aus Ramucirumab + Paclitaxel nicht infrage kommt) abzubilden.

So finden sich im Studienprotokoll keine Ein- oder Ausschlusskriterien, welche die Studienteilnehmer auf Patienten beschränken, für die eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht infrage gekommen wäre. Kriterien hätten beispielsweise Kontraindikationen gegenüber dem Kombinationspartner Paclitaxel darstellen können oder auch ein schlechter Allgemeinzustand der Patienten, sodass sie für eine Chemotherapie nicht geeignet wären. Im Dossier thematisiert der pU diesen Unterschied zwischen der Studienpopulation und der

Zielpopulation nicht. Er führt auch keine Belege dafür an, dass es sich bei den eingeschlossenen Patienten in der Mehrheit um die Zielpopulation handelt oder dass sich die Studienergebnisse auf die von der Zulassung umfasste Population für die Monotherapie mit Ramucirumab übertragen lassen.

Dass eine Chemotherapie für einen relevanten Teil der Studienpatienten noch infrage gekommen wäre, zeigt sich am hohen Anteil der Patienten, welche nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung eine Chemotherapie erhielten. Dieser Anteil betrug 29 % im Ramucirumab + BSC Arm und 38 % im Placebo + BSC Arm. Da das Magenkarzinom eine progrediente Erkrankung ist und vermutlich nicht jeder Patient, der zum Studienbeginn für eine Chemotherapie infrage gekommen wäre, eine Chemotherapie nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation erhielt, ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten, für die zu Studienbeginn noch eine Chemotherapie infrage kam, noch höher liegt. Dies bedeutet, dass der Anteil der Patienten in der Studie REGARD, welche die Bedingungen der Zulassung erfüllten, nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreicht.

Dass die Studie REGARD nicht ausgelegt war, die relevante Population zur Zulassung in der Monotherapie abzubilden, zeigt sich auch im European Public Assessment Report (EPAR) [9] der EMA. Im EPAR werden die oben aufgeführten Aspekte ebenfalls diskutiert. Es wird kritisiert, dass die Patienten der Studie REGARD nicht wegen einer Nichteignung für irgendeine Behandlung selektiert worden seien, und dass 33 % der Patienten nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation eine Chemotherapie (in der Drittlinie) erhielten. Zu diesem Zeitpunkt habe das Fortschreiten der Erkrankung die Eignung für eine Chemotherapie weiter verringert, so dass zum Zeitpunkt der Randomisierung möglicherweise mehr als ein Drittel der Patienten von einer aktiven Behandlung in der Zweitlinie (also der Studienbehandlung) profitiert hätte. Dabei bleibt unklar, ob der Effekt der Monotherapie mit Ramucirumab so klein ist, dass er in der vorliegenden Therapiesituation einer Monochemotherapie möglicherweise sogar unterlegen wäre [9]. Zudem seien die Patienten, die noch für eine Chemotherapie infrage gekommen wären, mit Placebo im Vergleichsarm möglicherweise unterbehandelt gewesen. Vor dem Hintergrund des kleinen Effektes auf das Gesamtüberleben hat die EMA die Anwendung der Monotherapie in der Zweitlinie daher auf die Patienten eingeschränkt, die für eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel nicht geeignet sind. Damit erfüllt aus Sicht der EMA nur ein Teil der in der Studie untersuchten Patienten die Kriterien für die Monotherapie, wobei wie bereits dargestellt die Höhe des Anteils unklar ist. Einige Mitglieder des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) warnen ausdrücklich davor, die Ergebnisse der Studie auf die zugelassene Patientenpopulation zu übertragen, da der Anteil der relevanten Patienten unbekannt sei und auf jeden Fall unterhalb von 66 % liege [9]. Der pU adressiert das Problem der fehlenden Übertragbarkeit in seinem Dossier nicht.

Obwohl die Angaben aus dem Studienbericht und die Diskussion bei der EMA gegen eine Eignung der Studie REGARD zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Monotherapie spre-

chen, wurde geprüft, ob sich aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Patientencharakteristika in der Studie REGARD ergibt, dass für die Patienten zu Studienbeginn eine Chemotherapie nicht indiziert war. Dazu wurden die Kontraindikationen aus der Fachinformation berücksichtigt sowie die Ein- und Ausschlusskriterien und die Patientencharakteristika der Studien REGARD und RAINBOW gegenübergestellt. Diese Prüfung ergab Folgendes:

- In beiden Studien hatten ≥ 99 % der Patienten beim Studieneinschluss einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und waren damit in einem guten Allgemeinzustand.
- Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie REGARD sind mit den Ein- und Ausschlusskriterien Studie RAINBOW vergleichbar.
 - Falls relevante Unterschiede vorliegen, wie zum Beispiel bei der geforderten Neutrophilenzahl zum Studienbeginn ($\geq 1000/\mu\text{l}$ in der Studie REGARD und der laut der Fachinformation von Paclitaxel notwendigen Schwelle von $\geq 1500/\mu\text{l}$ in der Studie RAINBOW), schlug sich das nicht in den Patientencharakteristika nieder (siehe Tabelle 9).
- Weitere Kriterien, die für eine Nicht-Eignung von Paclitaxel in der REGARD Studie sprechen, wurden weder formuliert noch konnten sie aus den demografischen Angaben interpretiert werden.
- Die Patienten-Charakteristika sind in den beiden Studien ähnlich (siehe Tabelle 9).

Da die Patienten in der Studie RAINBOW Paclitaxel als Teil der Kombinationstherapie erhielten, ist aufgrund dieser Ähnlichkeiten davon auszugehen, dass zumindest ein relevanter Teil der Patienten in der Studie REGARD ebenfalls mit einer Kombinationstherapie aus Ramucirumab + Paclitaxel hätte behandelt werden können.

Zusammenfassung

Die Studie REGARD eignet sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens einer Monotherapie mit Ramucirumab im Vergleich zu BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie, da sie nicht ausgelegt war, die relevante Population zur Zulassung in der Monotherapie abzubilden und der Anteil der Zielpopulation in der Studie nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens ausreicht. Der pU hat die mangelnde Übertragbarkeit der Studie REGARD in seinem Dossier nicht adressiert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Der pU hat im Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in der Monotherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Da der pU im Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in der Monotherapie vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Ramucirumab nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab, der auf der Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ramucirumab in der Monotherapie ableitet.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
2	Monotherapie mit Ramucirumab nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Marktzugangs 2015 ab [10,11]. Dort hatte der G-BA für beide Fragestellungen einen geringen Zusatznutzen von Ramucirumab festgestellt. Die Abweichung ist allerdings in der Sonder-situation der damaligen Orphan-Bewertung begründet. Bei dieser erfolgt keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, sondern ausschließlich eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudien, unabhängig davon, ob die in der Zulassungsstudie verwendete Vergleichstherapie zweckmäßig ist.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in den Modulen 3 A und 3 B (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- **Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel** von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie (Fragestellung 1):
 - eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung
- **Monotherapie mit Ramucirumab** 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 von Ramucirumab mit Paclitaxel nicht geeignet sind (Fragestellung 2):
 - Best supportive Care (BSC)

Dabei ergänzt der G-BA seine Festlegung neben dem Hinweis, dass die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind, mit der expliziten Aussage, dass Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Monotherapie zugelassen ist. Die Auswahl der patientenindividuellen Therapie sollte zudem insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien erfolgen.

Fragestellung 1 (Kombinationstherapie mit Paclitaxel)

Der pU benennt für Patienten im Anwendungsgebiet, für die eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab + Paclitaxel infrage kommt, eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als Vergleichstherapie. Er folgt damit grundsätzlich der Festlegung des G-BA.

Der pU argumentiert, dass die durch den G-BA benannten im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Tegafur/Gimeracil/Oteracil (Teysono), Mitomycin, 5-FU sowie die Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU bereits vor längerer Zeit zugelassen worden seien und weder in den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien noch in der klinischen Praxis zum Einsatz kämen. Die Evidenzlage der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sei schlecht und ein Vergleich gegenüber diesen Wirkstoffen nicht sinnvoll durchführbar. Daher führt er eine Literaturrecherche nach Übersichtsarbeiten, Reviews, Meta-Analysen, Health Technology

Assessment-Berichten und Leitlinien zu Behandlungsmöglichkeiten und Therapieempfehlungen des fortgeschrittenen Magenkarzinoms durch. Anhand dieser Literaturrecherche schließt der pU zum einen, dass es keine Standardtherapie im Anwendungsgebiet gibt. Zum anderen identifiziert er die Wirkstoffe Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan und die Kombinationstherapie FOLFIRI als mögliche Optionen einer patientenindividuellen Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. Diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und auch nicht per Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [12] verordnungsfähig.

Dem pU wird dahingehend gefolgt, dass es keine Standardtherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms gibt. Dabei steht die Auswahl der vom pU identifizierten Wirkstoffe im Einklang mit den Empfehlungen der Leitlinien [4-7], die ebenfalls Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan und verschiedene Kombinationstherapien (beispielsweise FOLFIRI) als Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms empfehlen. Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hat in ihrer Stellungnahme zur Bewertung von Ramucirumab (bei Magenkarzinom) als Arzneimittel für seltene Leiden Taxane, Irinotecan oder BSC als Vergleichstherapie vorgeschlagen, jeweils in Abhängigkeit davon, ob Taxane für die Patienten eine geeignete Therapieoption darstellen [13].

Die Wirkstoffe, die in Deutschland zur Behandlung des Magenkarzinoms zugelassen sind (z. B. Teysuno, 5-FU, Mitomycin Carmustin, Epirubicin und Doxorubicin), werden hingegen von den Leitlinien [4-7] nicht zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms empfohlen. Diese Wirkstoffe sind zur Behandlung des Magenkarzinoms ohne Einschränkung der Therapielinie zugelassen und könnten somit in der Erstlinien- und in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden.

Damit besteht das Dilemma, dass die zugelassenen Wirkstoffe von den Leitlinien nicht empfohlen werden und die in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe nicht zugelassen sind.

Der pU verweist hierzu darauf, dass der G-BA in der Nutzenbewertung von Idelalisib [14], einen Vergleich gegenüber einem nicht zugelassenen Wirkstoff akzeptiert habe. In seiner Darstellung erwähnt der pU jedoch weder, dass der G-BA ausdrücklich auf die Ausnahmesituation dieser Entscheidung hingewiesen hat, noch dass der G-BA den verwendeten Komparator nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert hat. Damit lässt sich aus dieser Bewertung keine Schlussfolgerung für die Eignung einer nicht zugelassenen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ableiten. Vielmehr hat der G-BA im vorliegenden Fall sogar explizit darauf hingewiesen, dass Paclitaxel als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist.

Ob die eingesetzte Vergleichstherapie in der vom pU vorgelegten Studie RAINBOW der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, wird in der vorliegenden Bewertung auf

Studienebene geprüft. Neben dem Zulassungsstatus spielt hierbei insbesondere eine Rolle, ob die Vergleichstherapie patientenindividuell ausgewählt wurde (siehe Abschnitt 2.3.1).

Fragestellung 2 (Monotherapie)

Der pU benennt für Patienten im Anwendungsgebiet, für die eine Kombinationstherapie von Ramucirumab mit Paclitaxel nicht infrage kommt, BSC als Vergleichstherapie. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in den Modulen 4A und 4B (jeweils Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung 1 (Kombinationstherapie mit Paclitaxel)

Die Fragestellung 1 des pU ist die Bestimmung des Zusatznutzens von Ramucirumab als Kombinationstherapie mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.

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

Die vom pU definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind weitgehend geeignet, eine vollständige Informationsbasis zu erlangen. Nicht gefolgt wird dem pU bei der Beschränkung auf die Zulassungsstudie, da dadurch relevante Studien ausgeschlossen werden könnten, die nicht zur Erlangung einer Zulassung durchgeführt wurden. Da durch die Einschränkung auf Zulassungsstudien keine relevanten Studien ausgeschlossen wurden, bleibt dieses Vorgehen des pU ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Bei den Einschlusskriterien zur Vergleichstherapie benennt der pU eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, ohne diese auf zugelassene Wirkstoffe zu begrenzen (siehe Abschnitt 2.6.1). Dieses Vorgehen ist geeignet, einen vollständigen Studienpool zu identifizieren, widerspricht allerdings seiner Konkretisierung der Vergleichstherapie.

Fragestellung 2 (Monotherapie)

Die Fragestellung 2 des pU ist die Bestimmung 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Die vom pU definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind weitgehend geeignet, eine vollständige Informationsbasis zu erlangen. Wie in Fragestellung 1 ist die Beschränkung der Bewertung auf die Zulassungsstudien nicht sachgerecht, bleibt jedoch ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in den Modulen 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Auf eine Kommentierung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse wurde verzichtet, da der pU keine geeigneten Studien zur Ableitung des Zusatznutzens vorgelegt hat.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung je Fragestellung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

Diese beiden Themenbereiche werden getrennt nach Fragestellung bearbeitet.

2.6.2.3.1 Fragestellung 1 (Kombinationstherapie mit Paclitaxel)

2.6.2.3.1.1 Informationsbeschaffung für Fragestellung 1

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine geeigneten RCT zum Vergleich von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, 5-FU, Mitomycin und Tegafur/Gimeracil/Oteracil durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, 5-FU, Mitomycin und Tegafur/Gimeracil/Oteracil durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat nach dem Wirkstoff Carmustin nur in der deutschen Schreibweise gesucht. Durch diese Einschränkung können Studien mit der englischen Schreibweise „Carmustine“ im ICTRP Search Portal und Clinical Trials Register nicht sicher gefunden werden, da nur ClinicalTrials.gov eine zuverlässige Synonymsuche aufweist, die eine solche eingeschränkte Suche ausgleichen kann [15].

Zudem hat der pU im ICTRP Search Portal für die Suche nach der Wirkstoffkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil nur nach dem Handelsnamen Teysuno und den Wirkstoffcodes S-1 und TS-1 gesucht. Eine sensitive Suche nach Arzneimittelstudien im ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register sollte neben dem Wirkstoffcode immer auch den Wirkstoffnamen beinhalten [15].

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Ramucirumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine geeigneten RCT zum Vergleich von Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber potenziellen Brückenkomparatoren.

Die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Es bleibt daher unklar, ob ein indirekter Vergleich hätte durchgeführt werden können.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU keine RCT für die indirekten Vergleiche identifiziert und keinen Zusatznutzen auf Basis indirekter Vergleiche ableitet.

2.6.2.3.1.2 Studienpool für Fragestellung 1

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Für die direkten Vergleiche hat der pU die Studie RAINBOW in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Wie in Abschnitt 2.3.1 gezeigt, eignet sich diese Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens einer Kombinationstherapie aus Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat eine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt und dabei keine geeigneten Studien identifiziert.

2.6.2.3.2 Fragestellung 2 (Monotherapie)

2.6.2.3.2.1 Informationsbeschaffung für Fragestellung 2

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine geeigneten RCT zum Vergleich von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.6.2.3.2.2 Studienpool für Fragestellung 2

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU hat die Studie REGARD in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Wie in Abschnitt 2.4.1 gezeigt, eignet sich die Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens einer Monotherapie mit Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine geeigneten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Paclitaxel beziehungsweise einer Monotherapie mit Ramucirumab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daher werden die Angaben des pU zu den Ergebnissen nicht kommentiert.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Fragestellung 1 (Kombinationstherapie mit Paclitaxel)

Die Angaben des pU zu indirekten Vergleichen für Fragestellung 1 befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1) des Dossiers.

Der pU führt für Fragestellung 1 eine Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche durch. Dabei hätte Ramucirumab + Paclitaxel mit den zugelassenen Wirkstoffen Teysuno, 5-FU, Mitomycin Carmustin, Epirubicin, Doxorubicin über Paclitaxel als Brückenkomparator verglichen werden sollen. Da der pU keine Studien für den indirekten Vergleich findet, leitet er keinen Zusatznutzen auf Basis indirekter Vergleiche ab.

Fragestellung 2 (Monotherapie)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Monotherapie mit Ramucirumab herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ramucirumab herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ramucirumab herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in den Modulen 4 A und 4 B (jeweils Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossenen Studien RAINBOW und REGARD. Diese Studien eignen sich jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1). Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise wird daher nicht kommentiert.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in den Modulen 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1 (Kombinationstherapie mit Paclitaxel)

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Ramucirumab + Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie beruht auf der Studie RAINBOW. Der pU leitet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegte Studie ist aus den in Abschnitt 2.3.1 genannten Gründen nicht zur Beantwortung der Fragestellung 1 geeignet.

Fragestellung 2 (Monotherapie)

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Ramucirumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie beruht auf der Studie REGARD. Der pU leitet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegte Studie ist aus den in Abschnitt 2.4.1 genannten Gründen nicht zur Beantwortung der Fragestellung 2 geeignet.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ramucirumab eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ramucirumab herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A bis Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ramucirumab [16].

Ramucirumab ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert für erwachsene Patienten mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie (Fragestellung 1).

Zudem ist Ramucirumab als Monotherapie indiziert für erwachsene Patienten mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (Fragestellung 2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom neben Ramucirumab als Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel derzeit keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU ermittelt die Untergrenze der GKV-Zielpopulation analog dem Vorgehen im ersten Dossier zu Ramucirumab aus dem Jahr 2015 [17]. Die Berechnungen basieren dabei auf Angaben aus einer selbst initiierten und finanzierten GKV-Routinedatenanalyse [18]. Darin wurden anonymisierte Daten von rund 2,9 Millionen bei den deutschen Betriebskrankenkassen versicherten Personen für den Zeitraum 2008 bis 2011 analysiert. Zunächst wurden erwachsene Patienten mit einer Diagnose ICD-10 C16 (bösartige Neubildung des Magens) im Jahr 2011 identifiziert (3184 Patienten). Danach wurden 2 Ansätze verfolgt:

In Ansatz 'a' wurden zuerst die Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium ermittelt. Hierfür werden Patienten mit Zusatzdiagnosen herausgegriffen, die auf eine Neoplasie an einer anderen Lokalisation hindeuten (598 Patienten). Danach wurden aus diesem Patientenpool die vorbehandelten Patienten identifiziert, für die eine antineoplastische Chemotherapie dokumentiert war (ICD-10 Z51.1, relevante EBM-Ziffern, ATC-Codes für Zytostatika, PZN-Codes, OPS-Codes). Der pU geht davon aus, dass es sich hierbei um eine Erstlinienchemotherapie handelt. Eine Einschränkung auf platin- und fluoropyrimidinhaltige

Chemotherapien erfolgte nicht. Es ergeben sich 342 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom.

In Ansatz 'b' wurden zunächst die vorbehandelten Patienten identifiziert, für die eine antineoplastische Chemotherapie dokumentiert war, wobei die gleichen Kriterien wie in Ansatz 'a' angesetzt wurden (887 Patienten). Danach wurden die Patienten anhand relevanter OPS-Codes identifiziert, die keine (kurative) Magenresektion erhalten haben. Es ergeben sich demnach 585 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom.

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit Zweitlinienchemotherapie wurden danach für beide Ansätze die Patienten identifiziert, für die im Follow-up-Zeitraum (bis maximal Ende 2011) eine Änderung des Behandlungsschemas dokumentiert wurde (laut pU 21,9 % der Patienten).

Die Patientenzahlen unterteilt der pU anschließend in prävalente (Diagnose vor 2011) und inzidente Fälle (Erstdiagnose in 2011) und rechnet diese adjustiert nach Alter und Geschlecht auf die deutsche GKV-Versichertengemeinschaft hoch. Dabei bewertet er Ansatz 'b' als zuverlässiger. Basierend auf den inzidenten Fällen aus Ansatz 'b' berechnet der pU eine Zielpopulation von 902 Patienten als Untergrenze.

Die Obergrenze der GKV-Zielpopulation erhält der pU mit folgendem Vorgehen: Als Basis zieht er die vom Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2012 angegebenen 15 640 Neuerkrankungsfälle des Magenkarzinoms heran [19]. Den Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium schätzt der pU auf 80 % bis 90 % [20] und rechnet in diesem Ansatz mit den maximalen 90 % weiter. Für den Anteil des Adenokarzinoms setzt er ebenfalls den in der Literatur angegebenen Maximalwert von 95 % an [21].

Die Anteile der Patienten, die eine Erst- und Zweitlinientherapie erhalten, ermittelt der pU auf Basis zweier selbst in Auftrag gegebener Studien. In einer Marktforschungsstudie wurden 104 deutsche Ärzte mittels Online-Interviews zur Einschätzung der Häufigkeit von Erst-, Zweit- und Mehrlinientherapien bei hypothetischen Patienten mit Magenkarzinom befragt [22]. Es ergaben sich 85 % für die Erstlinien- sowie 63 % für die Zweitlinientherapie. Einer retrospektiven Auswertung von Krankenakten durch 52 deutsche Ärzte entnimmt der pU, dass 48,02 % der Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom im Anschluss an eine platin- und fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie eine Zweitlinientherapie erhalten [23]. Da er diese Quelle für zuverlässiger hält, legt er seinen Berechnungen den niedrigeren Anteil von 48,02 % zugrunde. Bei einem GKV-Anteil von 87,01 % ergeben sich somit 4749 Patienten in der GKV-Zielpopulation als Obergrenze.

Der Anteil der Patienten, der für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet ist, liegt einer Befragung deutscher Experten zufolge bei etwa einem Drittel. Da der pU diesen Anteil allerdings als nicht zuverlässig genug einschätzt, weist er sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 eine GKV-Zielpopulation von 902 bis 4749 Patienten aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist es nachvollziehbar, dass sich der pU teilweise auf kommerzielle Datensätze stützt. Insbesondere für den Anteil der Patienten in Erst- und Zweitlinientherapie ist es schwierig, ausschließlich mithilfe der Veröffentlichungen die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln. Die Aussagekraft der GKV-Routinedatenanalyse wird jedoch durch einige Aspekte limitiert, die der pU teilweise auch im Dossier diskutiert: So können unter anderem unvollständige Codierungen zu einer Unterschätzung der Zielpopulation beigetragen haben und Unschärfen bei den einbezogenen Chemotherapien zu einer Überschätzung. Zudem ist die Repräsentativität der ausgewerteten Stichprobe fraglich. Wie der pU selbst darstellt, liegt die mittels der Datenanalyse allein für die GKV ermittelte Inzidenz des Magenkarzinoms im Jahr 2011 um mehr als 20 % über den Neuerkrankungsfällen, die dem RKI für das selbe Jahr gemeldet wurden [19]. Der pU rechnet die Fallzahlen auf die gesamte GKV-Versichertengemeinschaft adjustiert nach Alter und Geschlecht hoch. Weitere Faktoren, die zu Unterschieden hinsichtlich der Morbiditätsstruktur führen können (beispielsweise die Sozialstruktur), wurden jedoch nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund ist die angegebene Untergrenze der Anzahl der GKV-Patienten mit Unsicherheit behaftet. Des Weiteren sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

Laut Fachinformation ist Ramucirumab indiziert für Patienten mit Adenokarzinom des Magens [16], wobei etwa 90 bis 95 % aller Magenkarzinomfälle Adenokarzinome sind [24]. Bei den Berechnungen des pU zur Untergrenze der Zielpopulation scheinen jedoch alle Formen bösartiger Neubildungen des Magens Eingang gefunden zu haben.

Die in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten prozentualen Verteilungen der Subgruppen erscheinen nicht plausibel: So liegt der Anteil der Patienten mit Chemotherapie an den neuerkrankten Patienten sehr niedrig (laut Tabelle 3-11, Modul 3 A des Dossiers 221 von 781 Patienten in Ansatz 'b', entspricht 28 %). Da die meisten Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, ist davon auszugehen, dass ein hoher Anteil auch eine Erstlinienchemotherapie erhält. Dies gilt auch für viele Patienten mit einer (kurativen) Magenresektion, da eine prä- oder perioperative Chemotherapie eine gängige Therapieoption darstellt. Weiterhin steht dieser Prozentsatz im Kontrast zu der vom pU ebenfalls in Auftrag gegebenen Befragung eines klinischen Expertenpanels, nach der 85 % der Patienten eine Erstlinienchemotherapie erhalten [22]. Die Aussagekraft dieser Expertenbefragung wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass die Repräsentativität der ausgewählten Ärzte sowie der den beteiligten Ärzten vorgelegten Patientenprofile nicht beurteilt werden kann. Darüber hinaus steht der im Zusammenhang mit der GKV-Routinedatenanalyse [18] angegebene Anteil von 21,9 % der Patienten in Zweitlinientherapie im Gegensatz zur Aussage des Expertenpanels (63 %) und der Auswertung von Krankenakten (48,02 %). Daher scheint dieser Anteil ebenfalls zu gering zu sein. Ein möglicher Grund hierfür könnte der zu kurze Beobachtungszeitraum sein. Für die Ermittlung des Anteils wurden die Patienten ermittelt, für

die in den ersten 3 Quartalen eine Erstlinientherapie und im vierten Quartal ein Therapiewechsel dokumentiert war.

Der pU geht davon aus, dass Ramucirumab für Patienten in Zweitlinientherapie indiziert ist. Die Fachinformation gibt jedoch lediglich eine vorausgegangene platin- und / oder fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie vor [16], ohne die Verabreichung von Ramucirumab in Dritt- oder weiteren Therapielinien auszuschließen. Durch die Einschränkung auf Patienten in Zweitlinientherapie ist eine Unterschätzung der Zielpopulation möglich. Zudem kommen Patienten gemäß Fachinformation für Ramucirumab infrage, wenn sie einen Tumorprogress nach vorausgegangener Therapie erleiden. Die Berücksichtigung der Patienten, die tatsächlich eine Zweitlinientherapie erhalten, kann hier sowohl zu einer Überschätzung als auch zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. So kann ein Therapiewechsel einerseits auch aus anderen Gründen erfolgen und andererseits erhalten nicht alle Patienten mit Tumorprogression eine Zweitlinientherapie.

Eine mögliche weitere Unterschätzung ergibt sich dadurch, dass der pU ausschließlich neuerkrankte Patienten bei seiner Berechnung der Untergrenze berücksichtigt. Es ist jedoch zu erwarten, dass ein Teil der Patienten länger als ein Jahr lebt.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass sich die Größe der Zielpopulation eher im Rahmen der vom pU errechneten Obergrenze bewegt, wobei auch diese mit sehr großer Unsicherheit behaftet ist.

Die Annahme, dass die Zielpopulationen für die Fragestellungen 1 und 2 gleich groß sind, erscheint nicht plausibel. Nur ein Teil der Patienten der vom pU ermittelten GKV-Zielpopulation ist für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet und kommt für die Monotherapie mit Ramucirumab infrage. Der Anteil dieser Patienten und damit die Größe der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2 kann anhand des Dossiers nicht quantifiziert werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU beschreibt einen stetigen Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten an Magenkarzinomen in westlichen Industrienationen bei gleichzeitig verbesserten Überlebensraten und einer leichten Zunahme der Altersgruppe der über 64-Jährigen. Zusammengekommen erwartet der pU keine Veränderung der Größe der GKV-Zielpopulation.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A bis Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aus der Bestimmung des G-BA ergibt sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie (Fragestellung 1) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Für die Zielpopulation der 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 (Fragestellung 2), hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Best supportive Care

Der pU stellt für Fragestellung 1 die Kosten von Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan und der Kombinationschemotherapie aus Folinsäure, 5-Fluorouracil (5-FU) und Irinotecan (FOLFIRI) dar. Mit Ausnahme von 5-FU, welches vom pU lediglich im Rahmen des FOLFIRI-Regimes und nicht einzeln dargestellt wird, ist keiner dieser Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Da die Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aber explizit die Zulassung der Arzneimittel vorsieht, werden die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 nicht bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation von Ramucirumab [16]. Die Anwendung von Ramucirumab erfolgt an den Tagen 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus zusätzlich zur Anwendung von Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15. Als Monotherapie wird eine Anwendung von Ramucirumab alle 2 Wochen empfohlen.

Die Anzahl der Zyklen gibt der pU sowohl auf Basis der medianen Behandlungsdauer der Patienten in den Zulassungsstudien RAINBOW bzw. REGARD als auch standardisiert auf ein Jahr an. Für die auf ein Jahr standardisierte Behandlungsdauer berechnet der pU 26 Behandlungstage für Ramucirumab sowohl in der Kombination mit Paclitaxel als auch in der Monotherapie sowie 39 Behandlungstage für Paclitaxel.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Ramucirumab richtet sich nach dem Körpergewicht, der von Paclitaxel nach der Körperoberfläche [16]. Der pU legt zur Berechnung des Verbrauchs der Kombinationstherapie das Gewicht (66,7 kg) und die Körperoberfläche (1,79 m²) der Patienten aus der RAINBOW-Zulassungsstudie zugrunde. Für Ramucirumab als Monotherapie legt der pU das Gewicht (69,1 kg) der Patienten der REGARD-Zulassungsstudie zugrunde.

Nach den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [25] ergeben sich als durchschnittliche Körpermaße für Erwachsene ein Gewicht von 76,3 kg und eine Körpergröße von 1,72 m. Nach der Dubois-Formel [26] errechnet sich daraus eine Körperoberfläche von 1,89 m². Hieraus ergibt sich pro Infusion ein höherer Verbrauch für Ramucirumab (610 mg) und Paclitaxel (151 mg) als vom pU angegeben.

Der Verbrauch wurde vom pU ohne Verwurf kalkuliert. Bei Infusionslösungen ist Verwurf aber in die Berechnungen einzubeziehen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ramucirumab und Paclitaxel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2016 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für Ramucirumab als Monotherapie nachvollziehbar und plausibel und ergeben sich aus der Fachinformation [16].

Für die Kombinationstherapie sind die Angaben des pU überwiegend plausibel. Die Fachinformation von Paclitaxel sieht eine Prämedikation mit Dexamethason (20 mg oral oder intravenös), Diphenhydramin (50 mg intravenös) und Cimetidin (300 mg intravenös) oder Ranitidin (50 mg intravenös) vor [27]. Der pU berechnet die Kosten der Prämedikation auf Basis der Kosten pro mg. Die Berechnungen sind nicht in Gänze nachvollziehbar. Für Dexamethason kann die zugrunde liegende Packung nicht der Lauer-Taxe entnommen werden, für Ranitidin führen eigene Berechnungen zu erheblich niedrigeren Kosten. Bei den beiden Arzneimitteln Ranitidin und Cimetidin wählt der pU Ranitidin. Dies ist nachvollziehbar, da es sich um das kostengünstigere Produkt handelt.

Bei Nachberechnung der Kosten für die Prämedikation von Paclitaxel (Abfragedatum mit Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2016) wurde für Dexamethason der Festbetrag für eine Packung mit 100 Tabletten je 4 mg zugrunde gelegt. Weiterhin wurden Diphenhydramin-Ampullen (Wirkstoffmenge 20 mg, Packungsgröße 100 Stück) und Ranitidin-Ampullen (Wirkstoffmenge 50 mg / 5 ml, Packungsgröße 5 Stück) für die Berechnungen gewählt. Für

Diphenhydramin wurde der Verwurf berücksichtigt. Insgesamt ergeben sich Kosten von 313,31 € für die Prämedikation pro Patient und Jahr (laut pU: 577,20 €).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern (Ramucirumab) und zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Paclitaxel) gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU korrekt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 101 823,07 € für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel sowie mit 85 261,54 € für Ramucirumab als Monotherapie. Diese Angaben enthalten ausschließlich die Kosten der Arzneimittel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung dar, da der pU einen zu geringen Verbrauch angesetzt und den Verwurf nicht berücksichtigt hat. Eine Neuberechnung unter Berücksichtigung der Körpermaße nach den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [25] und des Verwurfs ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 136 129,76 € für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und von 108 870,32 € für Ramucirumab als Monotherapie. Dabei wurden für Paclitaxel pro Infusion 2 Packungen mit je 16,7 ml (entspricht je 100 mg Paclitaxel) zugrunde gelegt.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe weist der pU mit 7766,20 € für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel sowie mit 2334,02 € für Ramucirumab als Monotherapie pro Patient und Jahr aus, berechnet diese jedoch nicht in die Jahrestherapiekosten ein. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind für Ramucirumab als Monotherapie nachvollziehbar und plausibel, für die Kombinationstherapie stellen die Kosten der Prämedikation eine Überschätzung dar.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass die GKV-Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen und Gegenanzeigen kleiner ausfallen kann als im Dossier dargestellt. Es werden aber keine konkreten Angaben zu erwarteten Versorgungsanteilen gemacht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Es fehlen verlässliche Angaben dazu, wie viele Patienten mit Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs mit Chemotherapie in den verschiedenen Therapielinien behandelt werden. Die vom pU ermittelte Untergrenze wird als Unterschätzung bewertet. Es ist davon auszugehen, dass sich die Größe der Zielpopulation eher im Rahmen der Obergrenze bewegt, wobei auch diese mit sehr großer Unsicherheit behaftet ist.

Der pU nimmt für Fragestellung 2 die gleiche Größe der GKV-Zielpopulation wie für Fragestellung 1 an. Dies ist nicht plausibel. Da verlässliche Angaben zur Anzahl der Patienten mit platin- und / oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie fehlen, kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die unterschiedlichen Vorgaben der Ramucirumab-Fachinformation für die Mono- und Kombinationstherapie auf die Größe der GKV-Zielpopulationen für die Fragestellungen 1 und 2 auswirken. Nur ein Teil der Patienten der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 ist für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet und für die Monotherapie mit Ramucirumab indiziert. Der Anteil dieser Patienten und damit die Größe der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2 kann anhand der Angaben in Modul 3 des Dossiers nicht quantifiziert werden.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Ramucirumab und Paclitaxel stellen eine Unterschätzung dar, da der Verbrauchsberechnung nicht die Körpermaße nach den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt werden und der Verwurf nicht berücksichtigt wird. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind insgesamt nachvollziehbar, wobei der pU die Kosten der Prämedikation von Paclitaxel überschätzt. Die vom pU angegebenen Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 beziehen sich ausschließlich auf Arzneimittel, die für dieses Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Daher werden die Angaben nicht bewertet.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Diese Nutzenbewertung umfasst die folgenden beiden Indikationen von Ramucirumab.

Ramucirumab ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie.

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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
2	Monotherapie mit Ramucirumab nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Marktzugangs 2015 ab. Dort hatte der G-BA für beide Fragestellungen einen geringen Zusatznutzen von Ramucirumab festgestellt. Die Abweichung ist allerdings in der Sondersituation der damaligen Orphan-Bewertung begründet. Bei dieser erfolgt keine

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, sondern ausschließlich eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudien, unabhängig davon, ob die in der Zulassungsstudie verwendete Vergleichstherapie zweckmäßig ist.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Ramucirumab + Paclitaxel	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	902–4749	Die untere Grenze der Spannweite wird als Unterschätzung beurteilt. Es ist anzunehmen, dass die Größe der Zielpopulation eher im Rahmen der Obergrenze liegt, wobei auch diese mit sehr großer Unsicherheit behaftet ist.
Ramucirumab	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	902–4749	Die Annahme der gleichen Größe der Zielpopulation für Fragestellung 2 wie für Fragestellung 1 erscheint nicht plausibel. Die erforderliche Vorbehandlung mit platin- und / oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie unterscheidet sich laut Fachinformation von Ramucirumab zwischen der Kombinationstherapie mit Paclitaxel und der Monotherapie. Daneben ist nur ein Teil der Patienten aus Fragestellung 1 für eine Monotherapie mit Ramucirumab geeignet. Da verlässliche Angaben zu den Anteilen dieser Patienten fehlen, kann die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation nicht beurteilt werden.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Ramucirumab + Paclitaxel	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoro-pyrimidinhaltiger Chemotherapie	Arzneimittelkosten: 101 823,07 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen inkl. Hilfstaxe: 7766,20	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung dar, da der pU der Verbrauchsberechnung nicht die Mikrozensusdaten des statistischen Bundesamtes zugrunde legt und Verwurf nicht berücksichtigt. Eigene Berechnungen ergeben Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 136 129,76 € Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar, wobei die Kosten der Prämedikation von Paclitaxel überschätzt werden. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung		Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich ausschließlich auf Arzneimittel, die für dieses Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Daher werden die Angaben nicht bewertet.	
Ramucirumab	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, die für eine Kombinations-therapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	Arzneimittelkosten: 85 261,54 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen inkl. Hilfstaxe: 2334,02	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung dar, da der pU der Verbrauchsberechnung nicht die Mikrozensusdaten des statistischen Bundesamtes zugrunde legt und den Verwurf nicht berücksichtigt. Eigene Berechnungen ergeben Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 108 870,32 € Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.
Best supportive Care		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ramucirumab sind detailliert in der Fachinformation (FI), Gebrauchsinformation (GI) sowie im EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) dargelegt.

Generell darf Ramucirumab nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

*In der **Monotherapie** beträgt die empfohlene Dosis Ramucirumab 8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen.*

*In der **Kombinationstherapie** beträgt die empfohlene Dosis von Ramucirumab 8 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus, vor der Paclitaxel-Infusion. Die empfohlene Dosis von Paclitaxel beträgt 80 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Vor jeder Paclitaxel-Infusion sollte ein aktuelles Differential-Blutbild und die klinische Chemie zur Bestimmung der Leberfunktion der Patienten vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortzusetzen.*

Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten empfohlen. Kam es bei einem Patienten bereits zu infusionsbedingten Reaktionen (IR) Grad 1 oder 2, muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Bei einer zweiten IR Grad 1 oder 2 muss Dexamethason (oder Äquivalent) gegeben werden. Vor allen nachfolgenden Infusionen muss folgende Prämedikation gegeben werden: ein Histamin-H1-Antagonist intravenös (z. B. Diphenhydramin), Paracetamol und Dexamethason.

Die FI von Paclitaxel ist bzgl. Prämedikationsanforderungen und zusätzlicher Informationen zu beachten.

Mono- und Kombinationstherapie: Dosisanpassungen bzw. eine Therapieunterbrechung / ein Therapieabbruch sind bei folgenden Ereignissen in Abhängigkeit vom Schweregrad vorzunehmen:

- IR
- Hypertonie
- Proteinurie
- Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung
- Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)

- *Gastrointestinale Perforationen*
- *Schwere Blutungen*
- *Spontane Entwicklung von Fisteln*

Paclitaxel-Dosisreduktionen sollen je nach Grad der aufgetretenen Toxizität durchgeführt werden.

Cyramza wird als i. v. Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht und darf nicht als i. v. Bolus verabreicht werden. Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von IR zu beobachten, und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind bzgl. folgender Situationen zu beachten:

- *ATE*
- *Gastrointestinale Perforationen*
- *Schwere Blutung*
- *IR*
- *Hypertonie*
- *Beeinträchtigte Wundheilung*
- *Leberinsuffizienz*
- *Fisteln*
- *Proteinurie*
- *Stomatitis*
- *Niereninsuffizienz*
- *Natriumkontrollierte Diät*

Die schwersten NW im Zusammenhang mit einer Ramucirumab-Behandlung (als Monotherapie oder in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie) waren: Gastrointestinale Perforation, schwere gastrointestinale Blutungen, ATE

Die häufigsten NW, die bei mit Ramucirumab behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Neutropenie, Fatigue / Asthenie, Leukopenie, Epistaxis, Diarrhö und Stomatitis.

Der genehmigte Ramucirumab EU-RMP bewertet wichtige identifizierte Risiken. Zusätzlich zur routinemäßigen Pharmakovigilanz werden für spezielle Risiken / Populationen gezielt weitere Sicherheitsdaten erhoben. Es sind jedoch keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich, die über die entsprechenden Angaben in FI- und GI hinausgehen.

Im Anhang IID der europäischen Zulassungstexte des EU-RMP werden zur Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung folgende Angaben gemacht: Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Ergebnisse der randomisierten Dosisfindungs-, Pharmakokinetik (PK)- und Unbedenklichkeitsstudie zur Monotherapie mit Ramucirumab (I4T-MC-JVDB) einreichen. Diese Phase-II-Studie wird die PK und Unbedenklichkeit verschiedener Behandlungspläne untersuchen, inklusive Dosierungen, die höher sind als die zugelassene Dosierung von 8 mg/kg alle 2 Wochen bei einer Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): 1224-1235.
4. Leitlinienprogramm Onkologie. Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Langversion 02.2012 [online]. 11.12.2015 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: gastric cancer; version 3.2015 [online]. 23.03.2015. URL: www.nccn.org.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: esophageal and esophagogastric junction cancers; version 3.2015 [online]. 23.03.2015. URL: www.nccn.org.
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. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(5): 584-591.
8. 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* 2013; 383(9911): 31-39.
9. European Medicines Agency. Cyramza: European public assessment report [online]. [Zugriff: 30.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002829/WC500180726.pdf.

10. 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 [online]. 16.07.2015 [Zugriff: 07.06.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2292/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_BAnz.pdf.
11. 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 [online]. 16.07.2015 [Zugriff: 07.06.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 08.06.2015 [Zugriff: 29.06.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf>.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab; IQWiG Bericht Nr. 295 [online]. 26.05.2015. URL: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Ramucirumab%20DGH0%20Stellungnahme%2020150526%20-2.pdf>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Idelalisib [online]. 19.03.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
16. Lilly. Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

17. Lilly Deutschland. Ramucirumab (Cyramza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; Kombinationstherapie mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 01.02.2015 [Zugriff: 18.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-781/2015-02-01_Modul3A_RAMUCIRUMAB.pdf.
18. 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: an analysis of health insurance data from a central database. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2014; 20(3): 108-113.
19. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=2DB1F8F68A3910B923D05FC5E067A541.2_cid363?_blob=publicationFile.
20. Price TJ, Shapiro JD, Segelov E, Karapetis CS, Pavlakis N, Van CE et al. Management of advanced gastric cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6(2): 199-208.
21. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241: 27-39.
22. Resch T. Ramucirumab: gastric cancer demand in the EU M5 [unveröffentlicht]. 2014.
23. RTI Health Solutions. Treatment patterns and outcomes in locally advanced unresectable or metastatic gastric adenocarcinoma in Germany: a retrospective medical record review; publishable study report [unveröffentlicht]. 2016.
24. American Cancer Society. Stomach cancer [online]. 05.11.2014. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003141-pdf.pdf>.
25. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
26. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: tenth paper; a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; XVII(6_2): 863-871.
27. Hospira. Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Charakterisierung der Studienpopulationen: Monotherapie vs. Kombinationstherapie

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT: Monotherapie vs. Kombinationstherapie

Fragestellung Charakteristika Kategorie	Monotherapie		Kombinationstherapie	
	Ramucirumab + BSC N ^a = 238	Placebo + BSC N ^a = 117	Ramucirumab + Paclitaxel N ^a = 330	Placebo + Paclitaxel N ^a = 335
Studie	REGARD		RAINBOW	
Alter [Jahre], MW (SD)	59,6 (10,9)	60,0 (12,3)	60,0 (11,0)	59,6 (11,2)
Geschlecht [w / m], %	29,0/71,0	32,5/67,5	30,6/69,4	27,5/72,5
Gewichtsverlust in den 3 Monaten vor Studieneinschluss, n (%)				
≥ 10 %	41 (17,2)	20 (17,1)	53 (16,1)	47 (14,0) ^b
< 10 %	197 (82,8)	97 (82,9)	277 (83,9)	286 (85,4) ^b
ECOG-PS, n (%)				
0	67 (28,2)	31 (26,5)	117 (35,5)	144 (43,0)
1	171 (71,8)	85 (72,6)	213 (64,5)	191 (57,0)
≥ 2	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lokalisation des Primärtumors, n (%)				
Magen	178 (74,8)	87 (74,4)	264 (80,0)	264 (78,8)
gastroösophagealer Übergang	60 (25,2)	30 (25,6)	66 (20,0)	71 (21,2)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, n (%)				
0 bis 2	163 (68,5) ^c	71 (60,7) ^c	209 (63,3)	232 (70,3)
3	75 (31,5)	46 (39,3)	121 (36,7)	103 (30,7)
Lokalisation der Metastasen, n (%) ^d				
Lymphknoten	154 (64,7)	74 (63,2)	215 (65,2)	205 (61,2)
Leber	104 (43,7)	56 (47,9)	150 (45,5)	138 (41,2)
Peritoneum	64 (26,9)	45 (38,5)	163 (49,4)	152 (45,4)
Lunge	56 (23,5)	28 (23,9)	77 (23,3)	70 (20,9)
Neutrophilenzahl zum Studienbeginn, n (%) ^e				
≥ 1500/μl	205 (98,6) ^c	98 (99,0) ^c	269 (99,6) ^c	270 (99,3) ^c
≥ 1000 bis < 1500/μl	3 (1,4)	1 (1,0)	1 (0,4)	2 (0,7)
< 1000/μl	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorbehandlung, n (%)				
neoadjuvante oder adjuvante Therapie, keine Erstlinientherapie	39 (16,4) ^c	14 (12,0)	1 (0,3) ^c	0 (0,0)
Erstlinientherapie	199 (83,6)	103 (88,0)	329 (99,7)	335 (100,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT: Monotherapie vs. Kombinationstherapie (Fortsetzung)

Fragestellung	Monotherapie		Kombinationstherapie	
Charakteristika Kategorie	Ramucirumab + BSC N ^a = 238	Placebo + BSC N ^a = 117	Ramucirumab + Paclitaxel N ^a = 330	Placebo + Paclitaxel N ^a = 335
Studie	REGARD		RAINBOW	
Vorbehandlung, n (%) ^f				
Kombinationstherapie aus Platin und Fluoropyrimidin	200 ^c (84,0)	88 ^c (75,2)	329 (99,7) ^c	333 (99,4) ^c
Therapie mit entweder Platin oder Fluoropyrimidin	38 (16,0) ^c	29 (24,8) ^c	1 (0,3)	2 (0,6)
a: Anzahl randomisierter Patienten b: Angabe fehlt für 2 Patienten c: eigene Berechnung d: Angabe der am häufigsten betroffenen Organe; Mehrfachnennung möglich, daher sind die Summen größer als N oder 100 % e: Die Angaben fehlen für > 10 % der Patienten, Prozentzahl bezieht sich auf Anzahl von Patienten mit Werten f: beinhaltet gegebenenfalls auch neoadjuvante und adjuvante Therapien BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus				

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?