Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

Hepatozelluläres Karzinom

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.08.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **12**
Abkürzungsverzeichnis **40**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **46**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 47
4.2 Methodik 60
4.2.1 Fragestellung 60
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 61
4.2.3 Informationsbeschaffung 65
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 65
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 65
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 66
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 67
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 68
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 70
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 70
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 71
4.2.5.3 Meta-Analysen 86
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 88
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 89
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 97
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 98
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 99
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 101
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 104
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 107
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 134
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 136
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 136
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 257
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 290
4.3.2 Weitere Unterlagen 298
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 298

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 298
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 299
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 299
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 302
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 302
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 303
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 303
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 305
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 305
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 306
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 306
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 307
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 307
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 307
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 309
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 318
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 319
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 319
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 319
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 319
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 320
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 321
4.7 Referenzliste ... 322
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 331
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 336
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 338
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 339
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 341
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 375
Anhang 4-G : Diagramme der Erhebungszeitpunkte für die REACH-Studien ... 400
Anhang 4-H : Folgetherapien (Post-Discontinuation Therapies) ... 406
Anhang 4-I : Ergebnisse zu Anteil der Patienten mit Unerwünschten Ereignissen auf Ebene der MedDRA SOC und PT ... 413
Anhang 4-J : Zusätzliche Kaplan-Meier-Kurven ... 429
Anhang 4-K : Forest-Plots basierend auf einem statistischen Modell mit festem Effekt ... 538
Anhang 4-L : Verlaufsbeobachtungen – Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung – zur Morbidität ... 577

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 48

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 64

Tabelle 4-3: Primärer Endpunkt und statistische Analysen für RCT REACH-2 und RCT REACH 83

Tabelle 4-4: Sekundäre Endpunkte und statistische Analysen für RCT REACH-2 und RCT REACH 83

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 112

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische Charakteristika nach Behandlungsarm – RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 113

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische Charakteristika nach Behandlungsarm – RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 114

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische Charakteristika nach Behandlungsarm – gepoolte REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 115

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm – RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 116

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm – RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 117

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm – gepoolte REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 119

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Baseline-Charakteristika nach Behandlungsarm – RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) ... 121

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation: Baseline-Charakteristika nach Behandlungsarm – RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) ... 122

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation: Baseline-Charakteristika nach Behandlungsarm – gepoolte REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ... 123

Tabelle 4-20: Wesentliche krankheitsspezifische Merkmale der Studienpopulationen zu Baseline aus anderen klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet ... 133

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 135

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 136

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts OS ... 138

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 139

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) ... 140

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) ... 142

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt OS (Sensitivitätsanalysen) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) ... 144

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ... 146

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts PFS ... 149

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 150

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) ... 151

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) ... 153

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ... 155

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen (erhoben als ORR bzw. als DCR) ... 158

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 159

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) ... 161

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled REACH-2 ITT-Population) 162

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 163

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) 165

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für den FHSI-8 Fragebogen im Verlauf der RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 169

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den FHSI-8 Fragebogen im Verlauf der RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 170

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 171

Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 174

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 175

Tabelle 4-46: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*; Gesamtscore) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 177

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID $\geq$ 3 Punkte) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population). 178

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) (Sensitivitätsanalysen) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 181

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 182

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) 191

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 192

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für EQ-5D-3L Fragebogen (VAS) im Verlauf der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 194

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L Fragebogen (VAS) im Verlauf der RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 195

Tabelle 4-54: Ergebnisse und Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 196

Tabelle 4-55: Ergebnisse und Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 198

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm bzw. 10 mm) (Sensitivitätsanalysen) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 203

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts UE (erhoben als Patienten mit UE) 205

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT REACH und REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 208

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 209

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 210

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 214

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 216

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 218

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 221

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 223

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 225

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 230

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 232

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 233

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm), aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 237

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm), aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 238

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm), aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 241

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von AESI (REACH AFP_{high} Safety-Population) 244

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von AESI (REACH-2 Safety-Population) 246

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von AESI (Pooled REACH AFP_{high} Safety-Population) 248

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der p-Werte aus den Interaktionstests aus RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) (Teil 1) 259

Tabelle 4-78: Zusammenfassung der p-Werte aus den Interaktionstests aus RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) (Teil 2) 261

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der p-Werte aus den Interaktionstests aus RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) (Teil 1) 263

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der p-Werte aus den Interaktionstests aus RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) (Teil 2) 265

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der p-Werte aus den Interaktionstests auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) (Teil 1) 267

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der p-Werte aus den Interaktionstests auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) (Teil 2) 269

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt PFS auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 272

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 274

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskalen; MID ≥ 1 Punkt) auf Basis

individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 276

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 285

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten individueller UE auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 288

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 299

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 300

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 300

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 301

Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 301

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 303

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 304

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 304

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 306

Tabelle 4-97: Zusammenfassung zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den berichteten Endpunkten für die RCT REACH (AFP_{high}) und die RCT REACH-2 308

Tabelle 4-98: Ableitung des Zusatznutzens (Ausmaß und Wahrscheinlichkeit) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 311

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC 317

Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 319

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REACH 341

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REACH-2 361

Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REACH 376

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REACH-2 385

Tabelle 4-105 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für die Studie REACH 400

Tabelle 4-106 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für die Studie REACH-2 404

Tabelle 4-107 (Anhang): Zusammenfassung der Folgetherapien aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 406

Tabelle 4-108 (Anhang): Zusammenfassung der Folgetherapien aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 408

Tabelle 4-109 (Anhang): Zusammenfassung der Folgetherapien aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) . 410

Tabelle 4-110 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit individuellen UE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 413

Tabelle 4-111 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit individuellen UE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 415

Tabelle 4-112 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit individuellen UE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 416

Tabelle 4-113 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit SUE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 417

Tabelle 4-114 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit SUE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 419

Tabelle 4-115 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit SUE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 420

Tabelle 4-116 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 421

Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 423

Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 424

Tabelle 4-119 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 425

Tabelle 4-120 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 426

Tabelle 4-121 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 428

Tabelle 4-122 (Anhang): Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung für die Zielgröße Morbidität - Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 577

Tabelle 4-123 (Anhang): Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlungzum Ende der Behandlung für die Zielgröße Morbidität - Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 579

Tabelle 4-124 (Anhang): Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung für die Zielgröße Morbidität - Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 581

Tabelle 4-125 (Anhang): Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung für die Zielgröße Morbidität - Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 583

Tabelle 4-126 (Anhang): Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung für die Zielgröße Morbidität - Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 584

Tabelle 4-127 (Anhang): Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung für die Zielgröße Morbidität - Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 585

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 141

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 143

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 147

Abbildung 4-5: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt OS aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 148

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 152

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 154

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 156

Abbildung 4-9: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt PFS aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 157

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 173

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 176

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population). 180

Abbildung 4-13: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 185

Abbildung 4-14: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Energiemangel; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 185

Abbildung 4-15: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Übelkeit; MID

≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 186

Abbildung 4-16: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Schmerzen; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 186

Abbildung 4-17: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Gewichtsverlust; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 187

Abbildung 4-18: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Rückenschmerzen; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 187

Abbildung 4-19: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Fatigue; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 188

Abbildung 4-20: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Ikterus; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 188

Abbildung 4-21: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 189

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 197

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 10 mm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 197

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 199

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 10 mm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 199

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 201

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 10 mm) aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 202

Abbildung 4-28: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm (A) bzw. 10 mm (B)) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 204

Abbildung 4-29: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 212

Abbildung 4-30: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 212

Abbildung 4-31: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 213

Abbildung 4-32: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten, aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 213

Abbildung 4-33: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 214

Abbildung 4-34: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Ödem peripher – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 219

Abbildung 4-35: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Fatigue – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 219

Abbildung 4-36: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Appetit vermindert – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 220

Abbildung 4-37: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Aszites – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 220

Abbildung 4-38: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Hypertonie – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 221

Abbildung 4-39: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - Progression einer bösartigen Neubildung -aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 226

Abbildung 4-40: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) -blutende Ösophagusvarizen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 227

Abbildung 4-41: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - Aszites - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 227

Abbildung 4-42: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) – Abdominalschmerz - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 228

Abbildung 4-43: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - hepatische Enzephalopathie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 228

Abbildung 4-44: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) – Pneumonie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 229

Abbildung 4-45: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 229

Abbildung 4-46: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - Fieber -aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 230

Abbildung 4-47: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Hypertonie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 235

Abbildung 4-48: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Aspartataminotransferase erhöht - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) .. 235

Abbildung 4-49: Meta-Analyse (Forest-Plot) Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Bilirubin im Blut erhöht - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 236

Abbildung 4-50: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Hyperbilirubinämie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 236

Abbildung 4-51: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Hyponatriämie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 237

Abbildung 4-52: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - Proteinurie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 242

Abbildung 4-53: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - blutende Ösophagusvarizen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 242

Abbildung 4-54: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - Hyperbilirubinämie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) .. 243

Abbildung 4-55: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - hepatische Enzephalopathie - aus den REACH-

Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 243

Abbildung 4-56: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - arterielle thromboembolische Ereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 250

Abbildung 4-57: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Bluten / Blutung - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 250

Abbildung 4-58: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - kongestives Herzversagen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 251

Abbildung 4-59: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Fistel - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 251

Abbildung 4-60: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - gastrointestinale Blutungsereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 252

Abbildung 4-61: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - gastrointestinale Perforation - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 252

Abbildung 4-62: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - hepatische Blutungsereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 253

Abbildung 4-63: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Hypertonie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 253

Abbildung 4-64: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Leberschädigung / Leberversagen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 254

Abbildung 4-65: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Proteinurie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 254

Abbildung 4-66: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - pulmonale Blutungsereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 255

Abbildung 4-67: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - venöse thromboembolische Ereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 255

Abbildung 4-68: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Epistaxis - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 256

Abbildung 4-69: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 256

Abbildung 4-70: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt PFS nach Grund für den Abbruch von Sorafenib auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 273

Abbildung 4-71: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) nach Vorhandensein makrovaskulärer Invasion auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 275

Abbildung 4-72: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Übelkeit; MID ≥ 1 Punkt) nach Vorhandensein makrovaskulärer Invasion auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 278

Abbildung 4-73: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Schmerzen; MID ≥ 1 Punkt) nach Krankheitsschwere auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 279

Abbildung 4-74: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) nach Ethnie auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 281

Abbildung 4-75: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) nach Geographischer Region auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 283

Abbildung 4-76: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) nach Vorhandensein makrovaskulärer Invasion auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 284

Abbildung 4-77: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach Geschlecht auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 286

Abbildung 4-78: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE, das zum Therapieabbruch führte, nach lokoregionärer Vortherapie auf Basis

individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 287

Abbildung 4-79: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE: Ödem peripher nach Geschlecht auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 289

Abbildung 4-80 (Anhang): Patientenfluss in der REACH Studie (ITT-Population) 360

Abbildung 4-81 (Anhang): Patientenfluss in der REACH-2 Studie (ITT-Population) 374

Abbildung 4-82 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Energiemangel - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 429

Abbildung 4-83 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Übelkeit - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 429

Abbildung 4-84 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Schmerzen - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 430

Abbildung 4-85 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Gewichtsverlust - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 430

Abbildung 4-86 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Rückenschmerzen - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 431

Abbildung 4-87 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Fatigue - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 431

Abbildung 4-88 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Ikterus - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 432

Abbildung 4-89 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population) 432

Abbildung 4-90 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Energiemangel - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 433

Abbildung 4-91 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Übelkeit - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 433

Abbildung 4-92 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Schmerzen - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 434

Abbildung 4-93 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Gewichtsverlust - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 434

Abbildung 4-94 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Rückenschmerzen - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 435

Abbildung 4-95 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Fatigue - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 435

Abbildung 4-96 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Ikterus - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 436

Abbildung 4-97 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population) 436

Abbildung 4-98 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Energiemangel - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 437

Abbildung 4-99 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Übelkeit - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 437

Abbildung 4-100 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Schmerzen - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 438

Abbildung 4-101 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Gewichtsverlust - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 438

Abbildung 4-102 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Rückenschmerzen - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 439

Abbildung 4-103 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Fatigue - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 439

Abbildung 4-104 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Ikterus - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 440

Abbildung 4-105 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 440

Abbildung 4-106 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 441

Abbildung 4-107 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Ödem peripher (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 441

Abbildung 4-108 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Aszites (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 442

Abbildung 4-109 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Abdominalschmerz (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 442

Abbildung 4-110 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Diarrhoe (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 443

Abbildung 4-111 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Appetit vermindert (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 443

Abbildung 4-112 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Kopfschmerz (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 444

Abbildung 4-113 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 444

Abbildung 4-114 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE (UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 445

Abbildung 4-115 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Fatigue (individuelleUE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 445

Abbildung 4-116 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Ödem peripher (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 446

Abbildung 4-117 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 446

Abbildung 4-118 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Appetit vermindert (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 447

Abbildung 4-119 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 447

Abbildung 4-120 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Obstipation (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 448

Abbildung 4-121 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE (UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 449

Abbildung 4-122 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Ödem peripher (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 449

Abbildung 4-123 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Fatigue (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 450

Abbildung 4-124 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Appetit vermindert (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 450

Abbildung 4-125 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aszites (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den

gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 451

Abbildung 4-126 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 451

Abbildung 4-127 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von SUE (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 452

Abbildung 4-128 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten der Progression einer bösartigen Neubildung (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 452

Abbildung 4-129 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutenden Ösophagusvarizen (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 453

Abbildung 4-130 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Abdominalschmerz (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 453

Abbildung 4-131 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten einer Generellen Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 454

Abbildung 4-132 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinalen Blutungen (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 454

Abbildung 4-133 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischer Enzephalopathie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 455

Abbildung 4-134 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Fieber (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 455

Abbildung 4-135 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aszites (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 456

Abbildung 4-136 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Rückenschmerzen (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 456

Abbildung 4-137 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Leberversagen (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 457

Abbildung 4-138 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyperbilirubinämie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 457

Abbildung 4-139 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Tumorschmerz (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 458

Abbildung 4-140 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Asthenie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 458

Abbildung 4-141 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Cholangitis (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 459

Abbildung 4-142 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Pleuraerguss (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 459

Abbildung 4-143 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Gelbsucht cholestatisch (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 460

Abbildung 4-144 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Rupturiertem Leberkarzinom (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 460

Abbildung 4-145 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Lungenembolie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 461

Abbildung 4-146 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von SUE (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 462

Abbildung 4-147 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Dyspnoe (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 462

Abbildung 4-148 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Sepsis (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 463

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aszites (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 463

Abbildung 4-150 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Pneumonie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 464

Abbildung 4-151 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Peritonitis (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 464

Abbildung 4-152 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Abdominalschmerz (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 465

Abbildung 4-153 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Akuter Nierenschädigung (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 465

Abbildung 4-154 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischer Enzephalopathie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 466

Abbildung 4-155 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von SUE (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 467

Abbildung 4-156 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten der Progression einer bösartigen Neubildung (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 467

Abbildung 4-157 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutenden Ösophagusvarizen (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 468

Abbildung 4-158 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aszites (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 468

Abbildung 4-159 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Abdominalschmerz (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 469

Abbildung 4-160 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischer Enzephalopathie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 469

Abbildung 4-161 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Pneumonie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 470

Abbildung 4-162 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten einer Generellen Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 470

Abbildung 4-163 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Fieber (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 471

Abbildung 4-164 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 472

Abbildung 4-165 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aspartataminotransferase erhöht (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 472

Abbildung 4-166 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 473

Abbildung 4-167 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten der Progression einer bösartigen Neubildung (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 473

Abbildung 4-168 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Bilirubin im Blut erhöht (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 474

Abbildung 4-169 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyperbilirubinämie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 474

Abbildung 4-170 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Anämie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 475

Abbildung 4-171 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aszites (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 475

Abbildung 4-172 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Thrombozytopenie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 476

Abbildung 4-173 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Abdominalschmerz (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 476

Abbildung 4-174 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutenden Ösophagusvarizen (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 477

Abbildung 4-175 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Asthenie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 477

Abbildung 4-176 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 478

Abbildung 4-177 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 478

Abbildung 4-178 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyponatriämie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 479

Abbildung 4-179 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aspartataminotransferase erhöht (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 479

Abbildung 4-180 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 480

Abbildung 4-181 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 480

Abbildung 4-182 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aspartataminotransferase erhöht (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 481

Abbildung 4-183 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Bilirubin im Blut erhöht (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 481

Abbildung 4-184 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyperbilirubinämie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 482

Abbildung 4-185 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyponatriämie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 482

Abbildung 4-186 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 483

Abbildung 4-187 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutenden Ösophagusvarizen (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 483

Abbildung 4-188 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyperbilirubinämie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 484

Abbildung 4-189 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten einer Generellen Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 484

Abbildung 4-190 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 485

Abbildung 4-191 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 486

Abbildung 4-192 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 486

Abbildung 4-193 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischer Enzephalopathie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 487

Abbildung 4-194 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Thrombozytenzahl vermindert (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 487

Abbildung 4-195 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Appendizitis (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 488

Abbildung 4-196 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aspartataminotransferase erhöht (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)..... 488

Abbildung 4-197 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Bilirubin im Blut erhöht (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 489

Abbildung 4-198 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Dyspnoe (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)..... 489

Abbildung 4-199 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutung (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)..... 490

Abbildung 4-200 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Rupturiertem Leberkarzinom (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 490

Abbildung 4-201 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Lungenerkrankung (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 491

Abbildung 4-202 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Unwohlsein (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 491

Abbildung 4-203 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Myokardinfarkt (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 492

Abbildung 4-204 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Infektionen der Atemwege (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 492

Abbildung 4-205 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hepatorenalem Syndrom (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 493

Abbildung 4-206 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutenden Ösophagusvarizen (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 493

Abbildung 4-207 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Pneumonie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 494

Abbildung 4-208 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm), aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 495

Abbildung 4-209 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 495

Abbildung 4-210 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutenden Ösophagusvarizen (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 496

Abbildung 4-211 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyperbilirubinämie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 496

Abbildung 4-212 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischer Enzephalopathie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 497

Abbildung 4-213 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von AESI aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 498

Abbildung 4-214 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von arteriellen thromboembolischen Ereignissen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 498

Abbildung 4-215 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Bluten / Blutung (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 499

Abbildung 4-216 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Epistaxis (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 499

Abbildung 4-217 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinalen Blutungsereignissen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 500

Abbildung 4-218 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischen Blutungsereignissen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 500

Abbildung 4-219 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von pulmonalen Blutungsereignissen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 501

Abbildung 4-220 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von kongestivem Herzversagen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 501

Abbildung 4-221 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinaler Perforation (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 502

Abbildung 4-222 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 502

Abbildung 4-223 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Leberschädigung / Leberversagen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 503

Abbildung 4-224 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 503

Abbildung 4-225 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 504

Abbildung 4-226 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 504

Abbildung 4-227 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Wundkomplikation (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 505

Abbildung 4-228 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von RPLS (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) 505

Abbildung 4-229 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von AESI aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 506

Abbildung 4-230 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von arteriellen thromboembolischen Ereignissen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 506

Abbildung 4-231 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Bluten / Blutung (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 507

Abbildung 4-232 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Epistaxis (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 507
Abbildung 4-233 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinalen Blutungsereignissen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 508
Abbildung 4-234 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischen Blutungsereignissen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 508
Abbildung 4-235 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von pulmonalen Blutungsereignissen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 509
Abbildung 4-236 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von kongestivem Herzversagen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 509
Abbildung 4-237 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Fisteln (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 510
Abbildung 4-238 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinaler Perforation (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 510
Abbildung 4-239 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 511
Abbildung 4-240 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Leberschädigung / Leberversagen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 511
Abbildung 4-241 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 512
Abbildung 4-242 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 512
Abbildung 4-243 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 513
Abbildung 4-244 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Wundkomplikation (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 513
Abbildung 4-245 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von RPLS (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) 514

Abbildung 4-246 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von AESI aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 515

Abbildung 4-247 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von arteriellen thromboembolischen Ereignissen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 515

Abbildung 4-248 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Bluten / Blutung (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 516

Abbildung 4-249 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Epistaxis (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 516

Abbildung 4-250 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinalen Blutungsereignissen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 517

Abbildung 4-251 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischen Blutungsereignissen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 517

Abbildung 4-252 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von pulmonalen Blutungsereignissen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 518

Abbildung 4-253 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von kongestivem Herzversagen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 518

Abbildung 4-254 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Fisteln (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 519

Abbildung 4-255 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinaler Perforation (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 519

Abbildung 4-256 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 520

Abbildung 4-257 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Leberschädigung / Leberversagen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 520

Abbildung 4-258 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 521

Abbildung 4-259 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 521

Abbildung 4-260 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 522

Abbildung 4-261 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Wundkomplikation (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 522

Abbildung 4-262 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von RPLS (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 523

Abbildung 4-263 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt PFS auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 524

Abbildung 4-264 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI 8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 525

Abbildung 4-265 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI 8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Übelkeit; MID ≥ 1 Punkt) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 526

Abbildung 4-266 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI 8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Schmerzen; MID ≥ 1 Punkt) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 527

Abbildung 4-267 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI 8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 529

Abbildung 4-268 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI 8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 530

Abbildung 4-269 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI 8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 531

Abbildung 4-270 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertetenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 532

Abbildung 4-271 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%), auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertetenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 533

Abbildung 4-272 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Ödem peripher – auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 534

Abbildung 4-273 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Epistaxis – auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 536

Abbildung 4-274 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Diarrhoe – auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 537

Abbildung 4-275 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt OS aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 538

Abbildung 4-276 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt PFS aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 539

Abbildung 4-277 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 539

Abbildung 4-278 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala

Energiemangel; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 540

Abbildung 4-279 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Übelkeit; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)..... 540

Abbildung 4-280 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Schmerzen; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 541

Abbildung 4-281 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Gewichtsverlust; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)..... 541

Abbildung 4-282 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Rückenschmerzen; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)..... 542

Abbildung 4-283 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Fatigue; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)..... 542

Abbildung 4-284 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Ikterus; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)..... 543

Abbildung 4-285 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 543

Abbildung 4-286 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm (A) bzw. 10 mm (B)) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 544

Abbildung 4-287 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von jeglichen UE aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 545

Abbildung 4-288 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von jeglichen SUE aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 545

Abbildung 4-289 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von jeglichen UE CTCAE-Grad ≥ 3 aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)..... 546

Abbildung 4-290 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von jeglichen UE, die zum Therapieabbruch führten, aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 546

Abbildung 4-291 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 547

Abbildung 4-292 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Ödem peripher – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 548

Abbildung 4-293 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Fatigue – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 548

Abbildung 4-294 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Appetit vermindert – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 549

Abbildung 4-295 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Aszites – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 549

Abbildung 4-296 (Anlage): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Hypertonie – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 550

Abbildung 4-297 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - Progression einer bösartigen Neubildung -aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) .. 551

Abbildung 4-298 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) -blutende Ösophagusvarizen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 551

Abbildung 4-299 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - Aszites - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 552

Abbildung 4-300 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) – Abdominalschmerz - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 552

Abbildung 4-301 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - hepatische Enzephalopathie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 553

Abbildung 4-302 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) – Pneumonie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 553

Abbildung 4-303 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 554

Abbildung 4-304 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - Fieber -aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 554

Abbildung 4-305 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Hypertonie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 555

Abbildung 4-306 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Aspartataminotransferase erhöht - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 555

Abbildung 4-307 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Bilirubin im Blut erhöht - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 556

Abbildung 4-308 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Hyperbilirubinämie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) .. 556

Abbildung 4-309 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Hyponatriämie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 557

Abbildung 4-310 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - Proteinurie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 558

Abbildung 4-311 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - blutende Ösophagusvarizen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 558

Abbildung 4-312 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - Hyperbilirubinämie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 559

Abbildung 4-313 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - hepatische Enzephalopathie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 559

Abbildung 4-314 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - arterielle thromboembolische Ereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 560

Abbildung 4-315 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Bluten / Blutung - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 560

Abbildung 4-316 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - kongestives Herzversagen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 561

Abbildung 4-317 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Fistel - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 561

Abbildung 4-318 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - gastrointestinale Blutungsereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 562

Abbildung 4-319 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - gastrointestinale Perforation - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 562

Abbildung 4-320 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - hepatische Blutungsereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 563

Abbildung 4-321 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Hypertonie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 563

Abbildung 4-322 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Leberschädigung / Leberversagen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 564

Abbildung 4-323: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Proteinurie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 564

Abbildung 4-324 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - pulmonale Blutungsereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 565

Abbildung 4-325 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - venöse thromboembolische Ereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 565

Abbildung 4-326 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Epistaxis - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 566

Abbildung 4-327 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) .. 566

Abbildung 4-328 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt PFS nach Grund für den Abbruch von Sorafenib auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 567

Abbildung 4-329 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID $\geq$ 3 Punkte) nach Vorhandensein makrovaskulärer Invasion auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 568

Abbildung 4-330 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Übelkeit; MID ≥ 1 Punkt) nach Vorhandensein makrovaskulärer Invasion auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 569

Abbildung 4-331 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Schmerzen; MID ≥ 1 Punkt) nach Krankheitsschwere auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 570

Abbildung 4-332 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) nach Ethnie auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 571

Abbildung 4-333 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) nach Geographischer Region auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 572

Abbildung 4-334 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) nach Vorhandensein makrovaskulärer Invasion auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population) 573

Abbildung 4-335 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach Geschlecht auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 574

Abbildung 4-336 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE, das zum Therapieabbruch führte, nach lokoregionärer Vortherapie auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 575

Abbildung 4-337 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE: Ödem peripher nach Geschlecht auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population) 576

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
µmol	Mikromol
95%-KI	95%iges Konfidenzintervall
A	Ausschlusskriterium
ACP	American College of Physicians
AD	Absolute Differenz
AESI	Adverse Event of Special Interest (individuelle UE von besonderem Interesse)
AFP	Alpha-Fetoprotein (Alpha-1-Fetoprotein)
AFP_{high}	AFP ≥ 400 ng/ml
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immunschwächesyndrom)
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANC	absolute Neutrophilenzahl
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best Supportive Care (bestmögliche supportive Therapie)
bzw.	beziehungsweise
CCA	Clinica Chimica Acta
CCTR	Center for Clinical and Translational Research
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
cm	Zentimeter
CMR	Centre for Medicines Research
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CP-A, CP-B	Child-Pugh Stadium A, Child-Pugh Stadium B
CR	Complete Response (Komplettes Ansprechen)

CRF	Case Report Form (Erfassungsbogen)
CSP	Clinical Study Protocol (Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR	Clinical Trials Register
d. h.	Das heißt
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
DSR	Database of Systematic Reviews
E	Einschlusskriterium
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBM	Evidence Based Medicine
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form (Elektronischer Erfassungsbogen)
EMA	European Medicine Agency (Europäische Zulassungsagentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EQ-5D-3L / -5L	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Levels/ 5 Levels
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Clinical Trials Database
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
EuroQoL-5D-3L / -5L	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 / 5 Levels
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FACT-Hep	Functional Assessment of Cancer Therapy–Hepatobiliary
FDA	Food and Drug Administration

ff.	fortfolgende
FHSI-8	Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index-8
FI	Fachinformation
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ID	Studienbezeichnung
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IMC-1121B	Ramucirumab (ImClone Molekül 1121B)
INR	International Normalized Ratio
IPD	Individual Patient level Data (Daten auf Ebene des individuellen Patienten)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IV	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LLT	Lower Level Term
LY3009806	Ramucirumab (Lilly Molekül 3009806)
M	Metastase
m	Männlich

Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
MID	Minimally Important Difference (minimal wichtiger Unterschied)
Min	Minimum
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N, n	Number (Anzahl)
N. A.	Nicht angegeben
n. e., N. E., NE	Not evaluable (nicht errechenbar, nicht erreicht)
n. z.	Nicht zutreffend
NASH	Nonalcoholic Steatohepatitis (nichtalkoholische Steatohepatitis)
NC	Not calculated (nicht berechnet)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
ng	Nanogramm
NHSEED	National Health Service Economic Evaluation Database
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatika
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	Probability (Wahrscheinlichkeit)
PD	Progressive Disease
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PP	Per Protocol Population (PP-Population)

PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PRO	Patient-Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartil
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
r	Korrelationskoeffizient
Ram/RAM	Ramucirumab
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
REACH	14T-IE-JVBF
REACH-2	14T-IE-JVDE
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPLS	Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom)
RR	Relatives Risiko
SA	Standardabweichung
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TACE	Transcatheter Arterial Chemoembolization (Transarterielle Chemoembolisation)
TAE	Transcatheter Arterial Embolization (Transarterielle Embolisation)
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event (unter der experimentellen Behandlung auftretendes Unerwünschtes Ereignis)
TK	Tyrosinkinase

TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTD	Time To Deterioration (Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung)
TTE	Time To Event (Zeit bis Ereignis)
TTP	Zeit bis zur radiologischen Progression (Time To Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
URL	Uniform Resource Locator
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR1	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGF-Rezeptor Typ 1 (2, 3))
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
w	Weiblich
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
β-HCG	Humanes Choriongonadotropin beta
µl	Mikroliter

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ramucirumab gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „bestmögliche supportive Therapie“ (BSC) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom (HCC), die Alpha-Fetoprotein (AFP) Serumspiegel ≥ 400 ng/ml aufweisen und zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Ramucirumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der gegen den Rezeptor für den VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gerichtet ist. Ramucirumab ist der erste anti-angiogene Wirkstoff mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil beim fortgeschrittenen HCC, der nicht zur Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren zählt.

Beim HCC handelt es sich um eine seltene Erkrankung (Orphan Disease), d. h., um eine Erkrankung mit einer Prävalenz von ≤ 5/10.000 (Prävalenz des HCC in Europa etwa 1/10.000).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit BSC (Ramucirumab+BSC) erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit auf Basis von randomisierten klinischen Studien (RCT).

Datenquellen

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde über die Plattform Ovid in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily,
- EMBASE CLASSIC + EMBASE und
- Cochrane Datenbanken (All EBM Reviews – Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, CCA, CCTR, CMR, HTA and NHSEED).

Für jede Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt.

Die systematische Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel umfasste die folgenden Studienregister:

- clinicaltrials.gov,
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP),

- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und
- PharmNet.Bund (Datenbank „Klinische Prüfungen“).

Die Suchstrategie in den Studienregistern richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

Weder für die bibliographische Literaturrecherche noch für die Suche in Studienregistern wurden Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl von relevanten Studien wurden die in Tabelle 4-1aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	Ramucirumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die AFP ≥ 400 ng/ml aufweisen und zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	1	Andere Patientenpopulationen.	1
Intervention	Ramucirumab laut Zulassung (8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen als intravenöse Infusion).	2	Andere Interventionen, zusätzliche Kombinationspartner oder abweichende Dosierungsschemata.	2
Vergleichstherapie	BSC.	3	Andere Vergleichstherapien.	3
Endpunkte	Die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Sicherheit werden berichtet.	4	Es werden keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet.	4
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien.	5	Nicht randomisierte Studien, nicht kontrollierte Studien, Einzelfallberichte, etc.	5
Studiendauer	Keine Einschränkung (individuell unterschiedliche Dauer der Behandlung in onkologischen Indikationen in Abhängigkeit vom Therapieergebnis und von der Toxizität).	6	Nicht zutreffend, da keine Einschränkung.	6
Sprache	Keine Einschränkung.	7	Nicht zutreffend, da keine Einschränkung.	7

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält.	8	Review-Artikel, Conference Abstracts. Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar, oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt.	8
A: Ausschlusskriterium; AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; ng: Nanogramm; RCT: Randomized Controlled Study. Anmerkungen: Nicht zutreffend.				

Im Rahmen der Informationsbeschaffung und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die RCT REACH und die RCT REACH-2 als relevant für die Nutzenbewertung von Ramucirumab gegenüber der ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

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

Die in diesem Dossier dargestellte Evidenz für den Zusatznutzen von Ramucirumab basiert

- auf der pivotalen RCT REACH-2 (14T-IE-JVDE; Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib) und

- auf der supportiven RCT REACH (14T-IE-JVBF; Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib)

bzw. auf der Analyse patientenindividueller Daten aus diesen beiden Studien.

Die RCT REACH und die RCT REACH-2 wurden auf Basis der Angaben des jeweiligen statistischen Analyseplans (SAP), klinischen Studienprotokolls (CSP) und klinischen Studienberichts (CSR, im Falle der RCT REACH auch auf Basis eines Addendums) beschrieben. Die gepoolten REACH-Studien wurden auf Basis der Angaben des REACH-2/REACH Clinical Health Technology Assessment (HTA) Toolkits dargestellt.

Es wurden Endpunkte zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit evaluiert. Zur weiteren Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich demographischer und krankheitsspezifischer Parameter vorgenommen. Sofern potentielle Interaktionen in den Subgruppen beobachtet wurden, wurden neben dem Gesamteffekt auch die Effekte in den einzelnen Subgruppen analysiert.

Folgende Endpunktkategorien / patientenrelevante Endpunkte wurden für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen bzw. ergänzend dargestellt:

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität
    - Progressionsfreies Überleben
    - Symptomatik, erhoben mittels des Gesamtscores des Functional Assessment of Cancer of Therapy-Hepatobiliary Symptom Index-8 Fragebogens (FHSI-8) sowie mittels der Scores der Subskalen des FHSI-8 zu Energiemangel, Übelkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Rückenschmerzen, Fatigue, Ikterus, Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend (entsprechend FHSI-8 Subskalen 1 - 8)
    - Gesundheitszustand, erhoben mittels der Visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D).
- Sicherheit
    - jegliche Unerwünschte Ereignisse (UE; Zeit bis zum Auftreten)
    - individuelle UE (Zeit bis zum Auftreten)
    - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE; Zeit bis zum Auftreten)
    - UE Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad ≥ 3 (CTCAE; Zeit bis zum Auftreten)
    - UE, die zum Therapieabbruch führten (Zeit bis zum Auftreten) sowie
    - Adverse Events of Special Interesse (AESI, UE von besonderem Interesse; Zeit bis zum Auftreten).

Die Ereigniszeitanalysen beziehen sich auf die Zeit bis zum *initialen* Auftreten eines Ereignisses.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Studiendesign

Bei den REACH-Studien handelte es sich um globale, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studien im Parallelgruppen-Design zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab im Vergleich zu BSC bei erwachsenen

Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden (Intervention operationalisiert als Ramucirumab+BSC; ZVT operationalisiert als Placebo+BSC).

Als methodisch hochwertige RCT sind die REACH-Studien der Evidenzstufe Ib zuzuordnen.

Das Randomisierungsverhältnis (Ramucirumab+BSC : Placebo+BSC) betrug in der RCT REACH 1:1, in der RCT REACH-2 betrug es 2:1. Im Unterschied zur RCT REACH wurden in die RCT REACH-2 nur Patienten eingeschlossen, die AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml aufwiesen. Auch die Stratifikationsfaktoren unterschieden sich zwischen den Studien (RCT REACH: Geographische Region und Ätiologie; RCT REACH-2: Geographische Region, makrovaskuläre Invasion und Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS).

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen RCT REACH und RCT REACH-2 wurde systematisch untersucht und wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Statistische Methoden

Vor dem Hintergrund,

- dass die RCT REACH und die RCT REACH-2 im Hinblick auf medizinische (z. B. Patientengruppen, siehe folgender Abschnitt) und methodische (z. B. Studiendesign, siehe vorhergehender Abschnitt) Aspekte ausreichend vergleichbar waren,
- dass die Operationalisierung der Endpunkte in beiden Studien identisch war und
- dass Homogenität der Behandlungseffekte vorlag (die durchgeführten Heterogenitätstests waren nicht signifikant),

wurden die Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst.

Spezifisch wurden die Teilpopulation der Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml der RCT REACH (präspezifizierte Subgruppe der RCT REACH; im Folgenden: RCT REACH (AFP_{high})) sowie die gesamte Population der RCT REACH-2 (Einschlusskriterium der RCT REACH-2: Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml) meta-analytisch ausgewertet (im Folgenden: Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})). Die Meta-Analyse erfolgte auf Basis patientenindividueller Daten (Individual Patient Level Data Meta-Analysis, IPD-Meta-Analyse). Die Bezeichnungen „gepoolte Analyse“ und „Meta-Analyse patientenindividueller Daten“ sind als identisch zu betrachten.

Die Analysen zu den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität wurden in der Pooled AFP_{high} Intention To Treat-Population (ITT-Population; Ramucirumab+BSC-Arm: 316 Patienten; Placebo+BSC-Arm: 226 Patienten) durchgeführt. Die Auswertungen zu der Endpunktkategorie Sicherheit wurden in der Pooled AFP_{high} Safety-Population (Ramucirumab+BSC-Arm:

316 Patienten; Placebo+BSC-Arm: 223 Patienten) vorgenommen. Auch bei den Subgruppenanalysen wurden in Abhängigkeit von der Endpunktkategorie die Pooled AFP_{high} ITT-Population bzw. die Pooled AFP_{high} Safety-Population herangezogen.

In den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) betrug die mediane Behandlungsdauer im Ramucirumab+BSC-Arm 11,9 Wochen und im Placebo+BSC-Arm 7,0 Wochen. In Anbetracht der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Armen wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für Ereigniszeitanalysen ist keine Imputation von fehlenden Daten erforderlich.

Um Unterschiede zwischen den beiden Studien - insbesondere die unterschiedlichen Randomisierungsverhältnisse und die unterschiedlichen Stratifikationsfaktoren - zu berücksichtigen, wurden alle gepoolten Analysen nach Studie stratifiziert.

Zur visuellen Untersuchung der Heterogenität und aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurden die Ergebnisse der Einzelstudien zu den patientenrelevanten Endpunkten jeweils in einem Forest-Plot dargestellt, zusammen mit dem zusammenfassenden Schätzer auf Basis von statistischen Modellen mit zufälligen Effekten bzw. mit festem Effekt. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde für die patientenrelevanten Endpunkte anhand des Cochran's-Q-Tests und des Heterogenitätsmaßes I^2 evaluiert.

Studienpopulation - demographische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten der gepoolten REACH-Studien (AFP_{high})

Die Studienpopulation der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml aufwiesen und zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, entspricht exakt der Zielpopulation, in der Ramucirumab zugelassen wurde.

Der AFP-Serumspiegel ist ein anerkannter prognostischer Faktor für das Überleben von Patienten mit HCC, unabhängig von der Art der Behandlung; Patienten mit Serumspiegeln ≥ 400 ng/ml haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit Spiegeln < 400 ng/ml.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten des Ramucirumab+BSC-Arms bzw. des Placebo+BSC-Arms waren weitestgehend vergleichbar (alle im Folgenden genannten Werte beziehen sich auf die Pooled AFP_{high} ITT-Population). Das mediane Alter der Patienten im Placebo+BSC-Arm betrug 62 Jahre, dasjenige der Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm betrug 64 Jahre. Circa 80% der Patienten in beiden Armen waren männlich. In beiden Armen war etwa ein Drittel der Patienten kaukasisch und etwa die Hälfte der Patienten asiatisch. Circa die Hälfte der Patienten in beiden Armen wies zu Baseline einen ECOG PS von 0 auf, die übrigen Patienten wiesen einen ECOG PS von 1 auf. Etwa 60% der Patienten in beiden Armen hatte zu Baseline einen Child-Pugh Score von 5 Punkten, knapp 40% hatte einen Child-Pugh Score von 6 Punkten. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten in beiden Armen (> 85%) befand sich zu Baseline im Barcelona Clinic Liver Cance (BCLC) Stadium C.

Intervention

Das Behandlungsregime für den Ramucirumab+BSC-Arm der REACH-Studien war wie folgt definiert: 8 mg Ramucirumab pro Kilogramm Körpergewicht alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Studienmedikation erhielten alle Patienten eine Infusion eines entsprechenden Placebos (Double-Dummy-Design). BSC war in beiden Studienarmen vergleichbar.

Ergebnisse zu den Endpunkten der gepoolten REACH-Studien (AFP_{high})

Mortalität

Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergab ein stratifiziertes Hazard Ratio (HR) = 0,694 (95%-Konfidenzintervall (KI) [0,571; 0,842]). Der Behandlungsunterschied zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC war statistisch signifikant (p-Wert = 0,0002). Das Gesamtüberleben war für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (8,1 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (5,0 Monate) im Median um 3,1 Monate verlängert.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse (Visualisierung in Form von Forest-Plots, Modell mit zufälligen Effekten) ergaben bei homogener Datenlage ein konsistentes Ergebnis für das Gesamtüberleben und für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte und zeigten so die Robustheit der Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergab ein stratifiziertes HR = 0,572 (95%-KI [0,472; 0,694]). Der Behandlungsunterschied zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Das Progressionsfreie Überleben war für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,5 Monate) im Median um 1,3 Monate verlängert.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Symptomatik

Der Gesamtscore des FHSI-8 Fragebogens ist ein von den Patienten berichteter zusammengesetzter Score zur Erfassung der wichtigsten Symptome von hepatobiliären Malignitäten während der vergangenen sieben Tage. Ein höherer Score entspricht einer schwereren Symptomatik.

Gesamtscore des FHSI-8 (Zeit bis zur Verschlechterung; Minimally Important Difference (MID) ≥ 3 Punkte). Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik in den gepoolten

REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergab ein stratifiziertes HR = 0,725 (95%-KI [0,559; 0,941]). Der Unterschied zwischen den Armen zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC war statistisch signifikant (p = 0,0152). Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik war für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (3,3 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,9 Monate) im Median um 1,4 Monate verlängert.

Die Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Symptomatik (FHSI-8 Gesamtscore; MID 2 Punkte und MID 4 Punkte) für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) unterstützten die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigten die Überlegenheit von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC; mit stratifizierten HR zwischen 0,836 und 0,632 sind die Ergebnisse als robust anzusehen.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Symptomatik (Gesamtscore des FHSI-8) zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Scores der Subskalen des FHSI-8 (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt). Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC für drei der acht Symptomskalen:

- Schmerzen: Stratifiziertes HR = 0,736 (95%-KI [0,563; 0,961]; p = 0,0248),
- Gewichtsverlust: Stratifiziertes HR = 0,687 (95%-KI [0,496; 0,952]; p = 0,0231) und
- Rückenschmerzen: Stratifiziertes HR = 0,652 (95%-KI [0,485; 0,878]; p = 0,0044).

Für vier der acht Symptome (Energiemangel, Übelkeit, Fatigue, Ikterus) trat eine numerische (nicht statistisch signifikante) Verringerung des stratifizierten HR zugunsten von Ramucirumab+BSC auf. Nur für eines der acht Symptome (Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend) wurde eine numerische (nicht statistisch signifikante) Erhöhung des stratifizierten HR zuungunsten von Ramucirumab+BSC beobachtet. Die von den Patienten selbst berichtete Krankheitsprogression auf Basis symptomatischer und damit unmittelbar patientenrelevanter Befunde kann als symptomatischer Progress („symptomatisches Progressionsfreies Überleben“) gewertet werden.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich zum Endpunkt Symptomatik (Scores der Subskalen des FHSI-8) keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Gesundheitszustand

Der EQ-5D Fragebogen ist ein Instrument zur Erfassung des aktuellen Gesundheitszustands. Die Bewertung durch die Patienten erfolgt anhand einer Visuellen Analogskala (VAS, 0 – 100 mm), auf der ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high}

ITT-Population) ergab ein stratifiziertes HR = 0,769 (95%-KI [0,596; 0,991]). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC (p = 0,0388). Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands war für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,6 Monate) im Median um 1,2 Monate verlängert.

Die Sensitivitätsanalyse (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 10 mm) zum Endpunkt Gesundheitszustand für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) unterstützte die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigte die Überlegenheit von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC. Mit beobachteten stratifizierten HR zwischen 0,769 und 0,782 sind die Ergebnisse als robust anzusehen.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Sicherheit

Jegliche SUE, UE CTCAE-Grad ≥ 3 und für UE, die zum Therapieabbruch führten

In den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population; jeweils Ramucirumab+BSC-Arm vs. Placebo+BSC-Arm) trat jegliches SUE bei 34,5% vs. 33,2% der Patienten auf, jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3 bei 57,3% vs. 52,0% der Patienten und jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte, bei 16,5% vs. 10,3% der Patienten.

In der Ereigniszeitanalyse ergaben sich für SUE, UE CTCAE-Grad ≥ 3 und für UE, die zum Therapieabbruch führten, jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Armen.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt jegliche UE zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Individuelle UE nach PT (Ereigniszeitanalyse)

Die Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ergab für die individuellen UE nach PT (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Arm, nach Preferred Term) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ödem peripher sowie von Hypertonie unter Ramucirumab+BSC-Therapie versus Placebo+BSC-Therapie (Ödem peripher: HR = 1,730; 95%-KI [1,172; 2,554]; p = 0,0054; Hypertonie: HR = 1,952; 95%-KI [1,172; 3,253]; p = 0,0090). Für die individuellen UE Fatigue, Appetit vermindert und Aszites ergaben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Armen.

Peripheres Ödem. Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und fortgeschrittenem HCC tritt das periphere Ödem sehr häufig auf. Trotz der höheren Inzidenz waren auch die im Ramucirumab+BSC-Arm beobachteten peripheren Ödeme überwiegend niedriggradig, reversibel und blieben ohne therapeutische Konsequenz.

Hypertonie. Hypertonie ist ein bekanntes UE bei Substanzen, die in den Signalweg des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) bzw. den des VEGF-Rezeptors (VEGFR) eingreifen und wurde auch in den abgeschlossenen Studien zu Ramucirumab in anderen Anwendungsgebieten beobachtet. Die Hypertonie ist üblicherweise einfach und gut behandelbar. Gemäß Fachinformation muss eine bestehende Hypertonie vor einer Therapie mit Ramucirumab unter Kontrolle gebracht werden und der Blutdruck während der Therapie überwacht werden. Unabhängig von der Behandlungsgruppe konnten die aufgetretenen hypertensiven Ereignisse mit der Standardmedikation adäquat behandelt werden.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt individuelle UE zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Individuelle SUE nach PT (Ereigniszeitanalyse)

In der Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) war für keines der SUE nach Preferred Term (PT; Ereignisse mit ≥ 1,5% in jeglichem Arm) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen denArmen zu beobachten; die analysierten SUE nach PT waren Progression einer bösartigen Neubildung, blutende Ösophagusvarizen, Aszites, Abdominalschmerz, hepatische Enzephalopathie, Pneumonie, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands und Fieber.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt SUE zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach PT (Ereigniszeitanalyse)

Für die UE (PT) nach CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% der Patienten in jeglichem Arm) ergab sich in der Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Hypertonie (HR = 2,869; 95%-KI [1,319; 6,241]; p = 0,0056) zuungunsten von Ramucirumab+BSC sowie ein jeweils statistisch signifikant verringertes Risiko für das Auftreten von Aspartataminotransferase erhöht (HR = 0,393; 95%-KI [0,198; 0,783]; p = 0,0061), Bilirubin im Blut erhöht (HR = 0,285; 95%-KI [0,119; 0,679]; p = 0,0028) und Hyperbilirubinämie (HR = 0,219; 95%-KI [0,061; 0,781]; p = 0,0104) zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC. Da es sich bei Aspartataminotransferase, Bilirubin und Transaminasen um Laborparameter handelt werden diese Ereignisse als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft und gehen daher nicht in die Quantifizierung des Zusatznutzens ein.

Für CTCAE-Grad ≥ 3 Hyponatriämie (PT) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT (Ereigniszeitanalyse)

Die Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) ergab für keines der UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem

Arm), einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Armen. Bei den UE handelte es sich um Proteinurie, blutende Ösophagusvarizen, Hyperbilirubinämie und hepatische Enzephalopathie.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

AESI (Ereigniszeitanalyse)

In den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) trat jegliches AESI bei 73,7% der Patienten Ramucirumab+BSC-Arm und bei 58,7% der Patienten im Placebo+BSC-Arm auf.

Für die AESI ergab sich in der Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko zuungunsten von Ramucirumab+BSC für Hypertonie (HR = 2,039; 95%-KI [1,226; 3,391]; p = 0,0052) sowie für Proteinurie (HR = 2,946; 95%-KI [1,564; 5,551]; p = 0,0005).

Da es sich bei Proteinurie nicht um ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis handelt, ging dieses UE nicht in die Quantifizierung des Zusatznutzens ein.

Das Ergebnis für Hypertonie nach AESI spiegelt die Analyse von Hypertonie nach PT wider und wurde im entsprechenden Abschnitt diskutiert.

Für die AESI arterielle thromboembolische Ereignisse, Bluten / Blutung, kongestives Herzversagen, Fistel, gastrointestinale Blutungsereignisse, gastrointestinale Perforation, hepatische Blutungsereignisse. Leberschädigung / Leberversagen, pulmonale Blutungsereignisse, Epistaxis, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Wundkomplikation und RPLS ergab sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Indikation Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml aufweisen und zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, wurde das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Ramucirumab in zwei randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studien im Parallelgruppen-Design evaluiert (RCT REACH (AFP_{high}) und RCT REACH-2).

Als RCT entsprechen die REACH-Studien der Evidenzstufe Ib der Evidenzklassifizierung nach § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse beider Studien auf Studien- und auf Endpunktebene wird als „niedrig“ eingestuft. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Mortalität

Für das Gesamtüberleben ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für das Progressionsfreie Überleben ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8)

Für den Gesamtscore des FHSI-8 Fragebogens (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 3 Punkte) ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

Für den Score der Subskala Rückenschmerzen des FHSI-8 Fragebogens (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT**.**

Für die Scores der Subskalen Schmerzen und Gewichtsverlust des FHSI-8 Fragebogens (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT**.**

Für die Scores der Subskalen Energiemangel, Übelkeit, Fatigue, Ikterus sowie Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend ist **ein Zusatznutzen** gegenüber der ZVT **nicht belegt**.

Aufgrund der gegenüber der ZVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (Abschwächung schwerwiegender (Schmerz-)Symptome) ist in der Gesamtschau des Gesamtscores und der Scores der Subskalen des FHSI-8 von einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** auszugehen.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für die EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da keine Daten zur Lebensqualität erhoben wurden, ist ein **Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT in dieser Endpunktkategorie **nicht belegt**.

Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse)

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Sicherheit wurde unter Berücksichtigung jeglicher UE, jeglicher SUE, jeglicher UE CTCAE-Grad ≥ 3, jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten, und jeglicher AESI vorgenommen (Zeit bis zum Auftreten).

In Bezug auf jegliche SUE, jegliche UE CTCAE-Grad ≥ 3 und jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten, sind Ramucirumab und die ZVT vergleichbar; für die genannten UE-Kategorien ist **kein höherer oder geringerer Nutzen** ableitbar.

In Bezug auf Ödem peripher und Hypertonie liegt ein **Beleg** für einen **geringeren Nutzen** vor. Aufgrund der generell guten Behandelbarkeit und Reversibilität der Ereignisse stellen diese UE

den Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der verbesserten Symptomatik von Ramucirumab nicht infrage.

In der **Gesamtschau** der einzelnen Endpunktkategorien ist eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festzustellen, die insbesondere auf einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer beruht. Dem steht ein geringerer Nutzen in der Endpunktkategorie Sicherheit entgegen. Allerdings zeigten patientenberichtete Endpunkte zum Gesundheitszustand, dass dieser geringere Nutzen der Intervention im Vergleich zur ZVT in der Endpunktkategorie Sicherheit (Nebenwirkungen der Intervention) nicht zu einer Beeinträchtigung des Gesundheitszustands, sondern zu einer Reduktion des Risikos der Verschlechterung führt.

Entsprechend § 5 Abs. 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist für Ramucirumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HCC, die AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml aufweisen und zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, im Vergleich zur ZTV von einem **erheblichem Zusatznutzen** auszugehen.

Zu den Endpunkten liegen über beide Studien homogene meta-analytische Ergebnisse vor. Hinweise, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens / -schadens für einzelne Endpunkte notwendig erscheinen lassen, liegen nicht vor. Aus den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse der beiden REACH-Studien (AFP_{high}) lässt sich somit ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

In der **Gesamtschau** des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ramucirumab gegenüber der ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ramucirumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „bestmögliche supportive Therapie“ (1) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml aufweisen und zuvor mit Sorafenib behandelt wurden (2), hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCT.

In der einarmigen, nicht verblindeten, nicht randomisierten Phase 2 Studie I4T-IE-JVBQ bei Patienten (N = 42) mit inoperablem HCC wurden erste Hinweise auf eine Antitumor-Aktivität von Ramucirumab (8 mg/kg Körpergewicht, intravenös alle 2 Wochen) im vorliegenden Anwendungsgebiet gefunden: Das mediane Progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 4,0 Monaten, das mediane Gesamtüberleben (OS) 12 Monate, die Verträglichkeit war gut (3). Die Ergebnisse dieser Studie bildeten den Ausgangspunkt für die Produktentwicklung von Ramucirumab bei HCC.

In der globalen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie REACH (14T-IE JVBF) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Unverträglichkeit gegenüber oder Progress nach einer Sorafenib-Therapie untersucht (N = 565). Die RCT REACH erreichte in der Gesamtpopulation nicht den

primären Endpunkt (OS: HR = 0,866; 95%-KI [0,717; 1,046]; p = 0,139; medianes OS 9,2 Monate für Ramucirumab+BSC gegenüber 7,6 Monate für Placebo+BSC) (4).

Bei der Auswertung der Daten zur RCT REACH (Analyse zum Gesamtüberleben in präspezifizierten Subgruppen) zeigte sich, dass die AFP-Serumspiegel zu Baseline der einzige klinisch bedeutsame Faktor mit einer signifikanten Interaktion mit dem Behandlungseffekt waren (p = 0,0272). Bei Patienten mit AFP-Serumspiegeln ≥ 400 ng/ml (im Folgenden abgekürzt als AFP ≥ 400 ng/ml) zu Baseline (N = 250) wies das OS ein HR = 0,674 (95%-KI [0,508; 0,895]; p = 0,0059) zugunsten von Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC auf. Das mediane OS im Ramucirumab+BSC-Arm betrug fast das Doppelte dessen im Placebo+BSC-Arm (7,8 Monate versus 4,2 Monate). Im Gegensatz dazu zeigte die Behandlung mit Ramucirumab+BSC in der Patientenpopulation mit AFP < 400 ng/ml (N = 310) keinen Vorteil bezüglich OS im Vergleich zur Behandlung mit Placebo+BSC (HR = 1,093; 95%-KI [0,836; 1,428]; p = 0,5059) (4).

Diese Beobachtungen gaben den Anstoß zu explorativen Analysen, die den Zusammenhang zwischen den AFP-Serumspiegeln zu Baseline und dem Behandlungseffekt von Ramucirumab (+BSC) evaluierten. Die Ergebnisse der RCT REACH zeigten insgesamt (und unabhängig von den AFP-Serumspiegeln) ein günstiges Sicherheitsprofil und einen potentiellen Nutzen von Ramucirumab für Patienten mit HCC und AFP ≥ 400 ng/ml (im Folgenden abgekürzt als AFP_{high}). Der beobachtete Behandlungseffekt von Ramucirumab in der klinisch abgegrenzten Population von Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml wurde anschließend in der pivotalen RCT REACH-2 (I4T-MC-JVDE) überprüft und bestätigt.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer

und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Ziel der Definition von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, eine systematische Auswahl von Studien vornehmen zu können, die zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 grundsätzlich geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (Tabelle 4-2) sind wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation

Für die Nutzenbewertung wurden im Einklang mit dem Wortlaut des Zulassungstexts demgemäß nur solche Studien als geeignet betrachtet, deren Patientenpopulation erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, umfassten (2).

Intervention

Für die Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Ramucirumab im Einklang mit den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde: Im vorliegenden Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis von Ramucirumab laut Fachinformation 8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen, als intravenöse Infusion in physiologischer Kochsalzlösung über circa 60 Minuten. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Studienmedikation erhielten alle Patienten eine Infusion eines entsprechenden Placebos (Double-Dummy-Design). Die Therapie erfolgt bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität (2).

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 23.06.2017 gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2017-B-056) benannte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC für das vorliegende Anwendungsgebiet. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (1). Für die Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, die Ramucirumab plus BSC mit Placebo plus BSC verglichen.

Endpunktkategorie / Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Stand: 20.04.2017) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität (5).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) und des bisherigen Vorgehens bei Nutzenbewertungen seitens G-BA die Anforderungen an das

Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, die Ergebnisse bezüglich mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten. Diese Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 näher spezifiziert.

Studientyp

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern RCT bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der geringsten Ergebnisunsicherheit. Gemäß des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar (6). In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Bei der pivotalen klinischen Studie REACH-2 (7) und der supportiven Studie REACH (8) handelte es sich um globale, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studien im Parallelgruppen-Design. In den Fällen, in denen es um die präspezifizierte Subgruppe der Patienten mit AFP $\geq$ 400 ng/ml der RCT REACH geht, wird im Folgenden die Bezeichnung RCT REACH (AFP_{high}) verwendet.

Studiendauer

Aufgrund der individuell unterschiedlichen Dauer der Behandlung (in Abhängigkeit vom Therapieergebnis und von der Toxizität) wurde die Studiendauer nicht als Kriterium zur Studienauswahl herangezogen.

Aus den zuvor beschriebenen Kriterien ergeben sich die in Tabelle 4-2 aufgeführten Selektionskriterien. Der Ausschluss einer Studie erfolgte bei Verletzung mindestens eines Einschlusskriteriums oder bei Zutreffen mindestens eines Ausschlusskriteriums.

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

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation[a]	Ramucirumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die AFP ≥ 400 ng/ml aufweisen und zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	1	Andere Patientenpopulationen.	1
Intervention	Ramucirumab laut Zulassung (8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen als intravenöse Infusion).	2	Andere Interventionen, zusätzliche Kombinationspartner oder abweichende Dosierungsschemata.	2
Vergleichstherapie[b]	BSC.	3	Andere Vergleichstherapien.	3
Endpunkte	Die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Sicherheit werden berichtet.	4	Es werden keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet.	4
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien.	5	Nicht randomisierte Studien, nicht kontrollierte Studien, Einzelfallberichte, etc.	5
Studiendauer	Keine Einschränkung (individuell unterschiedliche Dauer der Behandlung in onkologischen Indikationen in Abhängigkeit vom Therapieergebnis und von der Toxizität).	6	Nicht zutreffend, da keine Einschränkung.	6
Sprache	Keine Einschränkung.	7	Nicht zutreffend, da keine Einschränkung.	7
Publikationstyp[c]	Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält.	8	Review-Artikel, Conference Abstracts. Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt.	8

A: Ausschlusskriterium; AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; ng: Nanogramm; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Anmerkungen:

[a]: Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten basierend auf dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.

[b]: Im Einklang mit der Festlegung der ZVT durch den G-BA.

[c]: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde über die Plattform Ovid in den Datenbanken MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily, EMBASE CLASSIC + EMBASE sowie in den Cochrane Datenbanken (All EBM Reviews – Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, CCA, CCTR, CMR, HTA and NHSEED) durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 09.11.2018. Eine Aktualisierungssuche fand am 03.07.2019 statt.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgte in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov/), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu/), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de/) sowie über das Suchportal der WHO (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, apps.who.int/trialsearch/).

Suchstrategien wurden für alle Register und sämtliche Rechercheziele separat entwickelt. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt, und es wurden auch ansonsten keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 14.09.2018. Eine Aktualisierungssuche fand am 03.07.2019 statt.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der Treffer erfolgte gemäß des Standardvorgehens bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel und Abstract) auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (siehe Tabelle 4-2). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe für ihre Exklusion ausgeschlossen (Vorselektion).

Im Anschluss wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert. Die Auswahl erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

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

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden tabellarisch zusammengefasst.

Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer hohen Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde analog verfahren.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurde in der Bewertung berücksichtigt, und nach Möglichkeit wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Im vorliegenden Dossier wurden die in Abschnitt 4.3.1.1.4 für die Nutzenbewertung als relevant identifizierten Studien REACH und REACH-2 auf Basis der Angaben des CSP, des SAP und des CSR (im Falle der RCT REACH inklusive Addendum) und weiterführender Analysen (REACH-2/REACH Clinical HTA Toolkit) beschrieben. Informationen zum Studiendesign und zur Methodik wurden extrahiert und in den dafür vorgesehenen Tabellen des vorliegenden Moduls dokumentiert.

Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Methodik der Studien REACH und REACH-2 wurden nach den Vorgaben des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements für jede Studie separat ausgefüllt (Anhang 4-E).

Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E; Abbildung 4-80; Abbildung 4-81).

Die Folgetherapien sind in Tabelle 4-107, Tabelle 4-108 und Tabelle 4-109 in Anhang 4-H beschrieben.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 0.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Daten zu Baseline betrachtet.

Die Darstellung erfolgt im Falle der RCT REACH auf Grundlage der Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml (im Folgenden abgekürzt als RCT REACH (AFP_{high})), im Falle der RCT REACH-2 auf Grundlage aller randomisierten Patienten. Darüber hinaus ist die Gesamtpopulation der Patienten (AFP ≥ 400 ng/ml) beider Studien, die der Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten zugrunde liegt, dargestellt.

Demographische Daten:

- Alter
- Geschlecht
- ECOG PS
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geographische Region

  Für die gepoolte Analyse wurden die geographischen Regionen der RCT REACH entsprechend denen der RCT REACH-2 redefiniert. Region 1 wurde definiert als Amerika (Brasilien, Kanada und USA), Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Polen, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik und Vereinigtes Königreich), Australien und Israel. Region 2 wurde als Länder in Asien abgesehen von

Japan (China, Hongkong, Korea und Taiwan) definiert; Region 3 bestand ausschließlich aus Japan.

Krankheitsspezifische Daten zu Baseline:

- Dauer der Erkrankung
- Child-Pugh Stadium zu Baseline
- BCLC Stadium zu Baseline
- Vorhandensein eines Primärtumors (nur RCT REACH)
- Messbare Erkrankung (nur RCT REACH)
- Ätiologie der Lebererkrankung
- Anzahl der Metastasen
- Makrovaskuläre Invasion (Invasion des Tumors entweder in segmentale Gefäße oder in die Pfortader)
- Extrahepatische Ausbreitung
- AFP zu Baseline (nur RCT REACH)
- ECOG Performance Status (nur RCT REACH).

Patientenrelevante Endpunkte

Die nachfolgend beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit wurden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Neben den in den Studienprotokollen und Statistischen Analyseplänen der RCT REACH bzw. RCT REACH-2 präspezifizierten Endpunkten und Operationalisierungen von Endpunkten wurden für die Nutzenbewertung statistische Analysen *post hoc* eingeführt. Diese sind in der nachfolgenden Auflistung jeweils mit Sternchen* gekennzeichnet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
- Tumoransprechen, erhoben als Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) bzw. als Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR), supportiv
- Symptomatik, erhoben mittels des FHSI-8 Gesamtscores sowie mittels der Scores der Subskalen des FHSI-8 zu Energiemangel, Übelkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Rückenschmerzen, Fatigue, Ikterus, Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend (entsprechend FHSI-8 Subskalen 1 - 8)
    - Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik gegenüber Baseline getrennt nach FHSI-8 Gesamtscore und Scores der Subskalen 1 – 8 des FHSI-8

- Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS
  - Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gegenüber Baseline, erhoben mittels EQ-5D VAS*.

Sicherheit

- Zeit bis zum Auftreten* jeglicher UE (jeglicher Grad); individueller Unerwünschter Ereignisse nach SOC/PT; SUE; UE CTCAE-Grad ≥ 3; UE, die zum Therapieabbruch führten; AESI
  - Anteil der Patienten mit mindestens einem UE (jeglicher Grad); mindestens einem individuellen UE nach SOC/PT; mindestens einem SUE; mindestens einem UE CTCAE-Grad ≥ 3; mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte; mindestens einem AESI (alle UE auf Ebene der MedDRA Systemorganklasse (System Organ Class; SOC) und PT).

Die Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte werden im Folgenden beschrieben.

Erläuterungen zu den Endpunkten, den verwendeten Messinstrumenten sowie zur Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität - Gesamtüberleben

OS war definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Sterbedatum des Patienten, unabhängig von der Todesursache. Bezüglich der Operationalisierung dieses Endpunkts gab es keine Unterschiede zwischen den REACH-Studien (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1).

Die europäische Leitlinie zum Management von Patienten mit HCC ordnet OS als Endpunkt die höchste Evidenzstufe aller Endpunkte in dieser Indikation zu (9, 10).

OS bildet direkt die Mortalität über den Zeitraum der klinischen Studie ab; das IQWiG hat OS beim HCC bereits als patientenrelevanten Endpunkt bei der Nutzenbewertung medikamentöser Interventionen in diesem Anwendungsgebiet akzeptiert (11).

Morbidität - Progressionsfreies Überleben

PFS war definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des objektiv festgestellten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum des Patienten (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Der Krankheitsprogress wurde durch den Prüfarzt nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST-Kriterien, Version 1.1) bestimmt. Bezüglich der Operationalisierung dieses Endpunkts gab es keine Unterschiede zwischen den REACH-Studien (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

Das Gesamtüberleben (OS) ist nach wie vor der wichtigste Endpunkt in Phase 3 Studien zum fortgeschrittenen HCC. Wie bei anderen soliden Tumoren auch wäre es jedoch wünschenswert, Surrogatendpunkte zu definieren, die einerseits einen Überlebensvorteil zuverlässig abbilden und andererseits vor der Verabreichung zusätzlicher Wirkstoffe ausgewertet werden können. Die Analyse von 21 Phase 3 Studien in der Indikation fortgeschrittenes HCC zeigte eine

moderate Korrelation zwischen PFS und OS (Korrelationskoeffizient r = 0,84). Nur in drei von sieben Phase 3 Studien gingen statistisch signifikante Unterschiede in PFS auch mit statistisch signifikanten Unterschieden in OS einher. In solchen Fällen lag das HR für PFS bei HR ≤ 0,6; aus diesem Grund wurde PFS mit einem HR unter diesem Schwellenwert als Surrogatendpunkt für OS beim fortgeschrittenen HCC vorgeschlagen. Im Gegensatz dazu war PFS mit HR >0,6 (HR zwischen 0,6 und 0,7) trotz statistisch signifikanter Unterschiede in diesem Endpunkt nicht mit einem statistisch signifikant besseren OS assoziiert; deshalb wird PFS mit einem HR in diesem Bereich (0,6 – 0,7) als unsicherer Surrogatendpunkt eingestuft (12).

Die European Medicines Agency (EMA) sieht das verlängerte Progressionsfreie (oder Krankheitsfreie) Überleben (PFS) in den meisten Fällen als patientenrelevanten Endpunkt an; allerdings muss die Größe des Behandlungseffekts ausreichen, um Toxizitäts- und Verträglichkeitsprobleme auszugleichen. Über Daten zu PFS hinaus erwartet die EMA als Voraussetzung zur Erteilung einer Zulassung aussagekräftige Daten zu OS, die mit einem Trend zu günstigen Behandlungsergebnissen vereinbar sind; so sollen mögliche negative Auswirkungen auf die Wirksamkeit weiterer Therapie-Linien und auch behandlungsbedingte Todesfälle erfasst werden (13).

Auch für die Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group ist OS der wichtigste und überzeugendste Endpunkt für den Nachweis der klinischen Wirksamkeit in konfirmatorischen klinischen Studien. PFS ist aus Sicht der CHMP Scientific Advisory Group ein OS untergeordneter, aber dennoch *per se* klinisch relevanter Endpunkt (auch ohne dokumentierte Verbesserung von OS, allerdings unter der Voraussetzung, dass es keine Nachteile in Bezug auf OS gibt). Nach Einschätzung der CHMP Scientific Advisory Group ist eine Verlängerung von PFS wichtig, weil sie mit einer Verzögerung des Wiedereinsetzens oder der Verschlechterung von Symptomen und mit dem Aufschub der Notwendigkeit einer Folgetherapie einhergeht (14).

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) betrachtet (neben der Heilung und dem Gesamtüberleben) PFS als klinisch relevanten Endpunkt für den Nachweis der Wirksamkeit in onkologischen Indikationen: Die genannten Endpunkte (OS und PFS) sollen nach Möglichkeit in Verbindung miteinander als primäre und sekundäre Endpunkte betrachtet werden. Für die Ableitung einer klinisch relevanten Wirkung wird erwartet, dass die Ergebnisse für die beiden Endpunkte nicht in Widerspruch zueinander stehen. Dabei ist zu beachten, dass sowohl OS als auch PFS nicht notwendigerweise allein die Wirksamkeit des Arzneimittels widerspiegeln; vielmehr sind OS und PFS umfassende, integrative Endpunkte, die Wirksamkeit *und* Sicherheit beinhalten (15).

Laut europäischer Leitlinie ist PFS ein zusammengesetzter Endpunkt, der zwei Variablen umfasst: Tod und Nachweis radiologischer Progression (10).

Die früheren europäischen Leitlinien (z. B. (9)) empfahlen die Verwendung dieses zusammengesetzten Endpunkts nicht, da das hohe Risiko, an der zugrundeliegenden Leberzirrhose zu versterben, den Nachweis eines relevanten antitumoralen Effekt der Behandlung mindern oder gar verhindern kann. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres aufgrund einer

Leberdekompensation zu versterben (durch gastrointestinale Blutungen, Enzephalopathie oder Infektionen) liegt bei HCC-Patienten bei 5%. Aus diesem Grund wird von der aktuellen europäischen Leitlinie bei der Verwendung von PFS eine restriktive Auswahl von Studienteilnehmern mit gut erhaltener Leberfunktion empfohlen, welche die Auswirkungen des Risikos, unabhängig vom Tumorprogress zu versterben, minimieren soll (10). Da in die REACH-Studien nur Patienten mit guter Leberfunktion eingeschlossen wurden, sind die Anforderungen der europäischen Leitlinie an den Endpunkt PFS erfüllt.

Im Einklang mit der Sichtweise der genannten Behörden und der aktuellen europäischen Leitlinie betrachtet die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden: Lilly) PFS in der Indikation HCC als Endpunkt von Patientenrelevanz, insbesondere im Hinblick auf die Auswirkungen von PFS auf die Verzögerung des Wiedereinsetzens oder der Verschlechterung von Symptomen und auf den Aufschub der Notwendigkeit einer Folgetherapie.

Morbidität - Tumoransprechen (erhoben als Objektive Ansprechrate bzw. als Krankheitskontrollrate)

Das Tumoransprechen (erhoben als ORR bzw. als DCR) wurde als Anteil der Studienteilnehmer mit einem präspezifizierten Ausmaß der Verringerung der Tumorlast erhoben, wobei die Bewertung durch den Prüfarzt mittels RECIST (Version 1.1) vorgenommen wurde.

ORR war definiert als die Zahl an Patienten, die als bestes Tumoransprechen ein Komplettes Ansprechen (CR, Complete Response) oder ein Partielles Ansprechen (PR, Partial Response) erreichten, geteilt durch die Gesamtzahl der auf den jeweiligen Behandlungsarm randomisierten Patienten (RCT REACH: Patienten mit AFP $\geq$ 400 ng/ml). Patienten, die aus jeglichem Grund keine Bewertung des Tumoransprechens aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet. ORR wurde durch den Prüfarzt nach RECIST (Version 1.1) bestimmt. Bezüglich der Operationalisierung dieses Endpunkts gab es keine Unterschiede zwischen den REACH-Studien (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

ORR wird als direktes Maß für die Antitumor-Aktivität eines Wirkstoffs angesehen (16); sie sollte im Einklang mit internationalen Standards erhoben werden (13). Ihre Erhebung nach RECIST (Version 1.1) entspricht einem weit verbreiteten Standard in der Onkologie (17). Mit RECIST werden unter anderem die Verringerung der Tumorlast und die Reduktion der Tumorgröße gemessen (17). Auch in der europäischen Leitlinie wird für die Evaluation einer systemischen Therapie beim HCC die Verwendung von RECIST empfohlen (9, 10).

Da sich ORR beim HCC in einigen Fällen in einem verbesserten OS widerspiegelt (18), wird ORR von Lilly mittelbar als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Nach Einschätzung des IQWiG ist ORR allerdings ein nicht eindeutig validierter Surrogatparameter (19).

ORR wird in diesem Dossier als supportive Analyse berichtet, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

DCR war definiert als die Zahl an Patienten, die als bestes Tumoransprechen ein Komplettes Ansprechen (CR, Complete Response), ein Partielles Ansprechen (PR, Partial Response) oder eine Stabile Erkrankung (SD, Stable Disease) erreichten, geteilt durch die Gesamtzahl der auf den jeweiligen Behandlungsarm randomisierten Patienten (RCT REACH: Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml). Patienten, die aus jeglichem Grund keine Bewertung des Tumoransprechens aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet und bei der Berechnung von DCR im Nenner berücksichtigt. DCR wurde durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Bezüglich der Operationalisierung dieses Endpunkts gab es keine Unterschiede zwischen den REACH-Studien (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

Bei DCR werden im Unterschied zu ORR zusätzlich Patienten berücksichtigt, die keine signifikanten Veränderungen im Wachstum des Tumors aufweisen.

DCR wird in diesem Dossier als supportive Analyse berichtet, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Morbidität – Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8)

Die Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen FHSI-8 (FACT-Hepatobiliary Symptom Index) Fragebogens erhoben. Der FHSI-8 Fragebogen (20) ist vom FACT-Hep (Functional Assessment of Cancer Therapy–Hepatobiliary) Fragebogen (21) abgeleitet; der FHSI-8 Gesamtscore korreliert signifikant mit dem FACT-Hep Gesamtscore (r =0,81, p _< 0,0001) (20). Ein weiterer Vorteil des FHSI-8 Fragebogens liegt in seiner Kürze (Diskussion in (20)).

Bei der Entwicklung des Fragebogens ist die Auswahl der Fragen durch klinische Experten anhand der klinischen Relevanz der abgefragten Symptome erfolgt. Eine eingehende und systematische Befragung von Betroffenen im Rahmen der Entwicklung von Instrumenten zur Erfassung von patientenberichteten Endpunkten stellt eine wesentliche Voraussetzung für Inhaltsvalidität dar; diese Voraussetzung war bei der Entwicklung des FACT-Hep, aus der die acht Items des FHSI-8 selektiert wurden, gegeben (21). In der Entwicklungs- / Validierungsstudie des FHSI-8 wiesen nur 20% der eingeschlossenen Patienten ein HCC auf (bei den restlichen Tumoren handelte es sich um Kolonkarzinome mit Lebermetastasen (38%), Pankreaskarzinome (10%), Gallenblasenkarzinome (20%) und „andere“ Tumoren (22%)) (22).

Die im FHSI-8 erfasste Symptomatik deckt jedoch aus Expertensicht die wichtigsten Symptome bei Patienten mit hepatobiliären Malignitäten ab (20): Der FHSI-8 umfasst drei Fragen zu Schmerzen, zwei Fragen zu Müdigkeit und jeweils eine Frage zu Übelkeit, Gewichtsverlust bzw. Ikterus (20). Dadurch werden sowohl spezifische Symptome von hepatobiliären Karzinomen (Ikterus, Schmerzen, Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend) als auch allgemeine Symptome von fortgeschrittenen Malignomen (Gewichtsverlust, Fatigue etc.) berücksichtigt (23). Schmerz zählt zur Leitsymptomatik des HCC (65%) und ist auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen (einschließlich entzündliche Adhäsionen, Dehnung der Leberkapsel und muskuloskelettale Ursachen (z. B. Immobilität, Metastasierung)) (10). Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose gehören auch Gewichtsverlust und Muskelschwund zur Leitsymptomatik (10). Weiterhin lassen sich drei Fragen des FHSI-8 der Dimension

„Körperliches Wohlbefinden“ und fünf Fragen der hepatobiliären Symptomskala zuordnen (22). Damit werden durch den FHSI-8 nicht nur Morbiditätsaspekte, sondern auch Aspekte der Lebensqualität adressiert (22).

Der FHSI-8 wurde psychometrisch getestet und validiert (24). Er zeigte eine gute interne Konsistenz (Cronbachs alpha = 0,79), eine gute Test-Retest-Reliabilität (Korrelationskoeffizient r = 0,86) (20) und eine gute Änderungssensitivität (22). Zudem war der Gesamtscore des FHSI-8 signifikant mit der Stimmung der Patienten assoziiert und differenzierte zwischen Patienten mit unterschiedlichem Performance Status und Behandlungsstatus [17, 22].

Patienten beantworten die Fragen des FHSI-8 selbst auf einer fünfstufigen Skala; dabei steht 0 für „überhaupt nicht“, 1 für „ein kleines bisschen“, 2 für „etwas“, 3 für „ziemlich“ und 4 für „sehr“ (25). Die Antworten beziehen sich auf den Zeitraum der vergangenen sieben Tage. Durch Addition der Punkte zu den einzelnen Fragen kann ein maximaler Gesamtscore von 32 Punkten erreicht werden; dabei entspricht ein höherer Score einer höheren Belastung des Patienten durch die Symptome. Die Scores der Subskalen des FHSI-8 erfassen spezifische Symptome auf einer Skala von 0 bis 4 Punkten; auch hier entspricht ein höherer Score einer höheren Belastung des Patienten durch die Symptome. Bezüglich der Operationalisierung dieses Endpunkts gab es keine Unterschiede zwischen den REACH-Studien (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3).

Da der FHSI-8 das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (emotionale, soziale, funktionelle und physische Dimensionen) nicht vollständig abbildet, wird der FHSI-8 im Einklang mit der Einschätzung des G-BA der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Da der FHSI-8 die schwerwiegendsten Symptome der Betroffenen berücksichtigt und die Betroffenen selbst ihre Beeinträchtigung durch diese Symptome beurteilen, werden die mittels FHSI-8 erhobenen Ergebnisse von Lilly als patientenrelevant angesehen.

Das britische National Institute for Health and Care Excellence bewertet jegliche konsistent messbare Reduktion von Schmerzen (d. h., eine Schmerzreduktion, die signifikant größer ist als zufällige Fluktuationen) als patientenrelevant, und statistisch signifikante Unterschiede in den Ergebnissen von Schmerz(skal)en als klinisch relevant (26). Selbst unter der Annahme, dass sich die in den Subskalen Schmerzen (allgemein) und Rückenschmerzen (muskuloskelettal) erhobenen Aspekte inhaltlich überlappen, ist von einer klinisch und für die Patienten relevanten Schmerzreduktion auszugehen.

Gesamtscore. Für den FHSI-8 wurde ein minimal wichtiger Unterschied (Minimally Important Difference, MID) in der Größenordnung von 2 – 3 Punkten gegenüber Baseline (circa 10% des Bereichs der Skala) als klinisch relevant identifiziert (27). Diese MID (etwa 10%, 3 Punkte) war in den Statistischen Analysenplänen der REACH-Studien präspezifiziert.

Scores der Subskalen. Für die Scores der Subskalen des FHSI-8 wurde eine MID von mindestens einem Punkt (entsprechend einer Änderung um eine „Kategorie“) gegenüber Baseline festgelegt; diese MID war im Statistischen Analyseplan der RCT REACH

präspezifiziert. Allerdings existieren in der Literatur keine Angaben zu einer validierten Schwelle.

Im vorliegenden Dossier wird die Zeit bis zur Verschlechterung (Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung) dazu verwendet, einen symptomatischen Progress zu erheben. Die Dokumentation der Krankheitsprogression auf Basis symptomatischer und somit gegebenenfalls unmittelbar patientenrelevanter Befunde wird auch vom G-BA grundsätzlich positiv bewertet (22).

Morbidität –Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D)

Die Symptomatik (bzw. der Gesundheitszustand) wurde zusätzlich mittels des generischen „European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Levels“ (RCT REACH) bzw. 5 Levels (RCT REACH-2) Fragebogens erhoben (EuroQoL-5D-3L / -5L, EQ-5D-3L / -5L). Bezüglich der Operationalisierung dieses Endpunkts gab es keine Unterschiede zwischen den REACH-Studien (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4).

Der EQ-5D-3L / -5L besteht aus zwei Teilen: Im ersten, deskriptiven Teil (EQ-5D „self classifier“) beurteilen die Patienten selbst fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen / Beschwerden und emotionale Verfassung (Angst / Depression)). Dieser Teil des EQ-5D und der daraus ableitbare Indexwert werden im vorliegenden Dossier allerdings nicht weiter diskutiert, da dieser Teil eher zur Herleitung von präferenzbasierten Nutzwerten in gesundheitsökonomischen Bewertungen verwendet wird. Der zweite Teil des EQ-5D basiert auf einer visuellen Analogskala (VAS), auf der die Patienten ihren aktuellen globalen Gesundheitszustand bewerten können. Mögliche Punktzahlen reichen von 0 mm (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 mm (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) (28).

Der EQ-5D Fragebogen (28-32) ist ein validiertes (33) Instrument zur Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes von Patienten zum Zeitpunkt der Messung. Auch in neueren Studien zum HCC wird der EQ-5D eingesetzt (34-36).

Die EQ-5D VAS wird durch den G-BA als Messinstrument für die Erhebung der Morbidität (Gesundheitszustand) anerkannt (11, 22); die Patientenrelevanz des mittels der EQ-5D VAS erhobenen Endpunkts Gesundheitszustand ist unbestritten.

Im vorliegenden Dossier wird die Zeit bis zur Verschlechterung dazu verwendet, eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erfassen. Die MID des EQ-5D VAS Scores wurde in einer Validierungsstudie als 7 mm (ankerbasiertes Verfahren) bzw. 10 mm (Distributionsverfahren) gegenüber Baseline bestimmt (37).

Sicherheit

Die Endpunktkategorie Sicherheit wurde anhand des Auftretens von UE bewertet. Alle von den Patienten spontan berichteten UE wurden in freier Textform („verbatim“) erfasst, dokumentiert und in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung kodiert (MedDRA™,

REACH: MedDRA™ Version 16.1, REACH-2: MedDRA™ Version 20.1; gepoolte REACH-Studien (AFP_{high}) Version 20.1).

Definitionen der Sicherheitsvariablen

Unerwünschtes Ereignis

Ein UE war definiert als jegliches ungewollte medizinische Ereignis bei einem Patienten oder Studienteilnehmer, der ein pharmazeutisches Produkt verabreicht bekam; dabei musste dieses Ereignis nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE konnte daher jegliche(s) ungünstige oder unbeabsichtigte „Anzeichen" (englisch „sign", einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder jegliche vorübergehende Erkrankung sein, das im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf)Präparats stand, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zum medizinischen (Prüf)Präparat bestand (38, 39).

UE wurden mittels MedDRA bevorzugtem Begriff (PT) berichtet und nach Systemorganklasse (SOC) zusammengefasst. Die Anzahl und der Anteil (%) der Patienten, für die mindestens ein UE nach PT berichtet wurde, waren entsprechend der höchsten Stufe gemäß des National Cancer Institute (NCI) CTCAE Version 4.0 (RCT REACH und RCT REACH-2) zu bestimmen. Sofern ein bestimmtes UE (nach PT oder SOC) bei einem Patienten mehr als einmal verzeichnet wurde, so wurde dieser Patient nur einmal, für den höchsten Schweregrad, gezählt.

Da die Gesamtbeobachtungszeiten für Ramucirumab+BSC länger waren als diejenigen für Placebo+BSC (Abschnitt 4.3.1.3.1.1), wären die Inzidenzraten der UE und die darauf basierenden Effektmaße RR, OR und der Risikodifferenz (RD) ohne Korrektur potentiell zuungunsten von Ramucirumab+BSC verzerrt. Daher wurden zusätzlich zur Darstellung der Inzidenzraten *post hoc* Ereigniszeitanalysen zu den verschiedenen Kategorien der UE mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Als Effektmaß wurde das HR und das dazugehörige 95%-KI mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet.

Bezüglich der Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit gab es keine Unterschiede zwischen den REACH-Studien (Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Unter der Behandlung auftretendes Unerwünschtes Ereignis

In der RCT REACH-2 wurde ein UE als unter der Behandlung auftretend gewertet („Treatment Emergent Adverse Event", TEAE), wenn es zu jeglichem Zeitpunkt nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zu 30 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation auftrat oder sich verschlechterte, ohne dass notwendigerweise ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestand (40).In der RCT REACH wurde „unter Behandlung" auftretend zusätzlich auf den Zeitraum von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation eingeschränkt oder auf einen beliebigen Zeitpunkt, an dem das UE schwerwiegend war und als in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend betrachtet wurde (41). In den gepoolten Analysen wurden TEAE unter Verwendung dieser Definition in REACH-2 redefiniert (40).

Es sei darauf hingewiesen, dass zwischen dieser Re-Analyse der RCT REACH (AFP_{high}) (40) und der vorherigen Analyse der RCT REACH (38) einige Unterschiede auftreten, die auf die aktuellere Versionen von MedDRA bzw. NCI-CTCAE sowie auf einige neu abgeleitete Variablen, die eine gepoolte Analyse ermöglichen, zurückzuführen sind (40).

Im vorliegenden Dossier wurden nur Unerwünschte Ereignisse die unter der Behandlung aufgetreten sind (TEAE) berücksichtigt, und sie werden im Folgenden verkürzt als UE bezeichnet.

Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

Ein SUE war definiert als jegliches UE, das:

- Zum Tod führte
- Lebensbedrohlich war
- Zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führte
- Die Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte
- Mit einer kongenitalen Anomalie / einem Geburtsfehler einherging
- Das aus anderen Gründen vom Prüfarzt als signifikant angesehen wurde.

Ein relevantes medizinisches Ereignis (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zu Tod oder Hospitalisierung führt) konnte auf der Grundlage eines angemessenen medizinischen Urteils als SUE angesehen werden, wenn es den Patienten gefährdete oder einen Eingriff (medikamentös oder operativ) erforderlich machte, um das Eintreten eines anderen SUE zu verhindern (42).

Die Dokumentation von SUE begann, nachdem der Patient seine Einwilligungserklärung abgegeben und die Studienmedikation erhalten hatte. In den Fällen, in denen bei einem Patienten ein SUE nach der Abgabe der Einwilligungserklärung aber vor der Verabreichung der Studienmedikation auftrat, wurde das Ereignis nicht als schwerwiegend berichtet; eine Ausnahme hiervon galt für die Fälle, in denen das Ereignis nach Einschätzung des Prüfarztes durch eine im Protokoll beschriebene Vorbehandlung hätte bedingt sein können.

UE, die wiederholt schwerwiegend verliefen, wurden nur einmal als SUE mit dem höchsten aufgetretenen Schweregrad gezählt.

Im vorliegenden Dossier wurden nur SUE erfasst, die *während der Behandlung* auftraten.

Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte

Mittels dieser Auswertung wurden UE, die vor Beendigung der Studie zum Therapieabbruch führten, erfasst.

Individuelles Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

Zusätzlich zur Darstellung der bereits genannten UE-Kategorien wurden individuelle UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) betrachtet.

AESI sind UE, von denen angenommen wird, dass sie möglicherweise mit dem Prüfpräparat oder der zu untersuchenden Krankheit assoziiert sind. Sie umfassen, wie abschließend in den Studienberichten dargestellt, folgende UE (38, 39):

- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- Hypertonie
- Proteinurie
- Thromboembolische Ereignisse (arteriell und venös)
- Bluten / Blutung
- Gastrointestinale Perforation
- Kongestives Herzversagen
- Fistel (nur in RCT REACH)
- Wundkomplikation
- Leberschädigung / Leberversagen
- RPLS (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom) (43).

Auswahl individueller UE

Ausgehend von der Pooled AFP_{high} Safety-Population wurden individuelle UE für die Ereigniszeitanalysen anhand folgender Schwellenwerte ausgewählt:

- UE nach PT (≥ 20% der Patienten in mindestens einem der Behandlungsarme)
- SUE nach PT (≥ 1,5% der Patienten in mindestens einem der Behandlungsarme)
- UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach PT (≥ 5% der Patienten in mindestens einem der Behandlungsarme)
- UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1% der Patienten in mindestens einem der Behandlungsarme)
- alle präspezifizierten AESI.

Für SUE, UE höherer NCI-CTCAE Grade und UE, die zum Therapieabbruch führten, ist unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Andererseits stellen Abweichungen eines Laborparameters, die von den Patienten nicht unmittelbar wahrgenommen werden, kein direkt patientenrelevantes Ereignis dar.

Statistische Methoden

Poolen von Daten

Beide REACH-Studien waren als Phase 3 Zulassungsstudien geplant und wiesen dementsprechend eine hohe Qualität bezüglich des Studiendesigns, der Durchführung der Studie und der Auswertung der Studiendaten auf. In beiden Studien entsprachen sich die Patientenpopulationen (Abschnitt 4.3.1.2.1), die Behandlungsregime (Abschnitt 4.3.1.2.1), die (Operationalisierung der) Endpunkte (Abschnitt 4.3.1.3.1) etc. Somit lagen sowohl die medizinischen als auch die methodischen Voraussetzungen dafür vor, die Daten der RCT REACH (AFP_{high}) und der RCT REACH-2 auf Ebene der individuellen Patienten für Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen zu „poolen" (zu den Patientenpopulationen siehe weiter unten).

Durch das „Poolen" von Wirksamkeitsdaten auf Ebene patientenindividueller Daten können Aussagen auf Basis einer größeren Patientenpopulation getroffen werden, wodurch robustere Schätzungen des Behandlungseffekts und eine größere statistische Power bei Subgruppenanalysen vorliegen. Die gepoolte Analyse zur Sicherheit ermöglicht eine bessere Beurteilung des Sicherheitsprofils von Ramucirumab (40). Ein zusätzlicher Vorteil des Poolens der patientenindividuellen Daten besteht im vorliegenden Fall darin, dass der größere Stichprobenumfang die (zufallsbedingten) Imbalancen zwischen den Studienarmen bezüglich der AFP-Serumspiegel (sowohl in der RCT REACH (AFP_{high}) als auch der RCT REACH-2) reduziert. Um potentielle Unterschiede zwischen den beiden Studien zu berücksichtigen, insbesondere die unterschiedlichen Randomisierungsverhältnisse (RCT REACH (1:1), RCT REACH-2 (2:1), Abschnitt 4.3.1.2.1), wurden die gepoolten Analysen nach Studie stratifiziert.

Die Entscheidung, gepoolte Analyse zur Wirksamkeit und Sicherheit durchzuführen, und die Freigabe des Statistischen Analyseplans erfolgten vor Datenbankschluss der RCT REACH-2 (die RCT REACH war als einzelne pivotale Studie geplant), und die gepoolten Analysen erfüllten alle regulatorischen Vorgaben (44).

Statistische Analysen in der Nutzenbewertung

Signifikanzniveau aller statistischen Tests betrug 5% (zweiseitig), falls nicht anderweitig spezifiziert (40).

Die statistischen Analysen für die Einzelstudien sind in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 dargestellt. Falls nicht anderweitig spezifiziert (beispielsweise bei den Subgruppenanalysen), wurden für die Analysen im vorliegenden Dossier die hier dargestellten Methoden verwendet (im Einklang mit den Statistischen Analyseplänen).

Tabelle 4-3: Primärer Endpunkt und statistische Analysen für RCT REACH-2 und RCT REACH

Primärer Endpunkt OS	**RCT REACH-2**	**RCT REACH**
Analysemethode	Ereigniszeitanalyse	Ereigniszeitanalyse
Teststatistik	Kaplan-Meier, stratifizierter und unstratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazard-Modell (unstratifiziert)	Kaplan-Meier, stratifizierter und unstratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazard-Modell (unstratifiziert)
Häufigkeit der Bewertung	Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Sterbedatum des Patienten (jegliche Todesursache)	Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Sterbedatum des Patienten (jegliche Todesursache)
Signifikanzniveau	p = 0,05	p = 0,05
Abkürzungen: OS: Overall Survival; RCT: Randomized Controlled Trial.		

Tabelle 4-4: Sekundäre Endpunkte und statistische Analysen für RCT REACH-2 und RCT REACH

Sekundäre Endpunkte	**RCT EACH-2**	**RCT REACH**
PFS		
Analysemethode	Ereigniszeitanalyse	Ereigniszeitanalyse
Teststatistik	Kaplan-Meier, stratifizierter und unstratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazard-Modell (stratifiziert)	Kaplan-Meier, stratifizierter und unstratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazard-Modell (stratifiziert)
Häufigkeit der Bewertung	Zu Baseline und alle 6 Wochen (während der ersten sechs Monate) und danach alle 9 Wochen	Zu Baseline und alle 6 Wochen (während der ersten sechs Monate) und danach alle 9 Wochen
Signifikanzniveau	p = 0,05	p = 0,05
ORR (und DCR) nach RECIST		
Analysemethode	Diskret	Diskret
Teststatistik	Exakter Cochran-Mantel-Haenszel-Test für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen	Cochran-Mantel-Haenszel-Test für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
Häufigkeit der Bewertung	Zu Baseline und alle 6 Wochen (während der ersten sechs Monate), danach alle 9 Wochen	Zu Baseline und alle 6 Wochen (während der ersten sechs Monate), danach alle 9 Wochen
Signifikanzniveau	p = 0,05	p = 0,05
PRO: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8)		
Analysemethode	Ereigniszeitanalyse	Ereigniszeitanalyse
Teststatistik	Stratifizierter und unstratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazard-Modell, Kaplan-Meier	Stratifizierter und unstratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazard-Modell, Kaplan-Meier

Sekundäre Endpunkte	**RCT EACH-2**	**RCT REACH**
Häufigkeit der Bewertung	Zu Baseline, alle 6 Wochen nach der Randomisierung und zu Beginn des Kurzzeit-Follow-up	Zu Baseline, vor Zyklus 4, danach alle 12 Wochen, und am Ende der Behandlung
Signifikanzniveau	p = 0,05	p = 0,05
PRO: EQ-5D-5L (REACH-2) und EQ-5D-3L (REACH)		
Analysemethode	Ereigniszeitanalyse	Ereigniszeitanalyse
Teststatistik	Stratifizierter und unstratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazard-Modell, Kaplan-Meier	Stratifizierter und unstratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazard-Modell, Kaplan-Meier
Häufigkeit der Bewertung	Zu Baseline, alle 6 Wochen nach der Randomisierung und zu Beginn des Kurzzeit-Follow-up	Zu Baseline, vor Zyklus 4, danach alle 12 Wochen, und am Ende der Behandlung
Signifikanzniveau	p = 0,05	p = 0,05
Sicherheit nach MedDRA SOC und PT sowie NCI-CTCAE		
Analysemethode	Ereigniszeitanalyse	Ereigniszeitanalyse
Teststatistik	Kaplan-Meier, stratifizierter und unstratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazard-Modell (stratifiziert)	Kaplan-Meier, stratifizierter und unstratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazard-Modell (stratifiziert)
Häufigkeit der Bewertung	Zu Baseline, alle 2 Wochen nach der Randomisierung, am Ende der Behandlung, zum Follow-up an Tag 30, zum Studienende und zum Follow-up des Überlebens (alle 2 Monate ± 7 Tage)	Zu Baseline, zu jedem Zyklus (alle 2 Wochen), zu Beginn des Kurzzeit-Follow-up, zum Follow-up an Tag 30 und zum Langzeit Follow-up
Signifikanzniveau	p = 0,05	p = 0,05
Analysemethode	Diskret	Diskret
Teststatistik	Zu jeder Visite	Zu jeder Visite

Abkürzungen: DCR: Disease Control Rate; EQ-5D-3L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions-3 Levels; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions-5 Levels; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; ORR: Objective Response Rate; PRO: Patient-Reported Outcome; PFS: Progression Free Survival; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SOC: System Organ Class.

Anmerkungen: Für RCT REACH-2 - MedDRA Version 20.1 und NCI-CTCAE Version 4.0; für RCT REACH - MedDRA Version 16.1 und NCI-CTCAE Version 4.0.

Wirksamkeitsendpunkte

Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zu einem Ereignis; Zeit bis zur Verschlechterung) wurden nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt (zur Methodik siehe Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4). Für den Gruppenvergleich der Einzelstudien wurde ein unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Für den Gruppenvergleich der gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) wurde nach Studie stratifiziert, und es wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Zur Feststellung des Ausmaßes des Effekts von Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC wurde das HR mit dem zugehörigen zweiseitigen 95%-KI errechnet. Auch für das meta-analytische

Ergebnis der REACH-Studien (AFP_{high}) wurde das HR mit dem zugehörigen zweiseitigen 95%-KI verwendet; diese Kennzahlen wurden auf Basis individueller Patientendaten errechnet.

Für **stetige / quasistetige Variablen** wurden die Werte zu Baseline und zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten (hier: zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung) anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen (SA) zusammengefasst (Anhang 4-L). Für das meta-analytische Ergebnis der REACH-Studien (AFP_{high}) wurden ebenfalls RR und OR mit den zugehörigen 95%-KI herangezogen; diese Kennzahlen wurden auf Basis individueller Patientendaten errechnet.

Sicherheitsendpunkte

Neben der deskriptiven Darstellung der Inzidenzraten / Anteile der Patienten wurden auch Ereigniszeitanalysen durchgeführt (zur Methodik siehe Tabelle 4-4).

Umgang mit fehlenden Daten

In Anbetracht der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt (zur Methodik siehe oben). Für Ereigniszeitanalysen ist keine Imputation von fehlenden Daten erforderlich.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden für die Studie definiert: Die ITT-Population ist die primäre Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit (Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität); die Safety-Population ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Sicherheit.

Die Endpunktanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität wurden demgemäß in der ITT-Population (REACH AFP_{high} ITT-Population, REACH-2 ITT-Population, Pooled AFP_{high} ITT-Population; Spezifikationen in den folgenden Absätzen) durchgeführt; Endpunktanalysen zur Endpunktkategorie Sicherheit wurden in der Safety-Population (REACH AFP_{high} Safety-Population, REACH-2 Safety-Population, Pooled AFP_{high} Safety-Population; Spezifikationen in den folgenden Absätzen) durchgeführt.

ITT-Population

RCT REACH. Die ITT-Population der RCT REACH umfasste alle randomisierten Patienten mit einem Child-Pugh Stadium A zu Baseline (erhoben per Interactive Voice Response System (IVRS) / Interactive Web Response System (IWRS)). Die ITT-Analyse der Wirksamkeitsdaten berücksichtigte die Zuteilung der Patienten zum Behandlungsarm gemäß der Randomisierung (45). Basierend auf der ITT-Population der RCT REACH wurde die prädefinierte Subgruppe der Patienten mit AFP $\geq$ 400 ng/ml verwendet (REACH AFP_{high} ITT-Population).

RCT REACH-2. Die ITT-Population der RCT REACH-2 umfasste alle randomisierten Patienten (REACH-2 ITT-Population). Die ITT-Analyse der Wirksamkeitsdaten berücksichtigte alle Patienten entsprechend ihrer randomisierten Zuteilung zum jeweiligen Behandlungsarm(46).

Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high}). Bei der Meta-Analyse der RCT REACH (AFP_{high}) und der RCT REACH-2 wurden für die Wirksamkeitsanalysen die REACH AFP_{high} ITT-Population und die REACH-2 ITT-Population zur Pooled AFP_{high} ITT-Population zusammengefasst.

Safety-Population

RCT REACH. Die Safety-Population der RCT REACH umfasste alle Patienten mit Child-Pugh Stadium A zu Baseline (erhoben per IVRS / IWRS), die mindestens eine Dosis (einschließlich einer Teildosis) eines Prüfpräparats erhalten hatten (Ramucirumab oder Placebo). Die Analyse der Sicherheitsdaten basierte auf der Safety-Population und auf der tatsächlichen Behandlung, die ein Patient bei der ersten Gabe der Studienmedikation erhalten hatte, unabhängig davon, zu welcher Behandlung der Patient randomisiert worden war („as treated") (45). Basierend auf der Safety-Population der RCT REACH wurde die prädefinierte Subgruppe der Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml selektiert (REACH AFP_{high} Safety-Population).

RCT REACH-2. Die Safety-Population der RCT REACH-2 umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis (einschließlich einer Teildosis) eines Prüfpräparats erhalten hatten (Ramucirumab oder Placebo). Die Analyse der Sicherheitsdaten basierte auf der Safety-Population und auf der tatsächlichen Behandlung, die ein Patient bei der ersten Gabe der Studienmedikation erhalten hatte, unabhängig davon, zu welcher Behandlung der Patient randomisiert worden war („as treated") (REACH-2 Safety-Population) (46).

Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high}). Bei der Meta-Analyse der RCT REACH (AFP_{high}) und der RCT REACH-2 wurden für die Analysen zur Sicherheit die REACH AFP_{high} Safety-Population und die REACH-2 Safety-Population zur Pooled AFP_{high} Safety-Population zusammengefasst. Im Clinical Overview / Clinical HTA Toolkit sind zusätzlich Analysen zur Pooled Overall Safety Population dargestellt, die *sämtliche* Patienten der RCT REACH (d. h., Patienten mit AFP < 400 ng/ml und Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml) und der RCT REACH-2 umfassen. Die Sicherheitsprofile der Pooled Overall Safety Population und der Pooled AFPhigh Safety-Population weisen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede auf

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In

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

begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet zwei Studien mit Ramucirumab vorliegen, die im Hinblick auf medizinische (z. B. Patientengruppen) und methodische (z. B. Studiendesign) Gründe ausreichend vergleichbar sind, werden diese in der vorliegenden Nutzenbewertung in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst. Spezifisch wurden die Teilpopulation der RCT REACH (Patienten mit AFP $\geq$ 400 ng/ml, AFP_{high}) und die gesamte Population der RCT REACH-2 meta-analytisch ausgewertet; die Meta-Analyse erfolgte auf Basis patienten-individueller Daten (Individual Patient Level Data, IPD).

IPD-Meta-Analysen werden von der Cochrane Collaboration als Goldstandard für die Zusammenfassung klinischer Daten angesehen (47). Auch das IQWiG stuft die Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten als das effizientere Auswertungsverfahren ein (6).

Entsprechend der Vorgehensweise in den Zulassungsunterlagen wurde in diesem Dossier ein statistisches Modell mit zufälligen Effekten (Random Effects Model), spezifisch das Random

[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Effects Frailty Modell, verwendet (48). Bei einem Frailty Modell handelt es sich um ein Random Effects Modell für Zeitvariablen, bei denen der zufällige Effekt (die „Frailty“) einen multiplikativen Effekt auf das Hazard hat. Es kann zur Analyse univariater Überlebenszeiten verwendet werden, um den Einfluss unbeobachteter Kovariablen in einem Proportional Hazards Modell zu beschreiben. Frailty Modelle sind das Überlebenszeit-Analogon zu Regressionsmodellen, die Heterogenität durch zufällige Effekte addressieren. Wie in dem Frailty Modell zu beobachten ist, exisitiert zwischen den zwei Studien REACH und REACH-2 ein geringes Maß an Heterogenität, d. h., die zwei Studien unterscheiden sich nur geringfügig. Dies wird auch durch die gleichgerichteten Effektschätzer verdeutlicht.

Da die Meta-Analyse nur auf zwei Studien basierte, wurde darüber hinaus - im Einklang mit den Anforderungen des Methodenpapiers (6) - ein statistisches Modell mit festem Effekt (Fixed Effect Model) verwendet; die zugehörigen Forest-Plots sind in Anhang 4-K dargestellt.

Zur Berücksichtigung der Heterogenität zwischen den Studien wurde für die Berechnung der Ergebnisse der Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsendpunkte eine stratifizierte Analyse durchgeführt, in die die Studienzugehörigkeit (RCT REACH vs. RCT REACH-2) als zusätzliches Stratum einging.

Zur visuellen Untersuchung der Heterogenität und aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurden auch die Ergebnisse der Einzelstudien (AFP_{high}) in einem Forest-Plot dargestellt, zusammen mit dem zusammenfassenden Schätzer. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde anhand des Cochran’s-Q-Tests und des Heterogenitätsmaßes I^2 evaluiert.

Weitere Details zu den im Rahmen der Meta-Analysen verwendeten statistischen Methoden finden sich im vorangegangenen Abschnitt 4.2.5.2.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

OS. *A priori* definierte Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt OS sind detailliert in den Studienberichten der REACH-Studien beschrieben (38, 39, 49). Die primäre Analyse war stratifiziert nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Diese umfassten in der RCT REACH die geographische Region und die Ätiologie der Lebererkrankung, und in der RCT REACH-2 die geographische Region, die makrovaskuläre Invasion und den ECOG PS. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine unstratifizierte Analyse durchgeführt.

Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8). Im vorliegenden Dossier werden Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung des FHSI-8 Gesamtscores um die MID ≥ 3 Punkte gegenüber Baseline) dargestellt. Als Sensitivitätsanalysen werden auch MID von 2 bzw. 4 Punkten eingesetzt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS). Im vorliegenden Dossier werden Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS Scores um die MID von mindestens 7 mm gegenüber Baseline) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird auch eine MID von mindestens 10 mm eingesetzt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Beschreibung der dargestellten Subgruppen

Resultate zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit wurden hinsichtlich potentieller Effektmodifikatoren (d. h., klinischer Faktoren, welche die Effekte beeinflussen) untersucht. Für die Berechnung der Interaktions-p-Werte wird der Wald-Test der Therapie-Subgruppen-Interaktion basierend auf einem Cox-Modell mit Stratifizierung (nach Studie) herangezogen.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Bei einem p-Wert < 0,05 in einem Interaktionstest liegt eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal vor (6). Eine signifikante Interaktion wurde stets im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation interpretiert.

Subgruppenanalysen wurden nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasste und bei binären Variablen mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (6).

Es wurden die wesentlichen, in den Statistischen Analyseplänen präspezifizierten Subgruppen berichtet:

RCT REACH:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. asiatisch vs. alle anderen)
- Geographische Region (Region 1: Kanada, USA, Brasilien; Region 2: Europa (Belgien, Bulgarien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn), Australien, Neuseeland und Israel; Region 3: Hong Kong, Japan, Philippinen, Südkorea, Taiwan, Thailand)
- Ätiologie der dem HCC zugrundeliegenden Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere)
- Vorliegen / Fehlen extrahepatischer Metastasen

- Vorliegen / Fehlen makrovaskulärer Invasion
- BCLC Score (B vs. C)
- ECOG PS zu Baseline (0 vs. 1)
- Vorausgegangene lokoregionäre Therapie (ja vs. nein)
- Grund für den Abbruch der Therapie mit Sorafenib (Progress vs. Toxizität) (45).

Für die RCT REACH waren zusätzliche gruppenbildende Merkmale präspezifiziert (Anhang 4-E). Die AFP-Serumspiegel zu Baseline sind ein prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben von Patienten mit HCC, unabhängig von der Art der Behandlung (50). Andere gruppenbildende Merkmale der RCT REACH stellten sich später als unbedeutend heraus und wurden demzufolge in der RCT REACH-2 nicht weiter berücksichtigt. Da die Subgruppenanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung auf meta-analytischer Ebene durchgeführt wurden, sind nur solche gruppenbildende Merkmale von Bedeutung, die in beiden Studien präspezifiziert waren (45).

RCT REACH-2:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. asiatisch vs. alle anderen)
- Geographische Region (Region 1: Australien, Brasilien, Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Polen, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich), Israel, Kanada, USA; Region 2: China, Hong Kong, Korea, Taiwan; Region 3: Japan; die Regionen sind in der RCT REACH-2 anders definiert als in der RCT REACH)
- Ätiologie der dem HCC zugrundeliegenden Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere)
- Vorliegen / Fehlen extrahepatischer Metastasen
- Vorliegen / Fehlen makrovaskulärer Invasion
- BCLC Score (B vs. C)
- ECOG PS zu Baseline (0 vs. 1)
- Vorausgegangene lokoregionäre Therapie (ja vs. nein)
- Grund für den Abbruch der Therapie mit Sorafenib (Progress vs. Toxizität) (46).

Weitere Subgruppen waren für die RCT REACH-2 nicht präspezifiziert (46).

Für die in diesem Dossier berichteten Endpunkte OS und PFS, für den Gesamtscore und die Scores der Subskalen des FHSI-8 Fragebogens und für die EQ-5D VAS sowie für die Hauptkategorien der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden sämtliche für die pivotale RCT REACH-2 präspezifizierten Subgruppenanalysen durchgeführt. Bei den

Subgruppenanalysen wurde eine ähnliche Methodik wie bei der Primäranalyse verwendet. Es wurden Wald-Tests der Therapie-Subgruppen-Interaktion basierend auf einem Cox-Modell durchgeführt (stratifiziert ausschließlich nach Studie).

Auswahl der Subgruppen für die vorliegende Nutzenbewertung

Obligatorische Subgruppen

Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) ist die Darstellung der folgenden gruppenbildenden Merkmale obligatorisch („obligatorische Subgruppen"): Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Zentrums- sowie Ländereffekte.

Subgruppen zu **Geschlecht** (männlich vs. weiblich) und **Alter** (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) waren in den REACH-Studien gleichlautend definiert und sind in Tabelle 4-77 ff. dargestellt.

Die **Krankheitsschwere** wird im Wesentlichen durch die Subgruppe BCLC Score (B vs. C) abgedeckt; aber auch ECOG PS zu Baseline (0 vs. 1), Vorliegen / Fehlen extrahepatischer Metastasen sowie Vorliegen / Fehlen makrovaskulärer Invasion reflektieren Aspekte der Krankheitsschwere. Darüber hinaus weisen Patienten nach Progress unter Sorafenib einen schlechteren Zustand auf als Patienten nach Intoleranz gegenüber Sorafenib (51), was ebenfalls Einfluss auf die Krankheitsschwere hat. Auch bezüglich der Krankheitsschwere waren die Definitionen der Subgruppen in den REACH-Studien demzufolge vergleichbar; die Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-77 ff. dargestellt.

Im Hinblick auf Zentrums- / Ländereffekte werden im vorliegenden Dossier nur solche Subgruppenanalysen nach **Ländern / geographischer Region** präsentiert, welche auch für den deutschen Versorgungskontext relevant sind. Somit wurde *post hoc* die Auswertung Europa vs. den Rest der Welt durchgeführt, welche in Tabelle 4-77 ff. dargestellt ist.

Weitere Subgruppen

Weitere wesentliche Subgruppen wie **ethnische Zugehörigkeit** (kaukasisch vs. asiatisch vs. alle anderen), **vorausgegangene lokoregionäre Therapie** (ja vs. nein) sowie **Grund für den Abbruch der Therapie mit Sorafenib** (Progress vs. Toxizität) waren in den REACH-Studien gleichlautend definiert und werden im vorliegenden Dossier ebenfalls untersucht (Tabelle 4-77 ff.).

Sämtliche genannten Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten wurden auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) durchgeführt.

Begründung zur Darstellung der Subgruppen

Alter

Die EMA fordert, dass die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels aufgrund von potentiellen altersbedingten Einflüssen auf die Pharmakokinetik insbesondere auch bei älteren Patienten untersucht wird; gemäß der Definition der EMA umfasst die geriatrische Population Menschen im Alter ab 65 Jahren (52). Im vorliegenden Dossier werden im Einklang mit der Definition der EMA die Altersgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre als Subgruppen untersucht.

In Anbetracht der Tatsache, dass das Durchschnittsalter von Patienten mit HCC bei Diagnose (zumindest in den USA) 65 Jahre beträgt (53), handelt es sich bei der genannten Unterteilung um sinnvolle Subgruppen im vorliegenden Anwendungsgebiet, vor allem auch vor dem Hintergrund des Einschlusses in klinische Studien.

Geschlecht

Aufgrund von möglichen geschlechtsspezifischen Einflüssen (z. B. hinsichtlich der Pharmakokinetik) werden von der EMA ebenfalls Subgruppenanalysen der Geschlechter empfohlen (54); dieser Empfehlung wurde in den REACH-Studien gefolgt.

Ethnische Zugehörigkeit

Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit von Arzneimitteln in verschiedenen ethnischen Gruppen können auf extrinsischen (kulturelle Einflüsse und Umwelteinflüsse) und /oder intrinsischen Faktoren (genetische und physiologische Prädisposition) basieren (55). Auch Wechselwirkungen zwischen extrinsischen und intrinsischen Faktoren können einen Einfluss auf den Therapieeffekt haben. Daher fordert die EMA, die ethnische Zugehörigkeit im Rahmen klinischer Studien zu berücksichtigen (56). Vor dem Hintergrund der auf globaler Ebene durchgeführten REACH-Studien ist eine Untersuchung der ethnischen Zugehörigkeit (kaukasisch vs. asiatisch vs. alle anderen Ethnien) als potentieller Effektmodifikator ein rationaler Ansatz.

Geographische Region

Gemäß Dokumentvorlage sollen Zentrums- / Ländereffekte im Rahmen der Subgruppenanalysen untersucht werden. Zur Untersuchung möglicher geographischer Effekte wird im vorliegenden Dossier zwischen Europa und dem Rest der Welt differenziert.

(RCT REACH: Europa (Belgien, Bulgarien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn) vs. alle anderen Länder; RCT REACH-2: Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Polen, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich) vs. alle anderen Länder.

Diese Analyse war in den Statistischen Analyseplänen nicht präspezifiziert. Sie ist aber wichtig, da die präspezifizierte Gruppierung der Regionen in den Statistischen Analyseplänen keine sinnvollen Aussagen im Hinblick auf den europäischen (deutschen) Versorgungskontext zulässt.

Krankheitsschwere bzw. -stadium

Der obligatorische Effektmodifikator Krankheitsschwere bzw. –stadium wurde im vorliegenden Dossier über die Merkmale BCLC Stadium, ECOG PS zu Baseline, extrahepatische Metastasen und makrovaskuläre Invasion erfasst.

Generell gilt, dass Patienten im fortgeschrittenem Stadium (BCLC Stadium C) und mit krebsbedingten Symptomen (symptomatische Tumoren, ECOG 1 - 2), makrovaskulärer Invasion bzw.

extrahepatischer Ausbreitung (Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen) eine ungünstige Prognose haben (9, 10).

BCLC Stadium. Die EMA fordert, dass Patienten unter anderem durch relevante Tumorparameter, z. B. Stadium, Grad, Expression einer Zielstruktur („target expression“) und andere Biomarker von Bedeutung für die Prognose und / oder Sensitivität des Tumors charakterisiert werden (13). Das BCLC Staging System berücksichtigt wichtige klinische Merkmale mit bekannter prognostischer Bedeutung für das HCC, unter anderem die Leberfunktion (Child-Pugh Stadium), die Tumorlast (Anzahl und Ausdehnung der Herde, extrahepatische Ausbreitung und / oder Gefäßinvasion) und den Allgemeinzustand des Patienten (ECOG PS) (57). Dieses Staging System wird zur Prognose und zur Planung der Behandlung von Patienten mit HCC eingesetzt und kann bei den meisten Patienten mit HCC verwendet werden (58).

Patienten mit intermediärem HCC **(BCLC Stadium B**) sind gekennzeichnet durch multifokale Erkrankung, erhaltene Leberfunktion und das *Fehlen* von tumorbedingten Symptomen, Gefäßinvasion bzw. extrahepatischer Ausbreitung (59). Patienten mit fortgeschrittenem HCC (**BCLC Stadium C**) sind charakterisiert durch das *Vorliegen* eines oder mehrerer der folgenden Merkmale: Tumoren, die sich auf andere Organe ausgebreitet haben (extrahepatische Ausbreitung), vaskuläre Invasion und leichte krebsbedingte Symptome (ECOG PS 1 – 2) (18). Von daher unterscheiden sich Patienten der Stadien BCLC B und C deutlich bezüglich ihrer Krankheitsschwere, und das BCLC Stadium stellt einen wichtigen Effektmodifikator dar.

ECOG PS. Die EMA empfiehlt, dass Tumorpatienten im Rahmen klinischer Studien unter anderem anhand des Performance Status charakterisiert werden, da Unterschiede im Performance Status eine Heterogenität der Studienpopulation begründen (13). Mittels ECOG PS (60) kann der allgemeine physische Zustand / die „Funktionsfähigkeit“ eines Tumorpatienten erfasst werden. In den REACH-Studien werden die Subgruppen ECOG PS 0 bzw. ECOG PS 1 zu Baseline unterschieden, wobei ein ECOG PS von 0 keine Einschränkung der Aktivität eines Patienten bedeutet, wohingegen ein Patient mit einem ECOG PS von 1 Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung unterliegt, aber weiterhin gehfähig und fähig zu leichter körperlicher Arbeit ist (60). Dementsprechend unterscheiden sich Patienten mit ECOG PS von 0 bzw. von 1 klar im Hinblick auf ihre Krankheitsschwere, und der ECOG PS stellt einen wichtigen Effektmodifikator dar. Der ECOG PS (ECOG PS 0 vs. ECOG PS 1 – 2) wird auch im BCLC Staging System zur Klassifizierung des HCC berücksichtigt (61).

Extrahepatische Ausbreitung. Das HCC neigt meist erst im fortgeschrittenen Stadium zu lokal infiltrativem oder organüberschreitendem Wachstum ohne oder mit Fernmetastasierung (62). Beim HCC sind von extrahepatischen Metastasen häufig betroffene Organe vor allem die Lungen und die Knochen; extrahepatische Metastasen können aber auch in den Nebennieren und im Peritoneum auftreten (63). Extrahepatische Metastasen sind mit einem entsprechenden Symptomspektrum und mit Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität des Patienten assoziiert. Daher verschlechtert eine extrahepatischen Ausbreitung die Prognose des Patienten deutlich (9, 10), und eine extrahepatische Ausbreitung stellt einen potentiellen Effektmodifikator dar. Das Vorliegen extrahepatischer Metastasen (N1, M1) ist (gemeinsam

mit der makrovaskulären Invasion) auch im BCLC Staging System ein Kriterium zur Klassifizierung des HCC (61).

Makrovaskuläre Invasion. Die Ergebnisse verschiedener Studien deuten darauf hin, dass die makrovaskuläre Infiltration ein weiterer von mehreren wichtigen Einflussfaktoren (64) für die Prognose eines Patienten ist. Die Auswirkungen einer makrovaskulären Invasion auf die Prognose sind erheblich stärker als die Auswirkungen einer extrahepatischen Ausbreitung (51). Im BCLC Staging System definiert die makrovaskuläre Invasion (gemeinsam mit der extrahepatischen Ausbreitung) auch eine Kategorie des HCC (nämlich das BCLC Stadium C) (61).

Ätiologie der dem HCC zugrundeliegenden Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere)

Die meisten HCC-Fälle sind Komplikationen einer Zirrhose, die auf unterschiedliche ätiologische Faktoren zurückzuführen sein kann: In Bezug auf die virale Ätiologie überwiegen Hepatitis B Virus Infektionen insbesondere in Südostasien und Subsahara-Afrika; dagegen dominieren Hepatitis C Virus Infektionen in Japan, Europa und den USA (65). Allerdings ist die Ätiologie kein unabhängiger prognostischer Faktor (9, 10). Vor dem Hintergrund der auf globaler Ebenen durchgeführten REACH-Studien ist eine Untersuchung dieser potentiellen Effektmodifikatoren (virale Ätiologie) dagegen durchaus sinnvoll.

Vorausgegangene lokoregionäre Therapie (ja vs. nein)

Zu den häufigen Komplikationen lokoregionärer Embolisationsverfahren (beispielsweise der TA(C)E (Transarterielle (Chemo-)Embolisation)) zählt die Embolisierung in anderen Organen (z. B. Gallenblase). Ein Postembolisierungssyndrom mit Fieber, Bauchschmerzen und Darmileus tritt relativ häufig bei Patienten auf, die sich einer TAE oder TACE unterziehen. Spezifisch nach der TACE können außerdem eine akute Pfortaderthrombose, eine Knochenmarksuppression oder eine Pankreatitis (sehr selten) auftreten. Die TA(C)E kann bei Patienten mit biliärer Obstruktion auch das Risiko für Leberversagen, Nekrose und Leberabszessbildung erhöhen (63). Solche lokoregionären (Chemo-)Embolisationsverfahren, aber auch andere lokoregionären Therapien (z. B. Radiofrequenzablation, Mikrowellen-ablation), können so zu weiteren Einschränkungen der Leberfunktion führen (63). Von daher kann eine vorausgegangene lokoregionäre Therapie einen wichtigen Effektmodifikator darstellen.

Grund für den Abbruch der Therapie mit Sorafenib (Progress vs. Toxizität)

Patienten, die unter Sorafenib einen Progress erleiden, weisen eine ungünstige Prognose auf, weil sie sich bereits einer Therapie mit Sorafenib (einschließlich möglicher UE) unterzogen haben. Dagegen weisen Patienten, die Sorafenib nicht vertragen haben, oft eine deutlich bessere Leberfunktion und einen besseren Tumorstatus (51) und damit eine bessere Prognose auf. Vor diesem Hintergrund ist die Unterscheidung der Subgruppen „Patienten mit Progress unter Sorafenib“ bzw. „Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Sorafenib“ von klinischer Bedeutung.

Durchführung der Subgruppenanalysen

Für alle *a priori* definierten Subgruppenanalysen wurden ausschließlich solche Trennpunkte verwendet, die im Studienprotokoll präspezifiziert waren.

Die p-Werte zur Signifikanz des Interaktionstests der Subgruppen wurden auf der Basis eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells mit dem zusätzlichen Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppenmerkmal berechnet. Eine stratifizierte Analyse wurde nicht durchgeführt, da es in den Subgruppen zum Teil sehr wenige Ereignisse gab und bei Berücksichtigung der Strata in den Analysen die Konvergenz der statistischen Modelle nicht sichergestellt ist.

Für die Subgruppenanalysen zu den Wirksamkeitsendpunkten wurde die Pooled AFP_{high} ITT-Population verwendet; für die Subgruppenanalysen zu den Sicherheitsendpunkten wurde die Pooled AFP_{high} Safety-Population verwendet.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Für die gemäß VerfO durchzuführenden Analysen zu den potentiellen Effektmodifikatoren (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- / Ländereffekte) sowie für alle für die pivotale RCT REACH-2 präspezifizierten Subgruppen werden die Ergebnisse der Interaktionstests für alle relevanten Endpunkte (siehe folgender Abschnitt) und getrennt nach Endpunkten in Abschnitt 4.3.1.3.2 tabellarisch dargestellt. Die Resultate zu den patientenrelevanten Endpunkten werden im Detail für diejenigen Merkmale / Modifikatoren berichtet, für welche sich ein signifikanter Interaktionstest zum Niveau $\alpha = 0,05$ (entsprechend einem p-Wert zur Signifikanz des Interaktionstests von $< 0,05$) ergibt.

Interpretation der Subgruppenanalysen

Für Subgruppenanalysen, bei denen der p-Wert des Interaktionstests $\geq 0,05$ ist, wird von einem homogenen Effekt über alle Subgruppen ausgegangen. In diesem Fall ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudienpopulation relevant; auf eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse im Dossier wird verzichtet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss außerdem berücksichtigt werden, dass die Durchführung von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen steigt daher die Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse in irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich eigentlich um ein zufälliges Ergebnis handelt (6). Aus diesem Grund und dem Umstand, dass die betrachteten Studien nicht für Subgruppenanalysen gepowert waren, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und keinesfalls konfirmatorisch zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.(66-69)Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für Ramucirumab+BSC direkt vergleichende Studien gegen Placebo+BSC vorliegen (RCT REACH und RCT REACH-2), wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt; eine Darstellung der Methodik ist daher nicht erforderlich.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie[a]	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
REACH; NCT01140347 EudraCT 2010-019318-26 I4T-IE-JVBF; IMCL CP12-0919; 13895	ja (supportiv)	ja	abgeschlossen	Beginn: 10/2010 Abschlussdatum: 3/2015 (3 Jahre und 4,5 Monate)	Ramucirumab+BSC Placebo+BSC
REACH-2; NCT02435433; EudraCT 2014-005068-13 I4T-MC-JVDE; -; 15755	ja	ja	laufend[b] („recruiting“)	Beginn: 7/2015 Datenschnitt für den Studienbericht am 15.03.2018 Schätzung für das Abschlussdatum: 6/2020	Ramucirumab+BSC Placebo+BSC
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; NCT: National Clinical Trial; EudraCT: European Clinical Trials Database; RCT: Randomized Controlled Trial. Anmerkungen: [a]: Unterschiedliche Studienbezeichnungen; [b]: basierend auf Last-Patient-Visit Stand: 03.07.2019					

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

In Tabelle 4-5 sind alle RCT mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel aufgelistet, die im vorliegenden Anwendungsgebiet laufend oder abgeschlossen sind (Stand: 03.07.2019).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 *genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Sämtliche Studien aus Tabelle 4-5 wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.

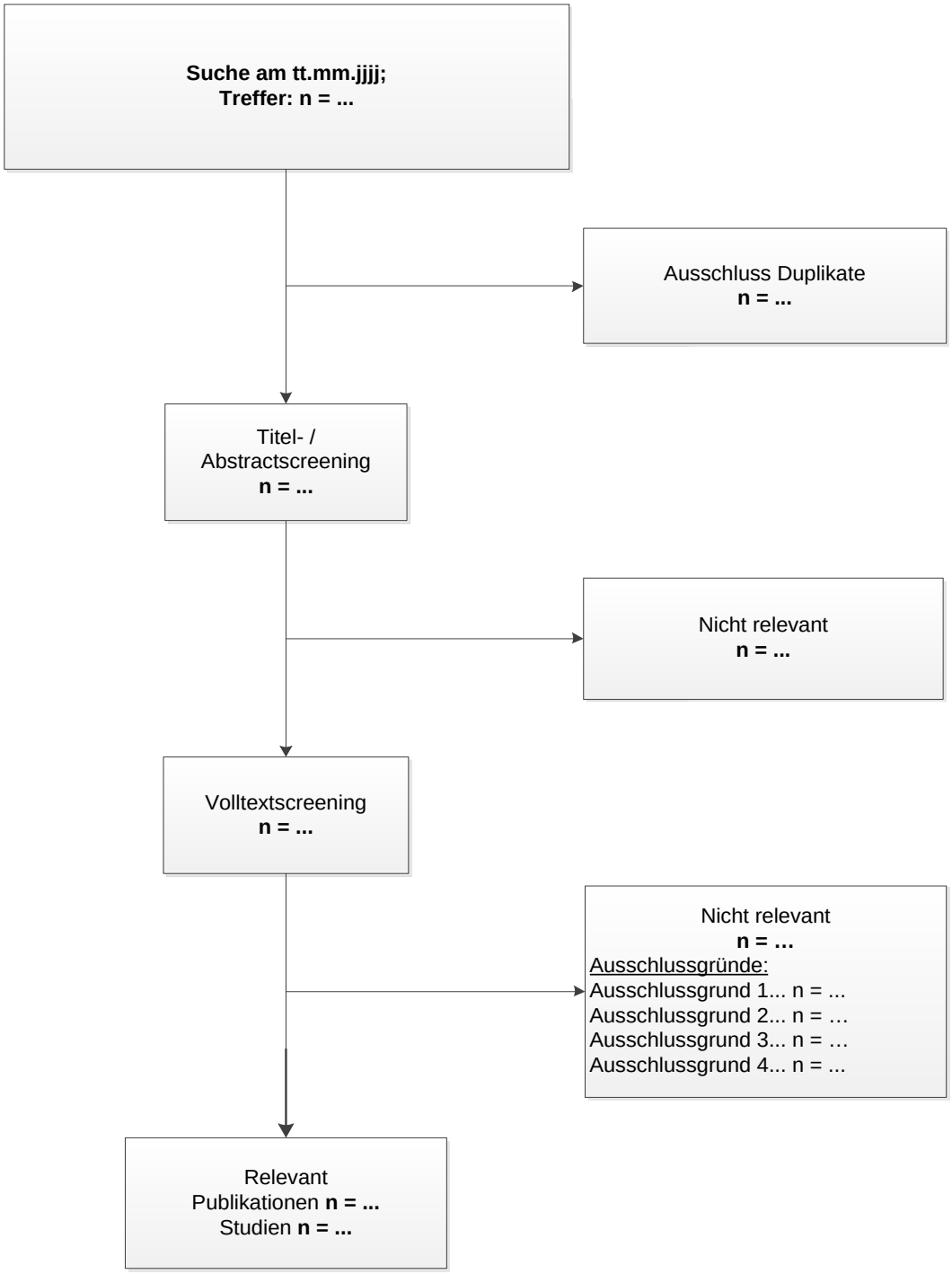
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- /
Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen **n = ...**
Studien **n = ...**

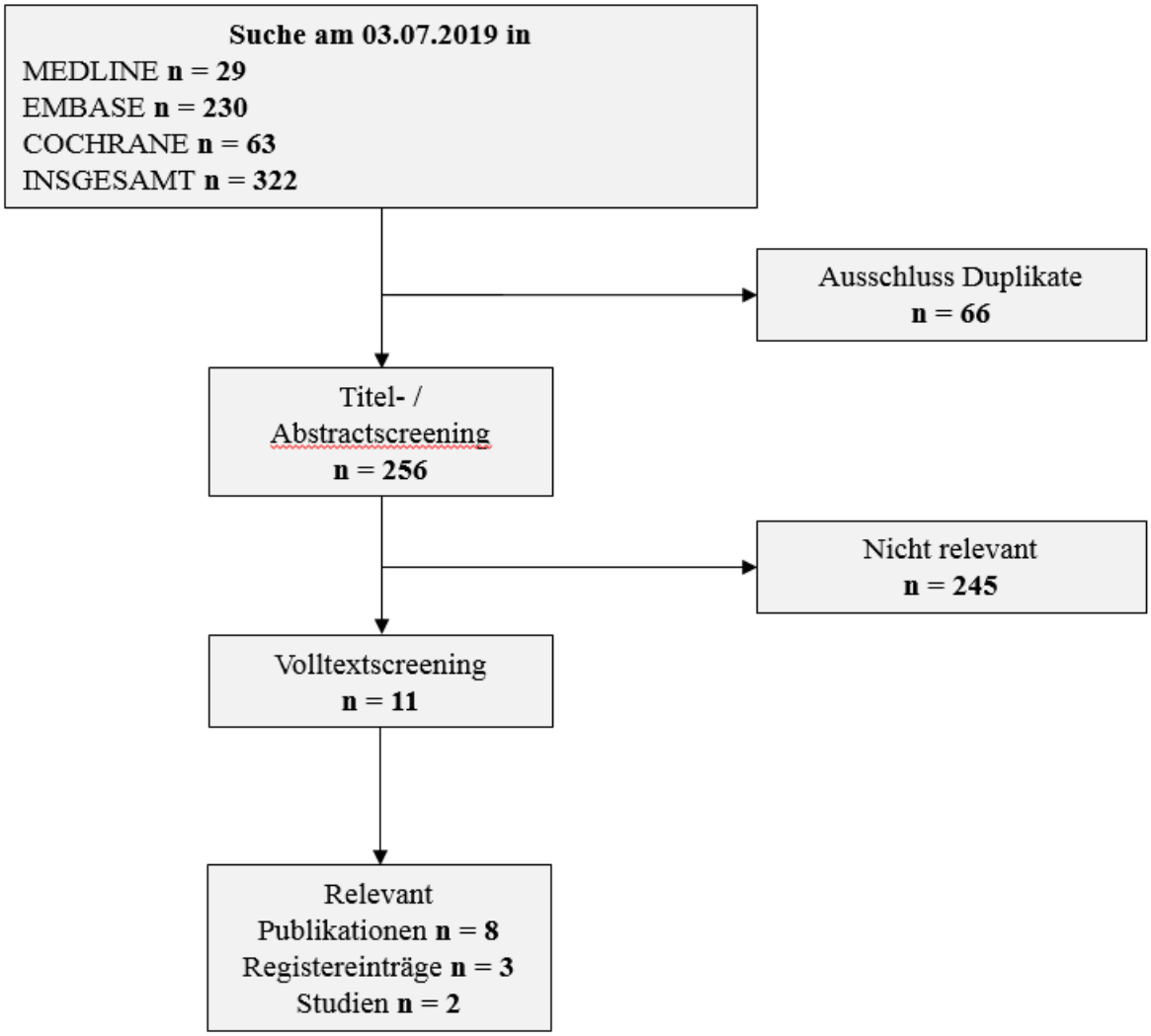


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Abkürzung: n: Anzahl.

Eine bibliographische Suche nach Publikationen zu Studien wurde am 09.11.2018/03.07.2019 über Ovid in den Datenbanken MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily, EMBASE Classic und EMBASE sowie in der Cochrane Datenbank (All EBM Reviews – Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, CCA, CCTR, CMR, HTA und NHSEED) durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliographischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt elf Publikationen, welche im Volltext gesichtet

wurden. Letztlich wurden über die bibliographische Literaturrecherche acht relevante Volltextpublikationen (inklusive ein Corrigendum zu einer Publikation) und drei Registereinträge identifiziert; diese Publikationen und Registereinträge sind der RCT REACH (Publikationen (8, 23, 70-74), Registereintrag (75)) und der RCT REACH-2 (Publikation (7), Registereinträge (76, 77) zuzuordnen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
REACH	ClinicalTrials.gov (78) (Quelle mit Ergebnissen) EU-CTR (79) (Quelle mit Ergebnissen) PharmNet.Bund (80) ICTRP (81) (Quelle mit Ergebnissen) (82) (83)	ja	ja	abgeschlossen
REACH-2	ClinicalTrials.gov (84) (Quelle mit Ergebnissen) EU-CTR (85) PharmNet.Bund (86) ICTRP (87) (88)	ja	ja	laufend (Datenschnitt des Studienberichts am 15.03.2018)
Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomized Controlled Trial. Anmerkungen: [a]: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 *hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Recherche in Studienregistern (Tabelle 4-6) wurde am 14.11.2018 für alle Register durchgeführt und am 03.07.2019 aktualisiert.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
REACH	ja (supportiv)	ja	nein	ja (38)	Ja ClinicalTrials.gov (78) (Quelle mit Ergebnissen) EU-CTR (79) (Quelle mit Ergebnissen) PharmNet.Bund (80) ICTRP (81) (Quelle mit Ergebnissen) (82) (83) (75)	ja (8, 23, 70-74)
REACH-2	ja	ja	nein	ja (39)	Ja ClinicalTrials.gov (84) (Quelle mit Ergebnissen) EU-CTR (85) PharmNet.Bund (86) ICTRP (87) (88) (77)	ja (7)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						

Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomized Controlled Trial.
Anmerkungen: [a]: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.1 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

[b]: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
REACH	RCT, doppelt verblindet, parallel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC und Vortherapie mit Sorafenib <u>Präspezifizierte Subgruppe</u> AFP ≥ 400 ng/ml (AFP_{high}) Ramucirumab+BSC (n = 119); Placebo+BSC (n = 131)	Ramucirumab+BSC (8 mg/kg alle zwei Wochen als intravenöse Infusion) (n = 283) Placebo+BSC (äquivalentes Volumen Placebo alle zwei Wochen als intravenöse Infusion) (n = 282)	Die Patienten wurden behandelt, bis ein Progress (PD), inakzeptable Toxizität oder Noncompliance auftraten, bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder bis andere Abbruchkriterien erfüllt waren; das kurzfristige Follow-up betrug 30 Tage.	International (154 Zentren in 27 Ländern, siehe Anhang 4-E) 10/2010 – 03/2015	OS; PFS, ORR, DCR, TTP, HRQoL (FHSI-8, EQ-5D VAS), UE (Pharmakokinetik und Immunogenizität)
REACH-2	RCT, doppelt verblindet, parallel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, AFP ≥ 400 ng/ml und Vortherapie mit Sorafenib	Ramucirumab+BSC (8 mg/kg alle zwei Wochen als intravenöse Infusion) (n = 197) Placebo+BSC (äquivalentes Volumen Placebo alle zwei Wochen als intravenöse Infusion) (n = 95)	Die Patienten wurden behandelt, bis ein Progress (PD), inakzeptable Toxizität oder Noncompliance auftraten, bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder bis andere Abbruchkriterien erfüllt waren; das kurzfristige Follow-	International (92 Zentren in 20 Ländern, siehe Anhang 4-E) 7/2015 – 6/2020 (Data Cut-off 3/2018)	OS; PFS, ORR, DCR, TTP, HRQoL (FHSI-8, EQ-5D VAS), UE (Pharmakokinetik und Immunogenizität)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				up betrug 30 Tage, nachdem der Prüfarzt und der Patient übereinkommen waren, dass der Patient die Behandlung nicht weiter fortsetzt.		
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; DCR: Disease Control Rate; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FHSI-8: FACT-Hepatobiliary Symptom Index; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HRQoL: Health Related Quality of Life; kg: Kilogramm; ml: Milliliter; mg: Milligramm; n: Anzahl; ng: Nanogramm; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PD: Progressive Disease; PFS: Progression Free Survival; RCT: Randomized Controlled Trial; TTP: Time To (Radiographic) Progression; UE: Unerwünschte Ereignisse.						

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

Studie	**Ramucirumab+BSC**	**Placebo+BSC**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
REACH	An Tag 1 jedes Zyklus von 2 Wochen: Ramucirumab (8 mg/kg IV) über circa 60 Minuten + BSC	An Tag 1 jedes Zyklus von 2 Wochen: Äquivalentes Volumen Placebo (IV) über circa 60 Minuten + BSC	Vorbehandlung mit Sorafenib Die Patienten wurden behandelt, bis ein Progress (PD), inakzeptable Toxizität oder Noncompliance auftraten, bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder bis andere Abbruchkriterien erfüllt waren. Das Studienprotokoll enthielt exakte Vorgaben zu Dosisreduktionen, Behandlungspausen etc. bei Auftreten von spezifischen UE sowie zu Neuberechnungen der Dosis bei deutlichen Änderungen des Körpergewichts des Patienten. Beide Behandlungsgruppen erhielten BSC nach Ermessen des Prüfarztes. Das kurzfristige Follow-up betrug 30 Tage.
REACH-2	An Tag 1 jedes Zyklus von 2 Wochen: Ramucirumab (8 mg/kg IV) über circa 60 Minuten + BSC	An Tag 1 jedes Zyklus von 2 Wochen: Äquivalentes Volumen Placebo (IV) über circa 60 Minuten + BSC	Vorbehandlung mit Sorafenib Die Patienten wurden behandelt, bis ein Progress (PD), inakzeptable Toxizität oder Noncompliance auftraten, bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder bis andere Abbruchkriterien erfüllt waren. Das Studienprotokoll enthielt exakte Vorgaben zu Dosisreduktionen, Behandlungspausen etc. bei Auftreten von spezifischen UE sowie zu Neuberechnungen der Dosis bei deutlichen Änderungen des Körpergewichts des Patienten. Beide Behandlungsgruppen erhielten BSC nach Ermessen des Prüfarztes. Das kurzfristige Follow-up betrug 30 Tage.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; IV: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PD: Progressive Disease; RCT: Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Anmerkungen: Nicht zutreffend.

Im Folgenden werden neben den Daten der pivotalen Studie RCT REACH-2 die Daten einer präspezifizierten Subgruppe der supportiven RCT REACH (AFP_{high}) dargestellt. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf zwei hochwertigen RCT (der zulassungsbegründenden REACH-2 und der unterstützenden REACH Studie). Mit Ausnahme der AFP-Spiegel zu Baseline war das Design beider Studien sehr ähnlich.

Hintergrund zur Bedeutung des AFP-Spiegels für das Studiendesign

Die AFP-Serumspiegel haben bei Patienten mit unbehandelten, fortgeschrittenen hepatozellulären Tumoren einen unabhängigen prognostischen Wert (9).

Bei Patienten mit HCC weisen erhöhte (> 200 ng/ml) AFP-Serumspiegel unter anderem eine positive Assoziation zur Tumorgröße, zu einer geringen zellulären Differenzierung und zum Vorliegen einer vaskulären Invasion auf (89, 90). Insbesondere der AFP-Schwellenwert von 400 ng/ml definiert in unterschiedlichen Behandlungssituationen eine konsistent schlechtere prognostische Gruppe (4, 8, 70, 91). In den aktuellen amerikanischen bzw. europäischen Leitlinien wird demgemäß die Verwendung von Serummarkern in der *Primärdiagnostik* des HCCs nicht (mehr) empfohlen, *bei der Prognoseabschätzung* und in der *Verlaufsbeobachtung* wird die AFP-Bestimmung jedoch als hilfreich eingestuft. Die entsprechende Empfehlung wurde für die deutsche Leitlinie übernommen (62). Auch verschiedene Staging Systeme für das HCC haben AFP-Serumspiegel als eine (von mehreren) Komponente integriert (92).

RCT REACH und REACH-2

Eine explorative Analyse der Daten aus der RCT REACH zeigte, dass die Behandlung der Patienten mit Ramucirumab in Abhängigkeit von der Höhe des AFP zu Baseline (präspezifizierter Schwellenwert von ≥ 400 ng/ml) zu einer progressiven Reduktion des Risikos, zu versterben, führte: Bei Patienten oberhalb des Schwellenwertes zeigte sich im Ramucirumab+BSC-Arm eine deutliche Verlängerung des OS gegenüber dem Placebo+BSC-Arm. Der Zusammenhang zwischen AFP-Serumspiegeln zu Baseline und dem Behandlungseffekt von Ramucirumab ist im Addendum zum Studienbericht der RCT REACH dargestellt (93). Dieses Ergebnis führte zur Initiierung der konfirmatorischen Studie REACH-2. Ziel der RCT REACH-2 war es, in einer Patientenpopulation, die zusätzlich zu den Eignungskriterien aus der RCT REACH einen AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml aufweisen musste, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Ramucirumab im Vergleich zu Placebo nachzuweisen.

Damit wäre die prospektive Bestätigung des hohen AFP-Spiegels (≥ 400 ng/ml) als prädiktiven Biomarker für die Wirksamkeit einer Therapie mit Ramucirumab verbunden. Die Etablierung eines prädiktiven Biomarkers wäre darüber hinaus ein Alleinstellungsmerkmal für Ramucirumab, da die anderen, beim HCC zugelassenen Therapien keine Individualisierung der Therapie anhand eines Biomarkers erlauben.

Insgesamt ergaben die Analysen zur Wirksamkeit, dass bei Patienten mit HCC und AFP ≥ 400 ng/ml zu Baseline unter Ramucirumab ein robuster und konsistenter Vorteil bezüglich OS auftritt.

Basierend auf dieser Rationale werden im Folgenden die pivotale Studie REACH-2 und die präspezifizierte Subgruppe der Patienten mit HCC und AFP ≥ 400 ng/ml zu Baseline der RCT REACH dargestellt.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **(Jahre)**	**Geschlecht** **w / m (%)**	**Ethnie** **Kaukasier / andere (%)**	**ECOG PS** **0 / 1 (%)**
RCT REACH					
Ramucirumab+BSC	283	64 (28 – 87)	16,6 /83,4	49,1 / 50,9 (davon Asiaten 46,3)	56,2 / 43,8
Placebo +BSC	282	62 (25 – 85)	14,2 / 85,8	48,6 / 51,4 (davon Asiaten 47,9)	54,3 / 45,7
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)					
Ramucirumab+BSC	119	62 (34 – 84)	22,7 / 77,3	42,0 / 58,0 (davon Asiaten 55,5)	50,4 / 49,6
Placebo +BSC	131	59 (25 - 83)	16,0 / 84,0	37,4 / 62,6 (davon Asiaten 59,5)	48,1 / 51,9
RCT REACH-2					
Ramucirumab+BSC	197	64 (30 – 88)	21,8 /78,2	30,5 / 69,5 (davon Asiaten 51,8)	57,4 / 42,6
Placebo +BSC	95	64 (26 – 85)	16,8 / 83,2	32,6 / 67,4 (davon Asiaten 47,4)	57,9 / 42,1

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; m: männlich; ml: Milliliter; N: Anzahl der Patienten; ng: Nanogramm; RCT: Randomized Controlled Trial; w: weiblich.

Anmerkungen: Nicht zutreffend.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische Charakteristika nach Behandlungsarm – RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

Merkmal (REACH AFP_{high} ITT-Population)	**Ramucirumab+BSC N = 119 n (%)**	**Placebo+BSC N = 131 n (%)**
Altersgruppen		
18 bis < 65 Jahre	70 (58,8)	84 (64,1)
≥ 65 Jahre	49 (41,2)	47 (35,9)
18 bis < 75 Jahre	105 (88,2)	115 (87,8)
≥ 75 Jahre	14 (11,8)	16 (12,2)
Median (Jahre)	62,0	59,0
Geschlecht		
Weiblich	27 (22,7)	21 (16,0)
Männlich	92 (77,3)	110 (84,0)
ECOG PS bei Baseline		
0	60 (50,4)	63 (48,1)
1	59 (49,6)	68 (51,9)
Ethnische Zugehörigkeit		
Asiatisch	66 (55,5)	78 (59,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,8)	0
Kaukasisch	50 (42,0)	49 (37,4)
Andere	2 (1,7)	4 (3,1)
Region		
Region 1	9 (7,6)	10 (7,6)
Region 2	44 (36,9)	48 (36,6)
Region 3	66 (55,5)	73 (55,7)

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: Region 1: Kanada, USA, Brasilien; Region 2: Europa (Belgien, Bulgarien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn), Australien, Neuseeland und Israel; Region 3: Hong Kong, Japan, Philippinen, Südkorea, Taiwan, Thailand. Aufgrund der Rundung auf eine Nachkommastelle addieren sich die Prozentangaben nicht immer auf 100,0%.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische Charakteristika nach Behandlungsarm – RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Merkmal (REACH-2 ITT-Population)	Ramucirumab+BSC N = 197 n (%)	Placebo+BSC N = 95 n (%)
Altersgruppen		
< 65 Jahre	102 (51,8)	49 (51,6)
≥ 65 Jahre	95 (48,2)	46 (48,4)
65 bis < 75 Jahre	58 (29,4)	35 (36,8)
≥ 75 Jahre	37 (18,8)	11 (11,6)
75 bis < 85 Jahre	35 (17,8)	10 (10,5)
≥ 85 Jahre	2 (1,0)	1 (1,1)
Median (Jahre)	64	64
Geschlecht		
Weiblich	43 (21,8)	16 (16,8)
Männlich	154 (78,2)	79 (83,2)
ECOG PS bei Baseline[a]		
0	113 (57,4)	55 (57,9)
1	84 (42,6)	40 (42,1)
Ethnische Zugehörigkeit		
Asiatisch	102 (51,8)	45 (47,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,5)	1 (1,1)
Kaukasisch	60 (30,5)	31 (32,6)
Mehrere Zugehörigkeiten	0	1 (1,1)
Fehlend[a]	34 (17,3)	17 (17,9)
Region[b, c]		
Region 1	101 (51,3)	50 (52,6)
Region 2	55 (27,9)	27 (28,4)
Region 3	41 (20,8)	18 (18,9)

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: [a]: Ethnie wurde bei Patienten in Frankreich nicht erhoben; [b]: Ethnische Zugehörigkeit musste außerhalb der Vereinigten Staaten nicht erhoben werden; Anweisungen im eCRF: "Wenn die Informationen nicht vom Studienteilnehmer angegeben wurden, bitte "nicht zutreffend "eintragen."; Region 1: Australien, Brasilien, Kanada, Europa (Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Italien, Polen, Spanien, Schweiz und Vereinigtes Königreich), Israel, USA; Region 2: Asiatische Länder (China, Hongkong, Korea und Taiwan); Region 3: Japan.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische Charakteristika nach Behandlungsarm – gepoolte REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Merkmal (Pooled AFP_{high} ITT-Population)	**Ramucirumab+BSC N = 316 n (%)**	**Placebo+BSC N = 226 n (%)**
Altersgruppen		
< 65 Jahre	172 (54,4)	133 (58,8)
≥ 65 Jahre	144 (45,6)	93 (41,2)
65 bis < 75 Jahre	93 (29,4)	66 (29,2)
≥ 75 Jahre bis < 85 Jahre	49 (15,5)	26 (11,5)
≥ 85 Jahre	2 (0,6)	1 (0,4)
Median (Jahre)	64,0	62,0
Geschlecht		
Weiblich	70 (22,2)	37 (16,4)
Männlich	246 (77,8)	189 (83,6)
ECOG PS bei Baseline[a]		
0	173 (54,7)	118 (52,2)
1	143 (45,3)	108 (47,8)
Ethnische Zugehörigkeit		
Asiatisch	168 (53,2)	123 (54,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (0,6)	1 (0,4)
Kaukasisch	110 (34,8)	80 (35,4)
Mehrere Zugehörigkeiten	0	1 (0,4)
Andere	2 (0,6)	4 (1,8)
Fehlend[a]	34 (10,8)	17 (7,5)
Region[b]		
Region 1	154 (48,7)	108 (47,8)
Region 2	101 (32,0)	78 (34,5)
Region 3	61 (19,3)	40 (17,7)

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention To Treat; N: Populationsgröße; n: Anzahl der Patienten; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: [a]: Ethnie wurde bei Patienten in Frankreich nicht erhoben. [b]: Redefinition der Regionen in RCT REACH für die gepoolte Analyse; Region 1: Amerika (Brasilien, Kanada und USA), Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Polen, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik und Vereinigtes Königreich), Australien und Israel; Region 2: Länder in Asien abgesehen von Japan (China, Hongkong, Korea und Taiwan); Region 3: ausschließlich Japan.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm – RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

Merkmal (REACH AFP_{high} ITT-Population)	**Ramucirumab+BSC** **N = 119** **n (%)**	**Placebo+BSC** **N = 131** **n (%)**
Dauer der Erkrankung (Monate)[x]		
n	75*	95*
MW (SA)	26,44 (27,78)	19,79 (18,32)
Median	17,20	13,10
Minimum - Maximum	0,2 - 149,3	0,1 - 74,2
Child-Pugh Score zu Baseline		
A - 5 Punkte	67 (56,3)	81 (61,8)
A - 6 Punkte	48 (40,3)	48 (36,6)
B - 7 Punkte	1 (0,8)	2 (1,5)
B - 8 Punkte	3 (2,5)	0
BCLC Score zu Baseline		
Stage B	11 (9,2)	9 (6,9)
Stage C	108 (90,8)	122 (93,1)
Ätiologie der Lebererkrankung[b]		
Hepatitis B	53 (44,5)	66 (50,4)
Hepatitis C	35 (29,4)	28 (21,4)
Signifikanter vorheriger Alkoholkonsum	23 (19,3)	22 (16,8)
Steatohepatitis (NASH, Fettleber)	7 (5,9)	7 (5,3)
Hämochromatose	1 (0,8)	1 (0,8)
Andere	5 (4,2)	2 (1,5)
Unbekannt	10 (8,4)	17 (13,0)
Zahl der Organe mit HCC Metastasen		
0	31 (26,1)	27 (20,6)
1	42 (35,3)	51 (38,9)
2	36 (30,3)	38 (29,0)
≥ 3	10 (8,4)	15 (11,5)
Makrovaskuläre Invasion		
Ja	43 (36,1)	44 (33,6)
Nein	76 (63,9)	87 (66,4)

Merkmal (REACH AFP_{high} ITT-Population)	Ramucirumab+BSC N = 119 n (%)	Placebo+BSC N = 131 n (%)
Extrahepatische Ausbreitung		
Ja	85 (71,4)	101 (77,1)
Nein	34 (28,6)	30 (22,9)
AFP zu Baseline (ng/ml)[c]		
Median (Q1; Q3)	5.293,0 (1.295,7; 29.100,0)	7.022,0 (1.322,1; 30.027,4)
Min – Max	410,8 - 853.200,0	429,0 - 628.390,0

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best Supportive Care; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ITT: Intention To Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; ml: Milliliter; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NASH: Nonalcoholic Steatohepatitis (nichtalkoholische Steatohepatitis); ng: Nanogramm; Q: Quartil; SA: Standardabweichung.

Anmerkungen: *Für einige Patienten fehlte das Datum der Diagnose; aus diesem Grund konnte die Krankheitsdauer nicht berechnet werden.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm – RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Merkmal (REACH-2 ITT-Population)	Ramucirumab+BSC N = 197 n (%)	Placebo+BSC N = 95 n (%)
Dauer der Erkrankung (Monate)		
n	195	94
MW (SA)	33,43 (40,92)	29,26 (31,54)
Median	20,14	17,64
Minimum - Maximum	2,27-259,68	1,12-160,10
Child-Pugh Score zu Baseline		
A - 5 Punkte	123 (62,4)	54 (56,8)
A - 6 Punkte	74 (37,6)	41 (43,2)
BCLC Score zu Baseline		
Stage B	34 (17,3)	20 (21,1)
Stage C	163 (82,7)	75 (78,9)

Merkmal (REACH-2 ITT-Population)	Ramucirumab+BSC N = 197 n (%)	Placebo+BSC N = 95 n (%)
Ätiologie der Lebererkrankung[b]		
Hepatitis B	71 (36,0)	36 (37,9)
Hepatitis C	48 (24,4)	28 (29,5)
Signifikanter vorheriger Alkoholkonsum	48 (24,4)	21 (22,1)
Steatohepatitis (NASH, Fettleber)	19 (9,6)	4 (4,2)
Hämochromatose	1 (0,5)	0
Primäre biliäre Zirrhose	2 (1,0)	2 (2,1)
Hepatitis A	0	1 (1,1)
Hepatitis, Non-A, Non-B, Non-C	2 (1,0)	1 (1,1)
Kryptogene Zirrhose	12 (6,1)	4 (4,2)
Andere	12 (6,1)	3 (3,2)
Zahl der Organe mit HCC Metastasen		
0	60 (30,5)	29 (30,5)
1	85 (43,1)	38 (40,0)
2	43 (21,8)	21 (22,1)
≥ 3	9 (4,6)	7 (7,4)
Makrovaskuläre Invasion vorhanden		
Ja	70 (35,5)	33 (34,7)
Nein	127 (64,5)	62 (65,3)
Extrahepatische Ausbreitung vorhanden		
Ja	141 (71,6)	70 (73,7)
Nein	56 (28,4)	25 (26,3)
AFP zu Baseline (ng/ml)[c]		
Median (Q1; Q3)	3.920,0 (1.175,0; 20.000,0)	2.741,0 (1.178,0; 11.681,0)
Min ‑ Max	408 - 230.500	419 - 473.163

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best Supportive Care; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ITT: Intention To Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; ml: Milliliter; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; ng: Nanogramm; NASH: Nonalcoholic Steatohepatitis (nichtalkoholische Steatohepatitis); Q: Quartil; SA: Standardabweichung.

Anmerkungen: Nicht zutreffend.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm – gepoolte REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Merkmal (Pooled AFP_{high} ITT-Population)	**Ramucirumab+BSC** **N = 316** **n (%)**	**Placebo+BSC** **N = 226** **n (%)**
Mediane Dauer der Erkrankung		
Monate [95%-KI]	18,4 (9,2; 37,4)	14,8 (7,7; 30,6)
Child-Pugh Klasse und Score zu Baseline[a]		
A - 5 Punkte	190 (60,1)	135 (59,7)
A - 6 Punkte	122 (38,6)	89 (39,4)
B - 7 Punkte	1 (0,3)	2 (0,9)
B - 8 Punkte	3 (0,9)	0
BCLC Score zu Baseline		
Stage B	45 (14,2)	29 (12,8)
Stage C	271 (85,8)	197 (87,2)
Ätiologie der Lebererkrankung		
Hepatitis B	124 (39,2)	102 (45,1)
Hepatitis C	83 (26,3)	56 (24,8)
Signifikanter vorheriger Alkoholkonsum	71 (22,5)	43 (19,0)
Steatohepatitis (NASH, Fettleber)	26 (8,2)	11 (4,9)
Hämochromatose	2 (0,6)	1 (0,4)
Andere	43 (13,6)	30 (13,3)
Zahl der Organe mit HCC Metastasen		
0 bis 2	297 (94,0)	204 (90,3)
≥ 3	19 (6,0)	22 (9,7)
Makrovaskuläre Invasion vorhanden[b]		
Ja	113 (35,8)	77 (34,1)
Nein	203 (64,2)	149 (65,9)
Extrahepatische Ausbreitung vorhanden		
Ja	226 (71,5)	171 (75,7)
Nein	90 (28,5)	55 (24,3)

Merkmal (Pooled AFP_{high} ITT-Population)	**Ramucirumab+BSC** **N = 316** **n (%)**	**Placebo+BSC** **N = 226** **n (%)**
AFP zu Baseline (ng/ml)[c]		
Median (Q1; Q3)	4.104,6 (1.203,0; 22.534,0)	4.047,5 (1.321,0; 21.538,0)
Min - Max	(408,0 – 853.200,0)	(419,0 - 628.390,0)

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best Supportive Care; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; max: Maximum; min: Minimum; ml: Milliliter; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NASH: Nonalcoholic Steatohepatitis (nichtalkoholische Steatohepatitis); ng: Nanogramm; Q: Quartil.

Anmerkungen: [a]: Die 6 nicht geeigneten Patienten mit Child-Pugh Klasse B wurden in die RCT REACH eingeschlossen. Sie wurden im IWRS fälschlicherweise als Child-Pugh Klasse A-identifiziert; [b]: Wie im Case Report Form berichtet; [c]: AFP wurde in lokalen Laboren bestimmt, mit Ausnahme eines Patienten in der RCT REACH-2, für den keine Ergebnisse zu Baseline aus einem lokalen Labor verfügbar waren, also wurden die Werte zentraler Labore verwendet.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Baseline-Charakteristika nach Behandlungsarm – RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

Merkmal (REACH AFP_{high} ITT-Population)	**Ramucirumab+BSC** **N = 119** **n (%)**	**Placebo+BSC** **N = 131** **n (%)**
Vorherige lokoregionäre Therapie für HCC		
Ja	89 (74,8)	90 (68,7)
TACE	68 (57,1)	66 (50,4)
Radiofrequenzablation	19 (16,0)	20 (15,3)
Vorherige Antikrebs-Therapie		
Chirurgischer Eingriff	51 (42,9)	61 (46,6)
Radiotherapie	17 (14,3)	22 (16,8)
Systemische Therapie	119 (100,0)	131 (100,0)
Grund für die Beendigung der Sorafenib-Therapie		
Progress	108 (90,8)	122 (93,1)
Intoleranz	11 (9,2)	9 (6,9)
Dauer der vorausgegangenen Sorafenib-Therapie		
< 5 Monate	81 (68,1)	81 (61,8)
≥ 5 Monate	38 (31,9)	50 (38,2)
Zeit seit der letzten Sorafenib-Therapie bis zur Randomisierung		
< 1 Monat	68 (57,1)	78 (59,5)
≥ 1 Monat	51 (42,9)	53 (40,5)

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; TACE: Transarterielle Chemoembolisation.

Anmerkungen: Nicht zutreffend.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation: Baseline-Charakteristika nach Behandlungsarm – RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Merkmal (REACH-2 ITT-Population)	Ramucirumab+BSC N = 197 n (%)	Placebo+BSC N = 95 n (%)
Vorherige lokoregionäre Therapie für HCC		
Ja	127 (64,5)	59 (62,1)
TACE	104 (52,8)	51 (53,7)
Radiofrequenzablation	35 (17,8)	19 (20,0)
Vorherige Antikrebs-Therapie		
Chirurgischer Eingriff	87 (44,2)	39 (41,1)
Radiotherapie	36 (18,3)	19 (20,0)
Systemische Therapie	197 (100,0)	95 (100,0)
Grund für die Beendigung der Sorafenib-Therapie		
Progress	166 (84,3)	76 (80,0)
Intoleranz	31 (15,7)	19 (20,0)
Dauer der vorausgegangenen Sorafenib-Therapie		
< 5 Monate	110 (55,8)	57 (60,0)
≥ 5 Monate	87 (44,2)	38 (40,0)
Zeit seit der letzten Sorafenib-Therapie bis zur Randomisierung		
< 1 Monat	102 (51,8)	54 (56,8)
≥ 1 Monat	95 (48,2)	41 (43,2)

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; TACE: Transarterielle Chemoembolisation.

Anmerkungen: Nicht zutreffend.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation: Baseline-Charakteristika nach Behandlungsarm – gepoolte REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Merkmal (Pooled AFP_{high} ITT-Population)	**Ramucirumab+BSC** **N = 316** **n (%)**	**Placebo+BSC** **N = 226** **n (%)**
Vorherige lokoregionäre Therapie für HCC		
Ja	216 (68,4)	149 (65,9)
TACE	172 (54,4)	117 (51,8)
Radiofrequenzablation	54 (17,1)	39 (17,3)
Vorherige Antikrebs-Therapie		
Chirurgischer Eingriff	138 (43,7)	100 (44,3)
Radiotherapie	53 (16,8)	41 (18,1)
Systemische Therapie	316 (100,0)	226 (100,0)
Grund für die Beendigung der Sorafenib-Therapie		
Progress	274 (86,7)	198 (87,6)
Intoleranz	42 (13,3)	28 (12,4)
Dauer der vorausgegangenen Sorafenib-Therapie		
< 5 Monate	191 (60,4)	138 (61,1)
≥ 5 Monate	125 (39,6)	88 (38,9)
Zeit seit der letzten Sorafenib-Therapie bis zur Randomisierung		
< 1 Monat	170 (53,8)	132 (58,4)
≥ 1 Monat	146 (46,2)	94 (41,6)

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; TACE: Transarterielle Chemoembolisation.
Anmerkungen: Nicht zutreffend.

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

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

Zusammenfassende Beschreibung der Studien

RCT REACH

Studiendesign

Bei der RCT REACH handelte es sich um eine multizentrische, internationale, randomisierte (1:1), doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie im Parallelgruppen-Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab bei Patienten (N = 565) mit fortgeschrittenem HCC, nach vorausgegangener Therapie mit Sorafenib, untersucht wurde. Intervention (Ramucirumab) und Kontrolle (Placebo) wurden durch BSC ergänzt.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war OS; sekundäre Endpunkte beinhalteten PFS, ORR, DCR, die Dauer bis zum Therapieversagen, die Symptomatik, das Sicherheitsprofil sowie die Pharmakokinetik und Immunogenität von Ramucirumab.

Population

Diagnose und wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien. Männliche und weibliche Patienten (≥ 18 Jahre) wurden aus einer Population von Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines HCC rekrutiert. Bei fehlender histologisch bestätigter Diagnose hatten die Patienten bei Eintritt in die Studie klinische, biochemische oder radiologische Befunde, die mit der Diagnose einer Leberzirrhose vereinbar waren und / oder hatten einen Herd von mindestens 2 cm mit charakteristischer Vaskularisierung in der triphasischen Computertomographie (CT) oder in der Magnetresonanztomographie (MRT) mit Gadolinium.

Geeignete Patienten hatten als einzige vorausgegangene systemische Behandlung des fortgeschrittenen HCC Sorafenib erhalten und hatten mindestens 14 Tage vor der Randomisierung die Behandlung mit Sorafenib abgesetzt. Die Patienten hatten während der Behandlung mit Sorafenib oder nach dem Absetzen von Sorafenib einen radiologisch dokumentierten Progress erlitten oder hatten die Behandlung mit Sorafenib wegen UE trotz Dosisreduktion beendet.

Zu Beginn der Studie wiesen fast alle Patienten einen Child-Pugh Score < 7 auf (Child-Pugh Stadium A) und befanden sich im BCLC Stadium C. Patienten im BCLC Stadium B waren geeignet, sofern ihre Erkrankung nicht für eine lokoregionäre Therapie in Frage kam oder nicht mehr auf eine lokoregionäre Therapie ansprach. Die Patienten hatten einen ECOG PS von 0 oder 1.

Patienten waren von der Studie ausgeschlossen, wenn sie aktuell oder in der Krankengeschichte hepatische Enzephalopathie oder klinisch bedeutsamen Aszites hatten, wenn sie ein kürzlich

aufgetretenes oder akutes hepatorenales Syndrom hatten oder eine Lebertransplantation erfolgt war. Patienten waren außerdem nicht geeignet, wenn sie sich im Zeitraum von 28 Tagen vor der Randomisierung einer hepatischen lokoregionären Therapie unterzogen hatten (einschließlich Bestrahlung, Operation, hepatische arterielle Embolisation, Chemoembolisation, Radiofrequenzablation, Kryoablation oder perkutane Ethanolinjektion). Gleichermaßen waren Patienten ausgeschlossen, die jegliche vorausgegangene, systemische, zielgerichtete Therapie mit VEGF-Inhibitoren oder VEGF-Rezeptor-Inhibitoren erhalten hatten. Die AFP_{high} Teilpopulation in der RCT REACH umfasste mit 250 Patienten 45% der Studienpopulation. Dies steht im Einklang mit der Literatur, derzufolge beim fortgeschrittenen HCC bis zu 50% der Patienten einen erhöhten AFP-Wert ≥ 400 ng/ml aufweisen. Die Überprüfung bekannter prognostischer Faktoren und Krankheitsmerkmale zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, sowohl in der Subpopulation mit einem AFP-Wert von ≥ 400 ng/ml als auch in der Subpopulation mit einem AFP-Wert unter 400 ng/ml bei Behandlungsbeginn.

Größe der REACH Studienpopulation. In der RCT REACH wurden insgesamt 283 Patienten in den Ramucirumab+BSC-Arm und 282 Patienten in den Placebo+BSC-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region (Region 1: Kanada, USA, Brasilien; Region 2: Europa, Australien, Neuseeland, Israel; Region 3: Hong Kong, Japan, Philippinen, Südkorea, Taiwan, Thailand) und Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere). Unter Berücksichtigung der AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml gab es 119 Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm und 131 Patienten im Placebo+BSC-Arm (REACH AFP_{high} ITT-Population; REACH AFP_{high} Safety-Population: 119 vs. 128 Patienten).

Demographische und krankheitsspezifische Merkmale der REACH AFP_{high} ITT-Population. Im Folgenden werden ausschließlich die demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale derjenigen Patienten der RCT REACH mit AFP ≥ 400 ng/ml beschrieben (REACH AFP_{high} ITT-Population, REACH AFP_{high} Safety-Population). Das mediane Alter für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm bzw. Placebo+BSC-Arm lag bei 62 bzw. 59 Jahren. Der Anteil der Frauen lag für Ramucirumab+BSC bzw. Placebo+BSC bei 22,7% bzw. 16,0%. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (50,4%) und etwas weniger als die Hälfte der Patienten im Placebo+BSC-Arm (48,1%) hatten bei Studieneinschluss einen ECOG PS von 0; entsprechend hatten 49,6% bzw. 51,9% der Patienten in den jeweiligen Behandlungsarmen einen ECOG PS von 1. Im Ramucirumab+BSC-Arm gab es 42,0% Kaukasier, im Placebo+BSC-Arm waren es 37,4% (Tabelle 4-11).

Die Mehrzahl der Patienten befand sich im Child-Pugh Stadium A, befand sich im BCLC Stadium C, hatte 0 bis 2 Metastasen, wies eine extrahepatische Ausbreitung und keine makrovaskuläre Invasion auf. Hepatitis C war die Ätiologie bei 29,4% der Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm und bei 21,4% der Patienten im Placebo+BSC-Arm (Tabelle 4-14). Die Mehrzahl der Patienten hatte vor Sorafenib eine vorausgegangene lokoregionäre Therapie erhalten (Tabelle 4-17).

Die demographischen und Krankheitscharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen der RCT REACH (AFP_{high}) weitestgehend vergleichbar. Die medianen AFP-Serumspiegel zu Baseline waren im Ramucirumab+BSC-Arm (5.293,0 ng/ml) niedriger als im Placebo+BSC-Arm (7.022,0 ng/ml). Möglicherweise hatten Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm daher eine etwas günstigeren Prognose als Patienten im Placebo+BSC-Arm (Tabelle 4-14).

Interventionen

Die Behandlung erfolgte in zweiwöchigen Zyklen intravenös über etwa 60 Minuten. Zusätzlich zu Ramucirumab bzw. dem entsprechenden Placebo erhielten die Patienten individuell BSC nach Ermessen des betreuenden Arztes (siehe nachfolgender Absatz). Die Studie ermöglicht damit einen Vergleich zu BSC, der vom G-BA festgelegten ZVT (1).

BSC. Gemäß Studienprotokoll war für Patienten beider Behandlungsarme jederzeit eine supportive Behandlung für krankheitsbedingte Symptome und für behandlungsbedingte Toxizitäten sowie eine palliative Therapie möglich, die sich nach den jeweiligem medizinischen Standard der BSC richten sollten. BSC umfasste Antidiarrhoika, Antiemetika, Analgetika, Appetitanreger, Wachstumsfaktoren und Bluttransfusionen; BSC war aber nicht auf solche Therapeutika beschränkt. Ausgenommen von der BSC waren VEGF-Inhibitoren / VEGF-Rezeptor-Inhibitoren oder sich in der Entwicklung befindliche Medikamente; derartige (zielgerichtete) Antikrebs-Therapien fallen auch nicht unter die Definition der BSC durch den G-BA. Die genannte Einschränkung der BSC innerhalb der Zulassungsstudie ist im Hinblick auf die interne Validität des Therapievergleichs zu rechtfertigen und für beide Therapiearme gleich. Insgesamt werden die eingesetzten therapeutischen Möglichkeiten als hinreichend umfangreich und an die Bedürfnisse des Patienten anpassbar angesehen, um den Anspruch an BSC zu erfüllen (d. h., die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität) [1]. Zum Zeitpunkt der Festlegung des Studiendesigns im Jahr 2015 gab es keine Therapie, die bei fortgeschrittenen HCC-Patienten nach Sorafenib einen Überlebensvorteil gegenüber Placebo+BSC gezeigt hatte. Placebo+BSC wurde daher auch von den gültigen Leitlinien als angemessene Vergleichstherapie unterstützt. Viele Studienteilnehmer waren auch nicht für eine Therapie mit einer der mittlerweile verfügbaren Therapieoptionen mit einem nachgewiesenen OS-Vorteil geeignet, worauf die geringe Anzahl von Patienten deutet, die nach Ende der Studienbehandlung eine solche Therapie erhielten. Daher ist davon auszugehen, dass Patienten durch die Gabe von Placebo+BSC angemessen versorgt wurden.

Dauer der Behandlung. Die Patienten wurden behandelt, bis ein Progress (PD), inakzeptable Toxizität oder Noncompliance auftraten, bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder bis andere Abbruchkriterien erfüllt waren (45); das kurzfristige Follow-up betrug 30 Tage.

Die mediane Behandlungsdauer der Patienten der RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) betrug im Ramucirumab+BSC-Arm 8,0 Wochen und im Placebo+BSC-Arm 6,1 Wochen (40).

RCT REACH-2

Wie oben beschrieben, erlangten Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml durch die Behandlung mit Ramucirumab+BSC im Vergleich zur Behandlung mit Placebo+BSC in der RCT REACH einen Vorteil bezüglich OS. Aus diesem Grund wurde eine zweite klinische Studie, die RCT REACH-2, in einer Population von Patienten mit HCC und erhöhten AFP-Serumspiegeln durchgeführt. Ziel der RCT REACH-2 war es, den deutlichen Überlebensvorteil in der Subgruppe der Patienten mit erhöhten AFP-Serumspiegeln ≥ 400 ng/ml in der RCT REACH prospektiv in einer Studie mit einem vergleichbaren Studiendesign zu bestätigen. Die Bestätigung des Überlebensvorteils mit Ramucirumab bei Patienten mit AFP-Serumspiegeln ≥ 400 ng/ml in der RCT REACH-2 zeigte die Robustheit des Überlebensvorteils bei diesen Patienten mit einer ungünstigen Prognose.

Aufgrund anderer, parallel laufender klinischer Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet (z. B. mit Checkpoint Inhibitoren) verlangsamte sich die Rekrutierung von Patienten in die RCT REACH-2. Aus diesem Grund gab es ein „Redesign" der Studie mit einer Reduktion der Patientenzahlen: So wurde die Interimsanalyse zur Wirksamkeit gestrichen, um eine Konsolidierung zu einer einzigen finalen Analyse zu OS zu erreichen. Dabei wurde für OS ein HR = 0,67 (anstelle von HR = 0,70) angenommen, was eine Reduktion der Studiengröße von 399 auf 279 Patienten ermöglichte, einhergehend mit einer Bewahrung von 80% Power. Obwohl das HR zur Reduktion der Studiengröße ermäßigt wurde, wurde das Redesign der Studie als geeignet angesehen, um einen mit den Ergebnissen der RCT REACH konsistenten und relevanten Behandlungseffekt zu beobachten (39).

Studiendesign

Bei der RCT REACH-2 handelte es sich um eine multizentrische, internationale, randomisierte (2:1), doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie im Parallelgruppen-Design zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab bei Patienten (N = 292) mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, AFP ≥ 400 ng/ml zu Baseline und Vortherapie mit Sorafenib. Intervention (Ramucirumab) und Kontrolle (Placebo) wurden durch BSC ergänzt.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war OS; sekundäre Endpunkte waren PFS, ORR, DCR, die Dauer bis zum Therapieversagen, das Sicherheitsprofil sowie die Pharmakokinetik und Immunogenität von Ramucirumab. Außerdem wurden die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) anhand des FHSI-8 Fragebogens und des ECOG PS Instruments sowie patientenberichtete Endpunkte zu krankheitsspezifischen Symptomen und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) analysiert.

Population

Diagnose und wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien. Männliche und weibliche Patienten (≥ 18 Jahre) wurden aus einer Population von Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines HCC rekrutiert. Bei Fehlen eines histologischen Befunds konnte die Diagnose HCC mittels klassischer bildgebender Verfahren gestellt werden, sofern gleichzeitig eine Leberzirrhose diagnostiziert wurde. Die Patienten hatten mindestens eine messbare Läsion

gemäß RECIST (Version 1.1) und waren zuvor nicht mit lokoregionärer Therapie behandelt worden. Patienten mit (einer) Läsion(en), die zuvor mit lokoregionärer Therapie behandelt worden war(en), waren geeignet, sofern die Läsion(en) einen dokumentierten Progress aufwies(en) und messbar war(en).

Geeignete Patienten hatten zuvor für mindestens 14 Tage Sorafenib als einzige systemische Therapie wegen des fortgeschrittenen HCC erhalten und hatten mindestens 14 Tage vor der Randomisierung die Behandlung mit Sorafenib abgesetzt. Die Patienten hatten während der Behandlung mit Sorafenib oder nach dessen Absetzen einen radiologisch dokumentierten Progress erlitten oder hatten die Behandlung mit Sorafenib wegen Unverträglichkeit trotz angemessenen medizinischen Managements und supportiver Behandlung abgesetzt.

Die Patienten befanden sich im Child-Pugh Stadium A (Child-Pugh Score < 7) und mehrheitlich im BCLC Stadium C. Patienten im BCLC Stadium B waren geeignet, sofern ihre Erkrankung nicht für eine lokoregionäre Therapie in Frage kam oder nicht mehr auf eine lokoregionäre Therapie ansprach. Die Patienten hatten einen ECOG PS von 0 oder 1 und eine ausreichende Organfunktion. Überdies wiesen die Patienten zu Baseline einen AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml auf, der durch ein lokales Labor bestimmt worden war.

Die folgenden Merkmale waren Ausschlusskriterien: Enzephalopathie (akut oder in der Krankengeschichte) oder klinisch bedeutsamer Aszites; kürzlich aufgetretenes oder akutes hepatorenales Syndrom; vorausgegangene Lebertransplantation; lokoregionäre Therapie der Leber im Anschluss an die Behandlung mit Sorafenib. Gleichermaßen waren Patienten ausgeschlossen, die jegliche vorausgegangene, systemische, zielgerichtete Therapie mit VEGF-Inhibitoren oder VEGF-Rezeptor-Inhibitoren erhalten hatten.

Demographische und krankheitsspezifische Merkmale der REACH-2 ITT-Population. Die demographischen und die krankheitsspezifischen Merkmale der Patienten zu Baseline entsprachen denjenigen, die man in einer Studienpopulation in der Zweitlinie mit AFP ≥ 400 ng/ml erwarten würde. Die Merkmale waren zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar (Tabelle 4-12)

Das mediane Alter der Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm und im Placebo+BSC-Arm betrug 64 Jahre. Der Anteil der Frauen lag für Ramucirumab+BSC bzw. Placebo+BSC bei 21,8% bzw. 16,8%. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten bei Studieneinschluss einen ECOG PS von 0 (Ramucirumab+BSC 57,4%; Placebo+BSC 57,9%); entsprechend wiesen 42,6% (Ramucirumab+BSC) bzw. 42,1% (Placebo+BSC) der Patienten einen ECOG PS von 1 auf. Etwa ein Drittel der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen waren Kaukasier (30,5% bzw. 32,6%) (Tabelle 4-12).

Die Mehrzahl der Patienten hatte einen Child-Pugh Score von 5 Punkten, befand sich im BCLC Stadium C, wies eine extrahepatische Ausbreitung und keine makrovaskuläre Invasion auf; der überwiegende Anteil der Patienten hatten 0 bis 2 Metastasen. Hepatitis C war die Ätiologie bei 24,4% der Patienten im Ramucirumab+BSC und bei 29,5% der Patienten im Placebo+BSC-

Arm (Tabelle 4-15). Die Mehrzahl der Patienten hatte vor Sorafenib eine vorausgegangene lokoregionäre Therapie erhalten (Tabelle 4-18).

Die medianen AFP-Serumspiegel zu Baseline waren im Ramucirumab+BSC-Arm höher (3.920,0 ng/ml) als im Placebo+BSC-Arm (2.741,0 ng/ml). In Umkehrung der Situation in der AFP_{high} Population der RCT REACH hatten in der RCT REACH-2 Patienten im Placebo+BSC-Arm möglicherweise eine etwas günstigere Prognose als Patienten im Placebo+BSC-Arm (Tabelle 4-12).

Größe der REACH-2 Studienpopulation. In der RCT REACH-2 wurden 197 Patienten in den Ramucirumab+BSC-Arm und 95 Patienten in den Placebo+BSC-Arm randomisiert (identisch für die REACH-2 ITT-Population und die REACH-2 Safety-Population). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region (Region 1: Australien, Brasilien, Europa, Israel, Kanada, USA; Region 2: China, Hong Kong, Korea, Taiwan; Region 3: Japan), makrovakulärer Invasion (ja vs. nein) und ECOG PS (0 vs. 1).

Interventionen

Die Behandlung erfolgte in zweiwöchigen Zyklen intravenös über etwa 60 Minuten. Zusätzlich zu Ramucirumab bzw. dem entsprechenden Placebo wurden die Patienten individuell mit BSC nach Ermessen des betreuenden Arztes behandelt. Die Studie ermöglicht damit einen Vergleich zu BSC, der vom G-BA vorgegebenen ZVT (1).

BSC. Zur BSC im Kontext der RCT REACH-2 gelten die gleichen Erwägungen wie für die RCT REACH. Insgesamt werden die eingesetzten therapeutischen Möglichkeiten als hinreichend umfangreich und an die Bedürfnisse des Patienten anpassbar angesehen, um den Anspruch an BSC zu erfüllen.

Dauer der Behandlung. Die Patienten wurden behandelt, bis ein Progress (PD), inakzeptable Toxizität oder Noncompliance auftraten, bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder bis andere Abbruchkriterien erfüllt waren; das kurzfristige Follow-up betrug 30 Tage.

Die mediane Behandlungsdauer der Patienten der RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) betrug im Ramucirumab+BSC-Arm 12 Wochen und im Placebo+BSC-Arm 8 Wochen (40).

Zusammenfassende Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Wie Tabelle 4-8 zu entnehmen ist, waren die RCT REACH und die RCT REACH-2 sich in Bezug auf Studiendesign, Intervention (siehe auch Tabelle 4-9) und Endpunkte sehr ähnlich. In den folgenden Abschnitten werden die Bezeichnungen RCT REACH und RCT REACH-2 verwendet, wenn die (Zahlen und Ergebnisse der) Studie(n) als solche betrachtet wird (werden); die Bezeichnung RCT REACH (AFP_{high}) wird verwendet, wenn nur die Patienten der RCT REACH mit AFP $\geq$ 400 ng/ml betrachtet werden.

Unterschiede im **Studiendesign** lagen im Randomisierungsverhältnis (RCT REACH: 1:1; RCT REACH-2: 2:1), in der Größe der Studien (RCT REACH: N = 565; RCT REACH-2: N = 292) sowie in der Zahl der beteiligten Studienzentren (RCT REACH: 154; RCT REACH-2: 92) / Länder (RCT REACH: 27; RCT REACH-2: 20). In diesem Kontext sei erneut darauf hingewiesen, dass sich die Stratifikationsfaktoren zwischen den Studien unterschieden (RCT REACH: Geographische Region und Ätiologie; RCT REACH-2: Geographische Region, makrovaskuläre Invasion, ECOG PS) und dass es in der RCT REACH mehr (explorative) Subgruppen gab (Anhang 4-E). Die **Interventionen** waren in beiden Studien identisch, ebenso die **Endpunkte**.

Der wesentliche Unterschied zwischen den Studien bestand darin, dass in der RCT REACH-2 die Höhe des AFP-Serumspiegels (≥ 400 ng/ml) als zentrales Charakteristikum der Patientenpopulation (Einschlusskriterien) festgelegt wurde; in der RCT REACH wurden die Patienten unabhängig von der Höhe des AFP-Serumspiegels eingeschlossen, allerdings waren im Hinblick auf die Höhe des AFP-Serumspiegel Subgruppen präspezifiziert (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml).

Ansonsten waren die **Studienpopulationen** der REACH-Studien (AFP_{high}) bezüglich der demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale zu Baseline vergleichbar (Tabelle 4-10).

In der Gesamtschau lässt sich feststellen, dass sich die RCT REACH und die RCT REACH-2 in Bezug auf Studiendesign, Intervention und Endpunkte sehr ähnlich waren. Auch die Studienpopulationen waren weitestgehend vergleichbar. Allerdings ist anzumerken, dass sowohl in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) als auch in der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) Imbalancen zwischen dem Ramucirumab+BSC-Arm und dem Placebo+BSC-Arm bezüglich der medianen AFP-Werte zu Baseline auftraten. In der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) lagen die medianen AFP-Serumspiegel zu Baseline im Ramucirumab+BSC-Arm niedriger als im Placebo+BSC-Arm (Tabelle 4-14). Im Gegensatz zur RCT REACH waren die medianen AFP-Serumspiegel zu Baseline in der RCT REACH-2 im Ramucirumab+BSC-Arm höher als im Placebo+BSC-Arm (Tabelle 4-15). Das Risiko einer Verzerrung aufgrund der gegenläufigen prognostischen Begünstigung des Ramucirumab+BSC-Arms in der RCT REACH bzw. des Placebo+BSC-Arms in der RCT REACH-2 wurde durch eine Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten reduziert. Des Weiteren wurde für beide Studien eine Adjustierung bezüglich der AFP-Werte zu Baseline durchgeführt, die die prognostische Bedeutung von AFP in dieser Patientenpopulation untermauerte.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation umfasst - wie die Zielpopulation laut Fachinformation - erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Das **mittlere Erkrankungsalter** von Patienten mit HCC betrug in Deutschland im Jahr 2014 bei Männern 71 Jahre und bei Frauen 75 Jahre (94); damit sind die Patienten in den REACH-Studien (medianes Alter in der RCT REACH (AFP_{high}) circa 61 Jahre und in der RCT REACH-2 64 Jahre) deutlich jünger als Patienten im deutschen Versorgungskontext.

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate für Leberkrebs lag in Deutschland im Jahr 2014 für Männer bei 10,4% und für Frauen bei 3,6% (94), was überschlagsweise einem **Geschlecht**er-Verhältnis von 3:1 entspricht. Das Geschlechterverhältnis in den REACH-Studien (AFP_{high}) betrug knapp 4:1.

Der hohe Anteil der **Asiaten** in den REACH-Studien (etwa die Hälfte in der RCT REACH (AFP_{high}) und in der RCT REACH-2) entspricht nicht der deutschen Versorgungsrealität. Die REACH-Studien spiegeln damit die sehr ungleiche globale Verteilung der Patientenzahlen wider. Aufgrund der geringen Inzidenzen in Deutschland und anderen westlichen Ländern wären RCT ohne Beteiligung asiatischer Länder mit hohen HCC-Inzidenzen nur schwer durchführbar. Dies ist aus medizinischer Sicht zu vertreten, da es keine Hinweise darauf gibt, dass die geographische oder ethnische Herkunft der Patienten eine prädiktive Bedeutung hat. Diese Annahme liegt der Konzeption der relevanten Studien im Therapiegebiet, inklusive der Zulassungsstudien SHARP, REFLECT, RESORCE und CELESTIAL zugrunde, die jeweils einen erheblichen Anteil asiatischer Patienten aufwiesen.

Die Ähnlichkeiten zwischen den verschiedenen im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführten Studien im Hinblick auf die demographischen Charakteristika (und wie im Folgenden gezeigt wird, auch bezüglich der krankheitsspezifischen Charakteristika) sind darauf zurückzuführen, dass die erfolgreiche RCT SHARP mit Sorafenib (95) den Rahmen für ein geeignetes Studiendesign vorgab, welches auch in nachfolgenden klinischen Studien implementiert wurde (96).

Die Studienpopulation der REACH-Studien wies - im Einklang mit den Empfehlungen internationaler Experten bezüglich der Auswahl geeigneter Patienten für klinische Studien in der vorliegenden Indikation - folgende **krankheitsspezifische Merkmale zu Baseline** auf:

- Die Patienten sollten sich im Child-Pugh Stadium A mit gut erhaltener Leberfunktion befinden: Hierdurch soll der Anteil der Todesfälle begrenzt werden, die auf Leberversagen und nicht auf die fortschreitende Tumorerkrankung zurückzuführen ist (9, 59, 96).
- Eine Selektionierung von Patienten aufgrund ihres BCLC Stadiums (A – C) stellte eine Stadien-gerechte Therapie sicher (59, 96): In den vorliegenden Studien wurden Patienten mit BCLC Stadium C *oder* BCLC Stadium B, sofern sie refraktär oder nicht für eine lokoregionäre Therapie geeignet waren, ausgewählt.
- Auch wird von internationalen Experten eine „Anreicherung" („enrichment") von Patienten auf der Basis von Biomarkern empfohlen (59, 96). Diese Strategie wurde mit der prospektiven Konfirmierung des Biomarkers AFP ≥ 400 ng/ml erstmals erfolgreich beim HCC umgesetzt.

In die REACH-Studien (und in andere Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet) wurden im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext also Patienten mit einer erhaltenen Leberfunktion, einem guten Allgemeinzustand und einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung eingeschlossen, nämlich solche

- mit ECOG PS 0 – 1
- mit Child-Pugh Score < 7 und
- Patienten mit BCLC Stadium C *oder* BCLC Stadium B, die für lokoregionäre Therapie nicht geeignet oder refraktär sind.

Aus dieser Gruppe der Patienten mit einer guten Leberfunktion wurden Patienten auswählt, die eine erhöhte AFP-Serumkonzentration zu Baseline hatten, also Patienten die aufgrund ihres fortgeschrittenen Tumorgeschehens eine ungünstige Prognose hatten.

Die jüngeren Phase 3 Studien RESORCE (Regorafenib) (34), CELESTIAL (97) (Cabozantinib) und REFLECT (36) (Lenvatinib) schlossen Patienten mit vergleichbarer Krankheitsschwere ein, wie die folgende Tabelle im Detail zeigt (Tabelle 4-20 enthält die Daten für Sorafenib, Lenvatinib und Cabozantinib, da Regorafenib in Deutschland nicht verfügbar ist):

Tabelle 4-20: Wesentliche krankheitsspezifische Merkmale der Studienpopulationen zu Baseline aus anderen klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet

Parameter	**Sorafenib (95)**		**Lenvatinib (36)**		**Cabozantinib (97)**	
	Verum (N = 299) %	**Placebo (N = 303) %**	**Verum (N = 478) %**	**Sorafenib (N = 476) %**	**Verum (N = 470) %**	**Placebo (N = 237) %**
Alter (Median in Jahren)	65	66	63	62	64	64
Geschlechter						
Frauen	13	13	15	16	19	15
Männer	87	87	85	84	81	85
Rassen						
Kaukasier	Keine Angaben	Keine Angaben	28	30	Keine Angaben	Keine Angaben
Asiaten	Keine Angaben	Keine Angaben	70	68	Keine Angaben	Keine Angaben
Andere	Keine Angaben	Keine Angaben	2	2	Keine Angaben	Keine Angaben
ECOG PS						
0	54	54	64	63	52%	55%
1	38	39	36	37	48%	45%
2	8	7	0	0	0%	0%
BCLC Stadium						
A	0	0	0	0	Keine Angaben	Keine Angaben
B	18	17	22	19	Keine Angaben	Keine Angaben
C	82	83	78	81	Keine Angaben	Keine Angaben
Child-Pugh Stadium						
A	95	98	99	99	Alle Patienten im Child-Pugh Stadium A	Alle Patienten im Child-Pugh Stadium A
B	5	2	1	1	Keine Angaben	Keine Angaben

Abkürzungen: BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl der randomisierten Patienten.

Auch die Patienten mit HCC in der nicht-interventionellen, prospektiven, multizentrischen Studie INSIGHT, die zwischen 2008 und 2014 in Österreich und Deutschland zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Sorafenib unter „real life“ Bedingungen durchgeführt

wurde, wiesen tendenziell ein weniger fortgeschrittenes Krankheitsstadium auf als Patienten im deutschen Versorgungskontext. In dieser Studie befanden sich von den Patienten, die Sorafenib erhielten, 56,6% im Child-Pugh Stadium A und 23,3% im Child-Pugh Stadium B; 24,8% der Patienten wiesen das BCLC Stadium B und 50,1% das BCLC Stadium C auf. In dieser Beobachtungsstudie hingen das mediane OS und die Zeit bis zur radiologischen Progression (basierend auf den RECIST-Kriterien)

- vom BCLC Stadium zu Baseline,
- von der Leberfunktion gemäß Child-Pugh
- und vom Performance Status des Patienten,

nicht aber vom Alter ab (98). Die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten unter „real life“ Bedingungen im deutschsprachigen Raum zeigen, dass tendenziell Patienten mit einer geringeren Krankheitsschwere in Studien eingeschlossen werden.

In die REACH-Studien wurden Patienten eingeschlossen, die ein fortgeschrittenes HCC hatten bei gleichzeitig erhaltener Leberfunktion. Diese Patientenpopulation bildet die Versorgungsrealität in Deutschland ab. Die Patienten waren zwar jünger als für Patienten mit HCC in Deutschland berichtet. Die Ergebnisse der INSIGHT-Studie (98) (99) lassen vermuten, dass das geringere Alter angesichts der ungünstigen Prognose der Patienten keinen relevanten Einfluss auf OS hat.

Es gibt auch keinen Hinweis darauf, dass die gezeigte Wirksamkeit von Ramucirumab bei Patienten mit guter Leberfunktion nicht auf Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion zu übertragen wäre. Aus methodischen Gründen werden Patienten mit Child-Pugh Stadium B in der Regel nicht in klinische Studien eingeschlossen, da die Prognose dieser Patienten stärker vom Verlauf der zugrundeliegenden Lebererkrankung und weniger vom Tumorgeschehen bestimmt wird. Als Beleg dafür wurden die relevanten Studien im Therapiegebiet zitiert: Alle jüngeren Studien unterstreichen die zentrale Bedeutung einer gut erhaltenen Leberfunktion und einer begrenzten Tumorlast für den Erfolg einer systemischen Behandlung (100).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
REACH	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
REACH-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

RCT REACH

Die RCT REACH war eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppen-Design. Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt erzeugt. Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte mit Hilfe eines IVRS bzw. eines IWRS. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach geographischer Region (Region 1 (Kanada, USA, Brasilien) vs. Region 2 (Europa, Australien, Neuseeland und Israel) vs. Region 3 (Hong Kong, Japan, Philippinen, Südkorea, Taiwan, Thailand)) und Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere Ätiologien). In der vorliegenden Nutzenbewertung ist eine Teilpopulation der RCT REACH (Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml) relevant. Ramucirumab wurde alle zwei Wochen intravenös über etwa 60 Minuten verabreicht. Es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet, wodurch sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet waren. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (8, 38, 78, 101). Daher wird das Verzerrungspotenzial für die RCT REACH als „niedrig“ bewertet.

RCT REACH-2

Die RCT REACH-2 war eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppen-Design. Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt erzeugt. Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte mit Hilfe eines IWRS. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Ramucirumab:Placebo) stratifiziert nach geographischer Region (Region 1 (Australien, Brasilien, Europa, Israel, Kanada, USA) vs. Region 2 (China, Hong Kong, Korea, Taiwan) vs. Region 3 (Japan)), nach ECOG PS (0 vs. 1) und makrovaskulärer Invasion (ja vs. nein). Ramucirumab wurde alle zwei Wochen intravenös über etwa 60 Minuten verabreicht. Es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet, wodurch sowohl die Patienten als auch die

behandelnden Personen verblindet waren. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte (7, 39, 84, 102). Daher wird das Verzerrungspotenzial für die RCT REACH-2 als „niedrig" bewertet.

Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials befinden sich in Anhang 4-F.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität** (OS)	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**Morbidität - Symptomatik** (radiologisch: PFS, Tumoran-sprechen; patientenberichtet: Erhoben mittels FHSI-8)	**Gesundheitszu-stand** (erhoben mittels EQ-5D VAS)	**Endpunkte zur Sicherheit** (UE; SUE; UE CTCAE-Grad ≥ 3; UE, das zum Therapieab-bruch führte)
REACH	ja	nein	ja	ja	ja
REACH-2	ja	nein	ja	ja	ja

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index-8; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes Endpunkts in einem separaten Abschnitt beschrieben und bewertet. Alle hier präsentierten Daten sind den Studienberichten (38, 39, 93) oder den Zusatzdokumenten mit weiteren Analysen (40, 93, 103) entnommen.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben - RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts OS

Studie	Operationalisierung
REACH	OS wurde in der Studie als primärer Endpunkt erhoben. Dabei wurde die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Sterbedatum des Patienten, unabhängig von der Todesursache, betrachtet. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert (an oder vor dem Auswertungszeitpunkt), an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war. Zu den Erhebungszeitpunkten siehe Tabelle 4-3 und Anhang 4-G. Statistisches Modell: Für die Analyse von OS wurde die Kaplan-Meier-Methodik verwendet. Für den Gruppenvergleich der Einzelstudien (primäre Analyse von OS) wurde ein stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet, jeweils stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus einem stratifizierten Cox-Modell (Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung) verwendet. Imputation: Aufgrund des Einsatzes von Ereigniszeitanalysen wurden fehlende Daten nicht imputiert. Population: Die Analyse erfolgte für die Patienten der RCT REACH mit AFP $\geq$ 400 ng/ml für den Datenschnitt am 18.03.2014 (REACH AFP_{high} ITT-Population). Sensitivitätsanalysen: Zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4. Für weitere Details zur Methodik siehe Abschnitt 4.2.
REACH-2	Siehe REACH. Unterschiede: Die Analyse von OS basierte auf der REACH-2 ITT-Population für den Datenschnitt am 15.03.2018.
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: $\geq$ 400 ng/ml; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; ng: Nanogramm; OS: Overall Survival; RCT: Randomized Controlled Trial.	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips[1]	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RCT REACH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT REACH-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; RCT: Randomized Controlled Trial.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

RCT REACH

Das Verzerrungspotenzial der RCT REACH auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunkts OS erfolgte unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung der Gesamtmortalität erfolgte für die REACH AFP_{high} ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (8, 38, 78, 101). Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als „niedrig“ eingestuft.

RCT REACH-2

Das Verzerrungspotenzial der RCT REACH-2 auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunkts OS erfolgte unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (7, 39, 84, 102). Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als „niedrig“ eingestuft.

Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der REACH-Studien befinden sich in Anhang 4-F.

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

RCT REACH (AFP_{high})

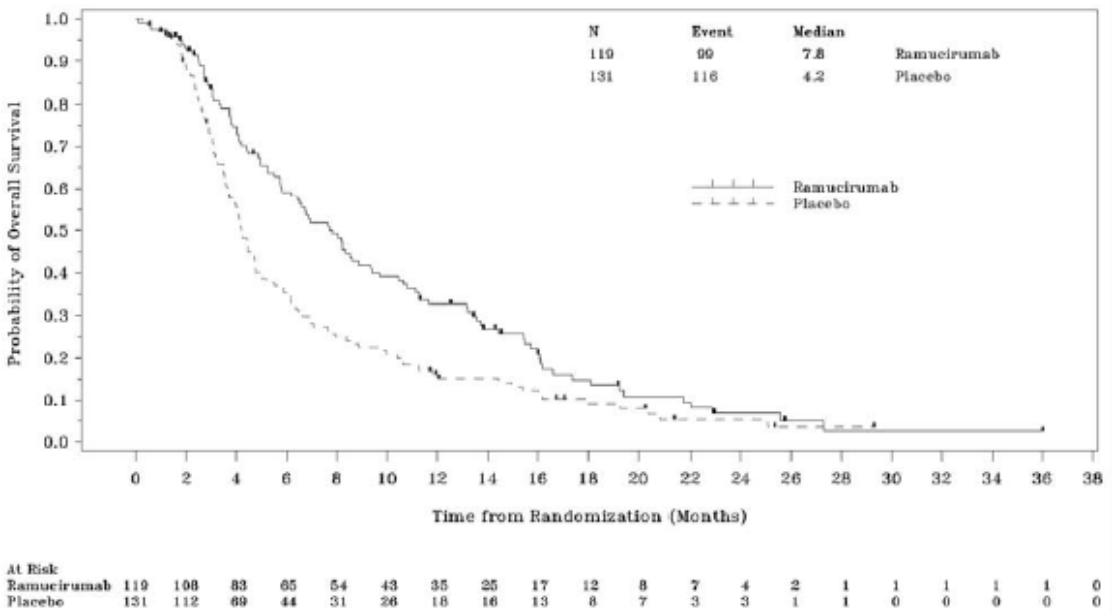
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median (Monate) [95%-KI][a]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median (Monate) [95%-KI][a]	Ramucirumab BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert[c]
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)					
Mortalität					
OS	99 / 119 83,2	7,8 [5,8; 9,3]	116 / 131 88,5	4,2 [3,7; 4,8]	0,674 [0,508; 0,895] 0,0059

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; OS: Overall Survival; RCT: Randomized Controlled Trial; REM: Random Effects Model; vs.: versus.
Anmerkungen: Cut-off Datum: 18.03.2014. [a]: Mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
[b]: Das Hazard Ratio und das 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt. [c]: Auf Faktorebene wurde der p-Wert aus dem Wald-Test der Interaktion von Behandlung und Subgruppe unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt; auf Ebene der Subgruppe wurde der zweiseitige p-Wert unter Verwendung des stratifizierten Log-Rang-Tests geschätzt.

Die Ereigniszeitanalyse zu OS in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) ergibt ein stratifiziertes HR = 0,674 (95%-KI [0,508; 0,895]). Der Behandlungseffekt zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC ist statistisch signifikant (p = 0,0059). Das entspricht einer Verringerung des Risikos, zu versterben, für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm um 32,6%. Der Unterschied im medianen OS zwischen Ramucirumab+BSC (7,8 Monate; 95%-KI [5,8, 9,3]) und Placebo+BSC (4,2 Monate; 95%-KI [0,508, 0,895] beträgt 3,6 Monate (38).

Der Wirksamkeitsunterschied zwischen Ramucirumab+BSC und Placebo+BSC bezüglich des Endpunkts OS zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven zugunsten von Ramucirumab+BSC durch eine deutliche und frühe Trennung beider Kurvenverläufe, die über die Zeit erhalten bleibt (Abbildung 4-2).



Abkürzungen: N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.
Anmerkungen: Nicht zutreffend.

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

Die präspezifizierten Sensitivitätsanalysen für die RCT REACH sind in Abschnitt 4.2.5.4 aufgeführt. In Bezug auf die Teilpopulation mit $AFP \geq 400$ ng/ml sind jedoch die aussagekräftigsten Sensitivitätsanalysen die *post hoc* Analysen, die spezifisch einige zentrale Aspekte adressieren (z. B. Imbalancen der AFP-Serumspiegel zu Baseline, Auswirkungen der Folgetherapie).

RCT REACH-2

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC (N = 197)**	**Placebo+BSC (N = 95)**	**Unterschied zwischen den Behandlungsarmen**
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)			
Mortalität			
OS			
Anzahl der Todesfälle, n (%)	147 (74,6)	74 (77,9)	
Zahl der zensierten Patienten, n (%)	50 (25,4)	21 (22,1)	
Medianes Überleben (Monate) [95%-KI]	8,51 [7,00; 10,58]	7,29 [5,42; 9,07]	1,22
Log-Rank p-Wert (zweiseitig)			
Stratifiziert[a]	0,0199		
Unstratifiziert	0,0408		
Hazard Ratio [95%-KI]			
Stratifiziert[a]	0,710 [0,531; 0,949]		
Unstratifiziert	0,744 [0,561; 0,988]		
Überlebensrate, % [95%-KI][b]			
3 Monate	88,2 [82,8; 92,0]	84,7 [75,6; 90,7]	3,5 [−5,1; 12,2]
6 Monate	62,1 [54,9; 68,5]	56,5 [45,6; 66,0]	5,6 [−6,8; 17,9]
12 Monate	36,8 [29,8; 43,8]	30,3 [20,8; 40,3]	6,5 [−5,6; 18,6]
18 Monate	24,5 [18,0; 31,6]	11,3 [4,6; 21,5]	13,2 [2,2; 24,2]
21 Monate	17,1 [11,1; 24,3]	4,2 [0,5; 15,6]	12,9 [3,1; 22,7]
24 Monate	10,2 [4,6; 18,3]	0	10,2 [- ; -]

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; OS: Overall Survival; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: Mediane und Überlebensraten wurden zusammen mit ihren 95%-KI mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das Hazard Ratio und das 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des Cox-Modells geschätzt.

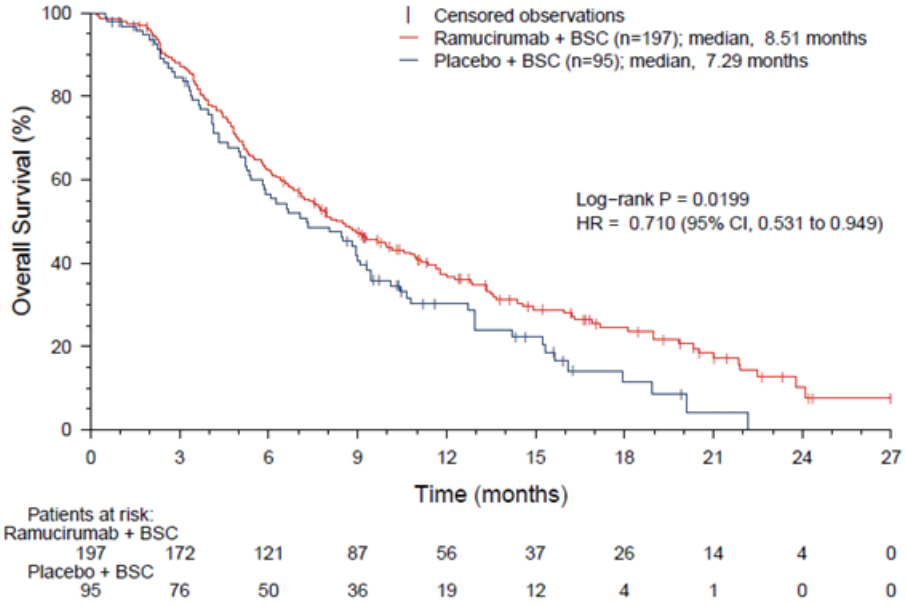
Cut-off Datum: RCT REACH-2: 15.03.2018.

[a]: Primäre Analyse, stratifiziert nach den Randomisierungsstrata (geographische Region, makrovaskuläre Invasion, ECOG PS zu Baseline).

[b]: 95%-KI für die Überlebensraten wurden mithilfe der Normalapproximation berechnet.

Die Ereigniszeitanalyse zu OS in der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) ergibt ein stratifiziertes HR = 0,710 (95%-KI [0,531; 0,949]). Der Behandlungsunterschied zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC ist statistisch signifikant (p = 0,0199). Das entspricht einer Verringerung des Risikos, zu versterben, für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm um 29,0% (Tabelle 4-26, Tabelle 4-27, Abbildung 4-3). OS ist für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (8,5Monate; 95%-KI [7,00; 10,58]) im Median um 1,2 Monate verlängert im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (7,3 Monate; 95%-KI [5,42; 9,07]). Die Überlebensrate nach 12 Monaten beträgt gemäß Kaplan-Meier-Schätzung 36,8% im Ramucirumab+BSC-Arm und 30,3% im Placebo+BSC-Arm (Tabelle 4-26) (39).

Der Wirksamkeitsunterschied zwischen Ramucirumab+BSC und Placebo+BSC bezüglich des Endpunkts OS zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven zugunsten von Ramucirumab+BSC durch eine Trennung beider Kurvenverläufe (Abbildung 4-3).



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; OS: Overall Survival.

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt OS (Sensitivitätsanalysen) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Ramucirumab+BSC** **Median (Monate)** **[95%-KI]**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Placebo+BSC** **Median (Monate)** **[95%-KI]**	**Ramucirumab BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI]** **p-Wert**
RCT REACH-2					
Mortalität					
OS					
Primäre Analyse (stratifiziert)	147 / 197 74,6	8,5 [7,0; 10,6]	74 / 95 77,9	7,3 [5,4; 9,1]	0,710 [0,531; 0,949] 0,0199
Per-Protokoll (stratifiziert)	145 / 195 74,4	8,6 [7,0; 10,8]	73 / 94 77,7	7,3 [5,4; 9,0]	0,700 [0,522; 0,939] 0,0164
Unstratifiziert	147 / 197 74,6	8,5 [7,0; 10,6]	74 / 95 77,9	7,3 [5,4; 9,1]	0,744 [0,561; 0,988] 0,0408
CRF stratifiziert	147 / 197 74,6	8,5 [7,0; 10,6]	74 / 95 77,9	7,3 [5,4; 9,1]	0,716 [0,535; 0,958] 0,0236
Nach AFP ≥ 400 ng/ml zu Baseline, basierend auf den Ergebnissen des zentralen Labors (stratifiziert)	146 / 195 74,9	8,5 [7,0; 10,6]	72 / 93 77,4	7,3 [5,4; 9,1]	0,705 [0,526; 0,946] 0,0187
Zensierung bei neuer Krebstherapie (stratifiziert)	113 / 197 57,4	8,1 [6,7; 10,0]	57 / 95 60,0	6,6 [5,2; 8,5]	0,647 [0,462; 0,907] 0,0109

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; ng: Nanogramm; OS: Overall Survival; PP: Per Protocol; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: Nicht zutreffend.

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Ramucirumab+BSC im OS gegenüber Placebo+BSC; mit HR zwischen 0,647 und 0,744 sind die Ergebnisse als robust anzusehen (Tabelle 4-27).

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

IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (AFP_{high})

Die pivotale Studie REACH-2 wurde basierend auf den Erkenntnissen aus der RCT REACH geplant; deshalb ist das Studiendesign der beiden Studien fast identisch (Abschnitt 4.3.1.2). Der Hauptunterschied besteht in der Einschränkung der Patientenpopulation in der RCT REACH-2 auf Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml als Einschlusskriterium.

Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Meta-Analyse sind für den Endpunkt OS erfüllt:

- Die RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) und die RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) entsprechen einander in Bezug auf das Studiendesign, die Patientenpopulation und das Behandlungsregime (Abschnitt 4.2.5.1).
- Die Operationalisierung des Endpunkts OS war in beiden Studien identisch (Abschnitt 4.3.1.3.1.1).
- Die Heterogenitätstests waren nicht signifikant, von daher liegt Homogenität (der Behandlungseffekte) vor.

Die REACH-Studien sind deshalb für eine Meta-Analyse der Studienergebnisse medizinisch und methodisch geeignet. Da die Daten der REACH-Studien auf Patientenebene zur Verfügung stehen, konnte eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt werden. Die IPD-Meta-Analyse ist im Vergleich zur Meta-Analyse auf Basis aggregierter Studiendaten das effizientere Auswertungsverfahren (6).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC** **(N = 316)**	**Placebo+BSC** **(N = 226)**	**Unterschied zwischen den Behandlungsarmen**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)			
Mortalität			
OS			
Anzahl der Todesfälle, n (%)	246 (77,8)	190 (84,1)	
Zahl der zensierten Patienten, n (%)	70 (22,2)	36 (15,9)	
Medianes Überleben (Monate) [95%-KI]	8,08 [6,87; 9,30]	5,03 [4,34; 6,08]	3,06
Log-Rank p-Wert [zweiseitig]			
Stratifiziert[a]	0,0002		
Unstratifiziert	< 0,0001		
Hazard Ratio [95%-KI]			
Stratifiziert[a]	0,694 [0,571; 0,842]		
Unstratifiziert	0,664 [0,549; 0,804]		
Überlebensrate, % [95%-KI][b]			
3 Monate	86,5 [82,2; 89,8]	77,5 [71,4; 82,5]	9,0 [2,2; 15,7]
6 Monate	61,0 [55,3; 66,2]	44,2 [37,4; 50,7]	16,8 [8,2; 25,4]
12 Monate	35,3 [29,8; 40,8]	21,8 [16,4; 27,6]	13,5 [5,6; 21,4]
18 Monate	20,7 [15,9; 26,0]	10,4 [6,3; 15,7]	10,3 [3,4; 17,3]
21 Monate	14,8 [10,4; 19,9]	5,5 [2,4; 10,5]	9,3 [3,0; 15,6]
24 Monate	9,0 [5,2; 14,2]	4,1 [1,4; 9,2]	4,9 [−1,0; 10,8]

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; OS: Overall Survival; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: Mediane und Überlebensraten wurden zusammen mit ihren 95%-KI mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das Hazard Ratio und das 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des Cox-Modells geschätzt.

Cut-off Datum: RCT REACH: 18.03.2014; RCT REACH-2: 15.03.2018.

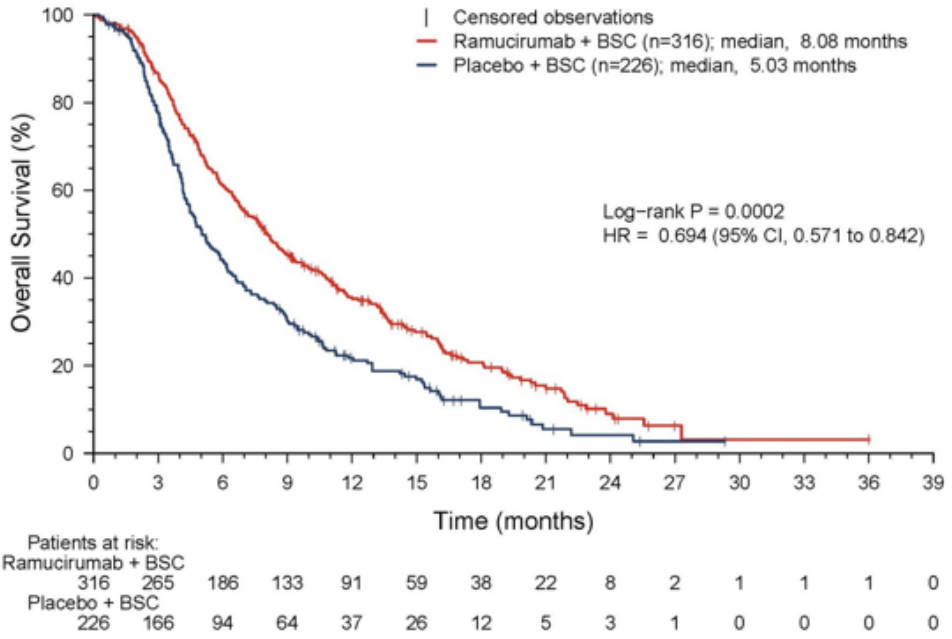
[a]: Stratifiziert nach Studie.

[b]: 95%-KI für die Überlebensraten wurden mithilfe der Normalapproximation berechnet.

Die Ereigniszeitanalyse zu OS in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt ein stratifiziertes HR = 0,694 (95%-KI [0,571; 0,842]). Der Behandlungsunterschied zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC ist

statistisch signifikant (p = 0,0002). Das entspricht einer Verringerung des Risikos, zu versterben, für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm um 30,6% im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm (Tabelle 4-28 und Abbildung 4-4). OS ist für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (8,1 Monate; 95%-KI [6,87; 9,30]) im Median um 3,1 Monate verlängert im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (5,0 Monate; 95%-KI [4,34; 6,08]). Die Überlebensrate nach 12 Monaten beträgt gemäß Kaplan-Meier Schätzung 35,3% im Ramucirumab+BSC-Arm und 21,8% im Placebo+BSC-Arm (in Tabelle 4-28 sind weitere Zeitpunkte dargestellt) (40).

Der Wirksamkeitsunterschied zwischen Ramucirumab+BSC und Placebo+BSC bezüglich des Endpunkts OS zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven zugunsten von Ramucirumab+BSC durch eine frühe und deutliche Trennung beider Kurvenverläufe, die über die Zeit erhalten bleibt (Abbildung 4-4).

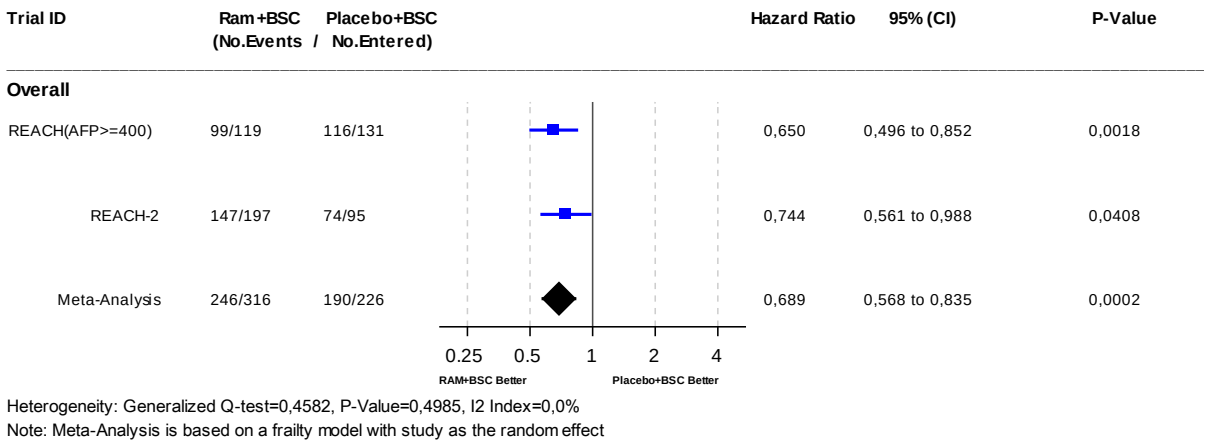


Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio; OS: Overall Survival.
Anmerkungen: Cut-off Datum: RCT REACH: 18.03.2014; RCT REACH-2: 15.03.2018.

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Zur visuellen Untersuchung der Heterogenität und aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurden die Ergebnisse der Einzelstudien (AFP_{high}) in einem Forest-Plot dargestellt, zusammen mit dem zusammenfassenden Schätzer auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde anhand des Cochran's-Q-Tests und des Heterogenitätsmaßes I^2 evaluiert (Abbildung 4-5). Der Heterogenitätstest mit p = 0,4985 zeigt keine Heterogenität zwischen den Studien an. Dies wird durch das Ergebnis des Heterogenitätsmaßes I^2 bestätigt (I^2 = 0,0%) (Abbildung 4-5).

Die Lage der Effektschätzer, der p-Werte und der zugehörigen 95%-KI der einzelnen Studien und der stratifizierten IPD-Meta-Analyse sind in Abbildung 4-5 dargestellt.



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-5: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt OS aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Die Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD-Meta-Analyse) der REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt bei homogener Datenlage ein konsistentes Ergebnis für den Endpunkt OS mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC, reflektiert als stratifiziertes HR = 0,689 (95%-KI [0,568; 0,835]) und p-Wert des Gesamteffekts von 0,0002 (Abbildung 4-5).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Mortalität ist eine patientenrelevante Endpunktkategorie (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2), die laut IQWiG (6) und G-BA (5) bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Die Erhebung von OS unterliegt keiner subjektiven Interpretation; die zugehörigen Ergebnisse sind damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben - RCT

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

PFS, ORR sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt OS anerkannt. Die EMA fordert, diese Endpunkte regelhaft in onkologischen

Studien zu untersuchen (104). Daher wird im vorliegenden Abschnitt PFS ergänzend dargestellt. Die Erhebung erfolgte gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete radiologische Beurteilung.

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts PFS

Studie	Operationalisierung
REACH	Das vom Prüfarzt bewertete PFS war sekundärer Endpunkt der Studie. Betrachtet wurde die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des objektiv festgestellten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum des Patienten (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Der Krankheitsprogress wurde durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt. Zur Beurteilung der Progression wurden bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) eingesetzt. Zu Baseline wurden die Erkrankung dokumentiert und Metastasen identifiziert. Während der ersten sechs Monate nach der ersten Dosis wurden alle sechs Wochen (± 3Tage) und danach alle neun Wochen bildgebende Verfahren eingesetzt bis zur Progression oder dem Studienabbruch aus anderen Gründen als Progression. Zu den Erhebungszeitpunkten siehe Tabelle 4-4 und Anhang 4-G. Statistisches Modell: Für die Analyse von PFS wurde die Kaplan-Meier-Methodik verwendet. Für den Gruppenvergleich der Einzelstudien (primäre Analyse von PFS) wurde jeweils ein stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet, jeweils stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus einem stratifizierten Cox-Modell (Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung) verwendet. Imputation: Aufgrund des Einsatzes von Ereigniszeitanalysen wurden fehlende Daten nicht imputiert. Population: Die Analyse erfolgte für die Patienten der RCT REACH mit AFP ≥ 400 ng/ml für den Datenschnitt am 18.03.2014 (REACH AFP_{high} ITT-Population). Sensitivitätsanalysen: Für den Endpunkt PFS wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für weitere Details zur Methodik siehe Abschnitt 4.2.
REACH-2	Siehe REACH. Unterschiede: Die Analyse von PFS basierte auf der REACH-2 ITT-Population für den Datenschnitt am 15.03.2018.
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; ml: Milliliter; ng: Nanogramm; PFS: Progression Free Survival; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips[1]	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RCT REACH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT REACH-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; RCT: Randomized Controlled Trial.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

RCT REACH

Das Verzerrungspotenzial der RCT REACH auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunkts PFS erfolgte durch hinsichtlich der Behandlung verblindetes Studienpersonal; außerdem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung von PFS erfolgte für die REACH AFP_{high} ITT-Population; Letztere bezieht sich auf alle Patienten der RCT REACH, die $AFP \geq 400$ ng/ml aufwiesen. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (8, 38, 78, 101). Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als „niedrig“ eingestuft.

RCT REACH-2

Das Verzerrungspotenzial der RCT REACH-2 auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunkts PFS erfolgte durch hinsichtlich der Behandlung verblindetes Studienpersonal; außerdem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (7, 39, 84, 102). Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als „niedrig“ eingestuft.

Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der REACH-Studien befinden sich in Anhang 4-F.

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

RCT REACH (AFP_{high})

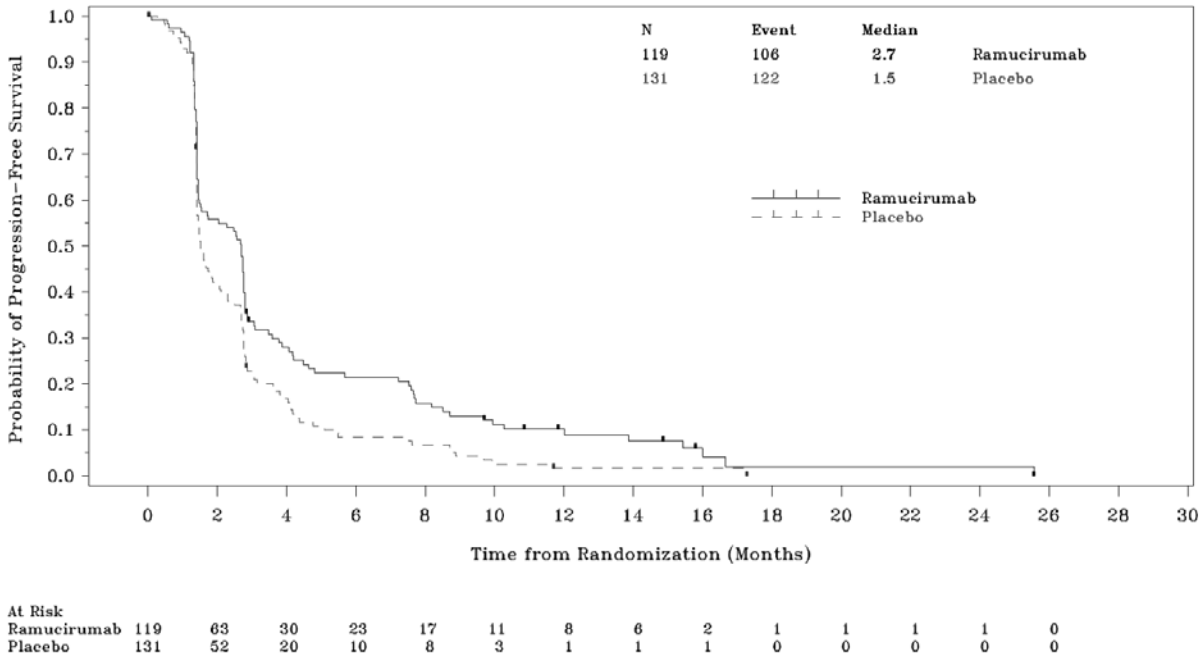
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median (Monate)** **[95%-KI][a]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median (Monate)** **[95%-KI][a]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)					
Morbidität					
PFS	106 / 119 89,1	2,7 [1,5; 2,8]	122 / 131 93,1	1,5 [1,4; 2,1]	0,699 [0,531; 0,920] 0,0106

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; PFS: Progression Free Survival: RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
[b]: Das Hazard Ratio und das 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt.

Die Ereigniszeitanalyse zu PFS in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) ergibt ein stratifiziertes HR = 0,699 (95%-KI [0,531; 0,920]). Der Behandlungseffekt zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC ist statistisch signifikant (p = 0,0106). Das entspricht einer Verringerung des Risikos eines Krankheitsprogresses für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm um 30,1%. Der Unterschied im medianen PFS zwischen Ramucirumab+BSC (2,7 Monate) und Placebo+BSC (1,5 Monate) beträgt 1,2 Monate (38, 93).

Der Wirksamkeitsunterschied zwischen Ramucirumab+BSC und Placebo+BSC bezüglich des Endpunkts PFS zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven zugunsten von Ramucirumab+BSC durch eine Trennung beider Kurvenverläufe, die über die Zeit erhalten bleibt (siehe Abbildung 4-6).



Abkürzungen: N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.
Anmerkungen: Nicht zutreffend.

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

RCT REACH-2

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC (N = 197)**	**Placebo+BSC (N = 95)**	**Unterschied zwischen den Behandlungsarmen / zweiseitiger p-Wert**
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)			
Morbidität			
PFS			
Zahl der Ereignisse, n (%)	172 (87,3)	86 (90,5)	
Zahl der zensierten Patienten, n (%)	25 (12,7)	9 (9,5)	
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)	1,22
Log-Rank p-Wert (zweiseitig)			
Stratifiziert[a]		< 0,0001	
Unstratifiziert		< 0,0001	
Hazard Ratio [95%-KI]			
Stratifiziert[a]		0,452 (0,339; 0,603)	
Unstratifiziert		0,469 (0,357; 0,616)	
PFS Rate, % [95%-KI][b]			
Zu Monat 1,5	73,1 (66,3; 78,8)	54,4 (43,6; 64,0)	18,7 (6,7; 30,8)
Zu Monat 3	47,6 (40,4; 54,5)	19,1 (11,5; 28,1)	28,6 (17,6; 39,6)
Zu Monat 6	25,8 (19,7; 32,3)	6,4 (2,4; 13,1)	19,5 (11,2; 27,8)
Zu Monat 9	16,2 (11,2; 22,0)	0,0 (- ; -)	16,2 (- ; -)
Zu Monat 12	8,3 (4,6; 13,4)	0,0 (- ; -)	8,3 (- ; -)

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie, PFS: Progression Free Survival; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: Mediane und Überlebensraten wurden zusammen mit ihren 95%-KI mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. HR und 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des Cox-Modells geschätzt.

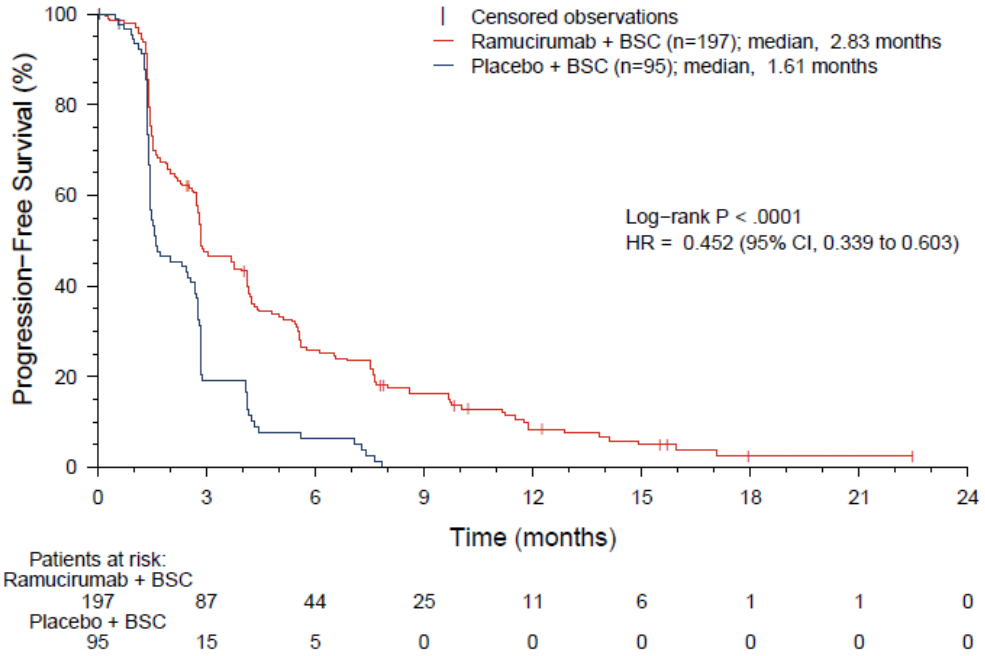
[a]: Stratifiziert nach den Randomisierungsstrata (geographische Region, makrovaskuläre Invasion, ECOG PS zu Baseline).

[b]: 95%-KI für die Überlebensraten wurden mithilfe der Normalapproximation berechnet.

Die Ereigniszeitanalyse zu PFS in der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) ergibt ein stratifiziertes HR = 0,452 (95%-KI [0,339; 0,603]). Der Behandlungsunterschied zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC ist statistisch signifikant (p < 0,0001). Das entspricht einer Verringerung des Risikos eines Krankheitsprogresses für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm um 54,8%.

PFS ist für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,6 Monate) im Median um 1,2 Monate verlängert (Tabelle 4-32) (39).

Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen Ramucirumab+BSC und Placebo+BSC bezüglich des Endpunkts PFS zeigen sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven zugunsten von Ramucirumab+BSC durch eine frühe und deutliche Trennung beider Kurvenverläufe, die über die Zeit erhalten bleibt (Abbildung 4-7).



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl der Patienten; OS: Overall Survival.

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

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

IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (AFP_{high})

Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Meta-Analyse sind für den Endpunkt PFS erfüllt:

- Die RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) und die RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) entsprechen einander in Bezug auf das Studiendesign, die Patientenpopulation und das Behandlungsregime (Abschnitt 4.2.5.1).

- Die Operationalisierung des Endpunkts PFS war in beiden Studien identisch (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).
- Die Heterogenitätstests waren nicht signifikant, von daher liegt Homogenität (der Behandlungseffekte) vor.

Die REACH-Studien sind deshalb für eine Meta-Analyse der Studienergebnisse medizinisch und methodisch geeignet. Da die Daten der REACH-Studien zusätzlich auf Patientenebene zur Verfügung stehen, konnte eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt werden.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC** **(N = 316)**	**Placebo+BSC** **(N = 226)**	**Unterschied**[a]
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)			
Morbidität			
PFS			
Zahl der Ereignisse, n (%)	278 (88,0)	209 (92,5)	
Zahl der zensierten Patienten, n (%)	38 (12,0)	17 (7,5)	
Medianes PFS [Monate] [95%-KI]	2,79 [2,73; 2,83]	1,54 [1,45; 2,00]	1,25
Log-Rank p-Wert (zweiseitig)[a]			
Stratifiziert[b]		< 0,0001	
Unstratifiziert		< 0,0001	
Hazard Ratio [95%-KI]			
Stratifiziert[b]		0,572 [0,472; 0,694]	
Unstratifiziert		0,559 [0,465; 0,673]	
PFS Rate, % [95%-KI][c]			
Zu Monat 1,5	68,0 [62,5; 72,9]	52,2 [45,3; 58,6]	15,9 [7,4; 24,3]
Zu Monat 3	42,4 [36,8; 47,9]	21,2 [15,9; 26,9]	21,2 [13,4; 29,1]
Zu Monat 6	24,2 [19,5; 29,3]	7,6 [4,4; 11,7]	16,7 [10,5; 22,8]
Zu Monat 9	15,0 [11,1; 19,4]	2,5 [1,0; 5,4]	12,5 [7,8; 17,2]
Zu Monat 12	9,0 [5,9; 12,9]	1,0 [0,2; 3,3]	8,0 [4,2; 11,8]

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie, PFS: Progression Free Survival.

Anmerkungen: Die PFS-Raten wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 95%-KI wurden nach den Methoden von Brookmeyer und Crowley bzw. Greenwood geschätzt.

Cut-off Datum: RCT REACH: 18.03.2014; RCT REACH-2: 15.03.2018.

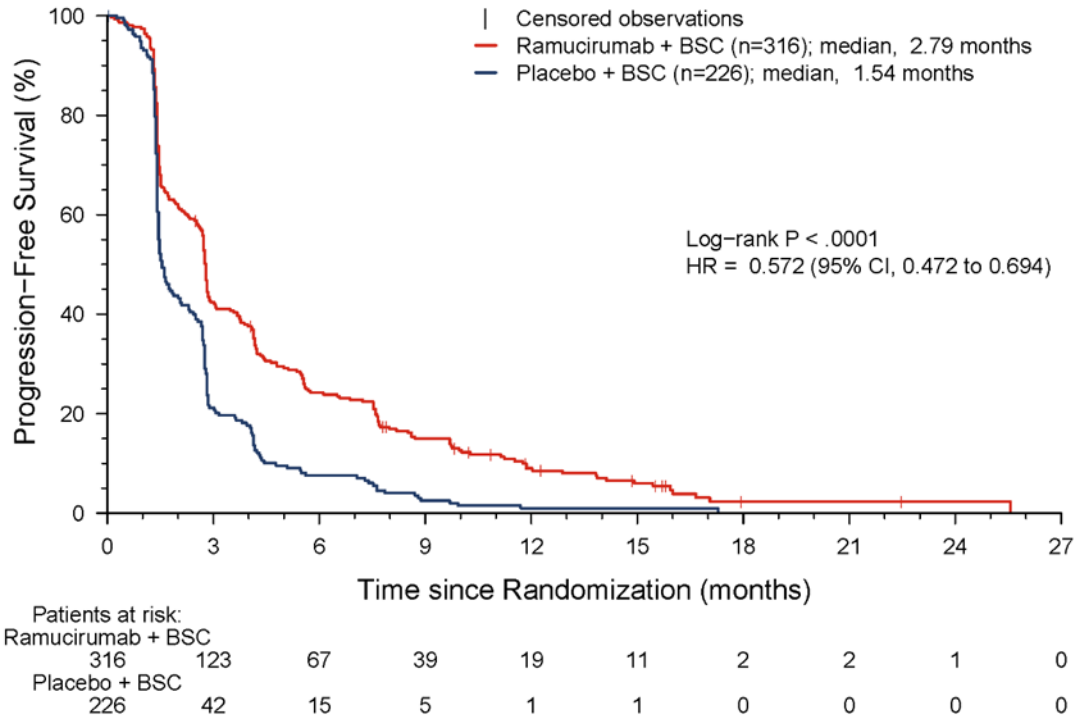
[a]: Behandlungseffekt / Behandlungsunterschied / p-Werte wurden berechnet zum Komparator Placebo+BSC.

[b]: Stratifiziert nach Studie.

[c]: 95%-KI für die Überlebensraten wurden mithilfe der Normalapproximation berechnet.

Die Ereigniszeitanalyse zu PFS in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt ein stratifiziertes HR = 0,572 (95%-KI [0,472; 0,694]). Der Behandlungsunterschied zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Das entspricht einer Verringerung des Risikos eines Krankheitsprogresses oder Todes für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm um 42,8%. PFS ist für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,5 Monate) im Median um 1,3 Monate verlängert (Tabelle 4-33) (40).

Der Wirksamkeitsunterschied zwischen Ramucirumab+BSC und Placebo+BSC bezüglich des Endpunkts PFS zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven zugunsten von Ramucirumab+BSC durch eine deutliche und frühe Trennung beider Kurvenverläufe, die über die Zeit erhalten bleibt (Abbildung 4-8).



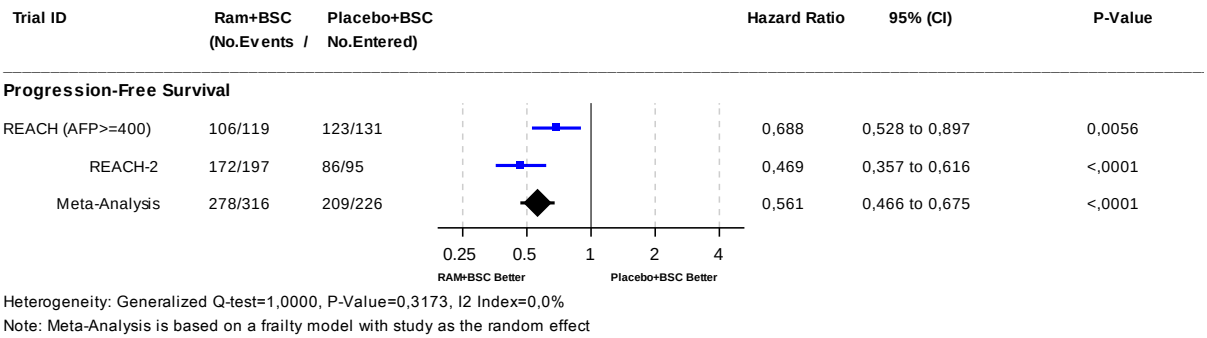
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl der Patienten.
Anmerkungen: Cut-off Datum: RCT REACH: 18.03.2014; RCT REACH-2: 15.03.2018

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Zur visuellen Untersuchung der Heterogenität und aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurden die Ergebnisse der Einzelstudien (AFP_{high}) in einem Forest-Plot dargestellt, zusammen mit dem zusammenfassenden Schätzer auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde anhand des Cochran's-Q-Tests und des

Heterogenitätsmaßes I^2 evaluiert (Abbildung 4-9). Der Heterogenitätstest mit p = 0,3173 zeigt keine Heterogenität zwischen den Studien an. Dies wird durch das Ergebnis des Heterogenitätsmaßes I^2 bestätigt (I^2 = 0,0%) (Abbildung 4-9).

Die Lage der Effektschätzer, der p-Werte und der zugehörigen 95%-KI der einzelnen Studien und der IPD-Meta-Analyse sind in Abbildung 4-9 dargestellt.



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-9: Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt PFS aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Die IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt bei homogener Datenlage ein konsistentes Ergebnis für den Endpunkt PFS mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC, reflektiert als stratifiziertes HR = 0,561 (95%-KI [0,466; 0,675]) und p-Wert des Gesamteffekts von < 0,0001.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

PFS war sekundärer Endpunkt in den REACH-Studien. Es ist operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und objektiver Progression oder Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem, welches Ereignis früher eintritt). Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Eine Beurteilung des Therapieansprechens findet auch in der medizinischen Praxis über bildgebende Verfahren statt, um eine Progression festzustellen.

PFS kann grundsätzlich über eine Reduktion der Symptome und eine Verlängerung der Symptomkontrolle zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Es wird daher empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren – auch, um den Patienten nicht (mehr) wirksame, möglicherweise

nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. In der Praxis wird außerdem wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Die Ergebnisse des Endpunkts PFS sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.2 Tumoransprechen (erhoben als ORR bzw. als DCR) - RCT

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

Für ein detaillierteres Bild des Tumoransprechens (erhoben als ORR und als DCR) wurde für Patienten, die ein Ansprechen auf die Therapie gezeigt hatten, das jeweils beste Ansprechen ausgewertet. Die Ergebnisse sind deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen (erhoben als ORR bzw. als DCR)

Studie	Operationalisierung
REACH	Das vom Prüfarzt bewertete Tumoransprechen war sekundärer Endpunkt der Studie. Die Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt erfolgte im Einklang mit RECIST (Version 1.1). Das Tumoransprechen wurde als **ORR** erhoben und ist definiert als Anteil der Patienten, die ein Bestes Gesamtansprechen aus Komplettem Ansprechen (CR, Complete Response) und Partiellem Ansprechen (PR, Partial Response) erreichten, bezogen auf die Gesamtzahl der auf den jeweiligen Behandlungsarm randomisierten Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml. Patienten, die aus jeglichem Grund keine Bewertung des Tumoransprechens aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet und bei der Berechnung von ORR im Nenner berücksichtigt. Weiterhin wurde das Tumoransprechen als **DCR** erhoben, d. h., als Anteil der Patienten, die ein Bestes Gesamtansprechen aus Komplettem Ansprechen (CR, Complete Response), Partiellem Ansprechen (PR, Partial Response) und Stabiler Erkrankung (SD, Stable Disease) erreichten, geteilt durch die Gesamtzahl der auf den jeweiligen Behandlungsarm randomisierten Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml. Patienten, die aus jeglichem Grund keine Bewertung des Tumoransprechens aufwiesen, wurden als Non-Responder betrachtet und bei der Berechnung von DCR im Nenner berücksichtigt. Zu den Erhebungszeitpunkten siehe Tabelle 4-4 und Anhang 4-G (zu Baseline und alle 6 Wochen (während der ersten sechs Monate), danach alle 9 Wochen). Statistisches Modell: Für ORR und DCR der beiden Behandlungsarme wurden die zugehörigen 95%-KI berechnet (die 95%-KI wurden berechnet auf der Grundlage der Methode von Wilson). Um den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu überprüfen, wurde der zweiseitige Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verwendet, wobei für die Randomisierungsstrata der RCT REACH (erhoben per IVRS / IWRS) adjustiert wurde. Für die gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) wurden die 95%-KI mithilfe der Normalapproximation berechnet. Die OR war stratifiziert nach Studie. Der p-Wert

	wurde berechnet auf der Grundlage des Exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum Studie. Population: Die Analyse erfolgte für die Patienten der RCT REACH mit AFP ≥ 400 ng/ml für den Datenschnitt am 18.03.2014 (REACH AFP_{high} ITT-Population). Für weitere Details zur Methodik siehe Abschnitt 4.2.
REACH-2	Siehe REACH. Unterschiede: Die Analyse basierte auf der REACH-2 ITT-Population für den Datenschnitt am 15.03.2018. Für die ORR und die DCR der beiden Behandlungsarme wurden die zugehörigen 95%-KI berechnet (die 95%-KI wurden mithilfe der Normalapproximation berechnet). Um den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu überprüfen, wurde der Exakte Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet, wobei nach den nach den Randomisierungsstrata der RCT REACH-2 (erhoben per IWRS) stratifiziert wurde. Für weitere Details zur Methodik siehe Abschnitt 4.2.
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; CR: Complete Response; DCR: Disease Control Rate; ITT: Intention To Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; ng: Nanogramm; ORR: Objective Response Rate; PR: Partial Response; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Stable Disease.	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips[1]**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
REACH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REACH-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

RCT REACH

Das Verzerrungspotenzial der RCT REACH auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunkts Tumoransprechen erfolgte durch hinsichtlich der Behandlung verblindetes Studienpersonal; außerdem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Tumoransprechens erfolgte für die REACH AFP_{high} ITT-Population; Letztere bezieht sich auf alle Patienten der RCT REACH, die AFP $\geq$ 400 ng/ml aufwiesen. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (8, 38, 78, 101). Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen als „niedrig“ eingestuft.

RCT REACH-2

Das Verzerrungspotenzial der RCT REACH-2 auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunkts Tumoransprechen erfolgte durch hinsichtlich der Behandlung verblindetes Studienpersonal; außerdem erfolgte die Einschätzung anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST, Version 1.1). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (7, 39, 84, 102). Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (erhoben als ORR bzw. als DCR) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

RCT REACH (AFP_{high})

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße** **Endpunkt**	**Ramucirumab+BSC** **(N = 119)** **n (%)**	**Placebo+BSC** **(N = 131)** **n (%)**	**p-Wert***
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)			
Morbidität			
Best Overall Response			
Complete Response (CR)	1 (0,8)	0	
Partial Response (PR)	7 (5,9)	1 (0,8)	
Stable Disease (SD)	52 (43,7)	46 (35,1)	
Progressive Disease (PD)	47 (39,5)	70 (53,4)	
Nicht auswertbar	12 (10,1)	14 (10,7)	
Objective Response Rate (CR+PR)			
ORR, n (%)	8 (6,7)	1 (0,8)	
[95%-KI] [a]	[3,4; 12,7]	[0,1; 4,2]	0,0254
Odds Ratio [95%-KI] [c]	N. A		
Disease Control Rate (CR+PR+SD)			
DCR, n (%)	60 (50,4)	47 (35,9)	
[95%-KI] [a]	[41,6; 59,2]	[28,2; 44,4]	0,0623
Odds Ratio [95%-KI] [c]	N. A.		

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CR: Complete Response; DCR: Disease Control Rate; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; N. A: Nicht angegeben; ORR: Objective Response Rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Stable Disease.
Anmerkungen:
[a]: 95%-KI wurden berechnet auf der Grundlage der Methode von Wilson.
*: p-Wert wurde abgeleitet vom zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Test, adjustiert für die Randomisierungsstrata geographische Region und Ätiologie der Lebererkrankung (IVRS / IWRS).

Die DCR in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) ist bei Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm numerisch höher als bei Patienten im Placebo+BSC-Arm; der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-36). Die ORR in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) ist bei Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm statistisch signifikant höher als bei Patienten im Placebo+BSC-Arm (p = 0,0254) (Tabelle 4-36) (93).

Bei der Behandlung des HCC mit zielgerichteten Wirkstoffen wird überwiegend eine Krankheitsstabilisierung und nur ein geringes Tumoransprechen beobachtet (105). Die Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung, und nicht die Verringerung der Tumorgröße, liegt wahrscheinlich dem verlängerten Überleben zugrunde, das bei Behandlung mit zielgerichteten Wirkstoffen zu beobachten ist (43).

Vom Trend her unterstützen die Daten zu ORR und DCR in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) damit die Daten zu PFS (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1: Statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung in der Ereigniszeitanalyse zu PFS im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zum Placebo+BSC-Arm) und bestätigen so deren Robustheit.

RCT REACH-2

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled REACH-2 ITT-Population)

Studie **Zielgröße** **Endpunkt**	**Ramucirumab+BSC** **(N = 197)** **n (%)**	**Placebo+BSC** **(N = 95)** **n (%)**	**p-Wert[d]**
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)			
Morbidität			
Best Overall Response[a]			
Complete Response (CR)	0 (0)	0 (0)	
Partial Response (PR)	9 (4,6)	1 (1,1)	
Stable Disease (SD)	109 (55,3)	36 (37,9)	
Progressive Disease (PD)	66 (33,5)	48 (50,5)	
Nicht auswertbar	13 (6,6)	10 (10,5)	
Objective Response Rate (CR+PR)			
ORR, n (%)	9 (4,6)	1 (1,1)	
[95%-KI][b]	[1,7; 7,5]	[0,0; 3,1]	
Odds Ratio [95%-KI] [c]	4,6 [0,6; 37,3]		0,1697
Disease Control Rate (CR+PR+SD)			
DCR, n (%)	118 (59,9)	37 (38,9)	
[95%-KI] [b]	[53,1; 66,7]	[29,1; 48,8]	
Odds Ratio [95%-KI] [c]	2,4 [1,4; 4,0]		0,0006

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CR: Complete Response; DCR: Disease Control Rate; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten; ORR: Objective Response Rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; SD: Stable Disease.
Anmerkungen:
[a]: Nach RECIST Version 1.1.
[b]: 95%-KI wurden mithilfe der Normalapproximation berechnet.
[c]: Der p-Wert wurde berechnet auf der Grundlage des Exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert nach den Randomisierungsstrata (geographische Region (IWRS), makrovaskuläre Invasion (IWRS), ECOG PS zu Baseline (IWRS)).
[d]: p-Wert wurde berechnet auf der Grundlage des Exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach den Randomisierungsstrata geographische Region (IWRS), makrovaskuläre Invasion (IWRS) und ECOG PS zu Baseline (IWRS).

Während ORR in der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) bei Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm lediglich numerisch höher ist als bei Patienten im Placebo+BSC-Arm, ist DCR im Ramucirumab+BSC-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo+BSC-Arm (OR von 2,4; 95%-KI [1,4; 4,0]; p = 0,0006) (Tabelle 4-37) (39).

Vom Trend her unterstützen die Daten zur Objektiven Ansprechrate und Krankheitsheitskontrollrate in der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) damit die Daten zum Progressionsfreien Überleben (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1) und bestätigen so die Robustheit der Daten zum Progressionsfreien Überleben.

Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC** **(N = 316)** **n (%)**	**Placebo+BSC** **(N = 226)** **n (%)**	**p-Wert[d]**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)			
Morbidität			
Best Overall Response[a]			
Complete Response (CR)	1 (0,3)	0 (0)	
Partial Response (PR)	16 (5,1)	2 (0,9)	
Stable Disease (SD)	161 (50,9)	82 (36,3)	
Progressive Disease (PD)	113 (35,8)	117 (51,8)	
Nicht auswertbar	25 (7,9)	25 (11,1)	
Objective Response Rate (CR+PR)[c]			
ORR, n (%)	17 (5,4)	2 (0,9)	
[95%-KI][b]	[2,9; 7,9]	[0,0; 2,1]	
Odds Ratio [95%-KI] [c]	6,8 [1,5; 30,0]		0,0064
Disease Control Rate (CR+PR+SD)			
DCR, n (%)	178 (56,3)	84 (37,2)	
[95%-KI] [b]	[50,9; 61,8]	[30,9; 43,5]	
Odds Ratio [95%-KI] [c]	2,1 [1,4; 2,9]		< 0,0001

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CR: Complete Response; DCR: Disease Control Rate; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten; ORR: Objective Response Rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Stable Disease.

Anmerkungen:

Cut-off Datum: RCT REACH: 18.03.2014; RCT REACH-2: 15.03.2018.

[a]: Nach RECIST Version 1.1.

[b]: 95%-KI wurden mithilfe der Normalapproximation berechnet.

[c]: Stratifiziert nach Studie.

[d]: p-Wert wurde berechnet auf der Grundlage des Exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum Studie.

ORR (CR + PR) in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Ramucirumab+BSC im Vergleich zum Placebo+BSC (OR von 6,8; 95%-KI [1,5; 30,0]; p = 0,0064). ORR im Ramucirumab+BSC-Arm beträgt 5,4% (95%-KI [2,9; 7,9]) versus 0,9% (95%-KI [0,0; 2,1]) im Placebo+BSC-Arm (Tabelle 4-38) (40).

Die Krankheitsheitskontrollrate (CR + PR + SD) in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zum Placebo+BSC-Arm (OR von 2,1; 95%-KI [1,4; 2,9]; p < 0,0001). Die Krankheitsheitskontrollrate im Ramucirumab+BSC-Arm beträgt 56,3% (95%-KI [50,9; 61,8]) versus 37,2% (95%-KI [30,9; 43,5]) im Placebo+BSC-Arm (Tabelle 4-38) (40).

Somit ist sowohl ORR als auch die DCR in den gepoolten REACH-Studien (REACH AFP_{high} ITT-Population) bei Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm statistisch signifikant höher als bei Patienten im Placebo+BSC-Arm (Tabelle 4-38).

Vom Trend her unterstützen die Daten zur ORR und Krankheitsheitskontrollrate in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) damit die Daten zum Progressionsfreien Überleben (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1) und bestätigen so die Robustheit der Daten zum Progressionsfreien Überleben.

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

Da der Endpunkt Tumoransprechen (erhoben als ORR bzw. DCR) nur unterstützend dargestellt wurde, wurde eine Meta-Analyse zu diesem Endpunkt nicht durchgeführt.

In der Gesamtschau lässt sich allerdings feststellen, dass

- in den Einzelstudien ORR im Ramucirumab+BSC-Arm in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) statistisch signifikant höher (p = 0,0254) und in der REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) numerisch höher ist als im Placebo+BSC-Arm,

- in den Einzelstudien die Krankheitsheitskontrollrate im Ramucirumab+BSC-Arm in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) numerisch höher und in der REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) statistisch signifikant besser ist als im Placebo+BSC-Arm und dass

- in den gepoolten Daten der REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) sowohl für ORR als auch für DCR eine statistisch signifikante Verbesserung im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zum Placebo+BSC-Arm vorliegt.

4.3.1.3.1.2.3 Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) - RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung)

Studie	Operationalisierung
REACH	Die Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt evaluiert. Ereigniszeitanalyse: Die Zeit bis zur Verschlechterung des FHSI-8 Gesamtscores war definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum ersten Datum, an dem eine Verschlechterung um mindestens 3 Punkte gegenüber Baseline beobachtet wurde. Die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores einer Subskala des FHSI-8 war definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum ersten Datum, an dem eine Verschlechterung um mindestens 1 Punkt (entsprechend einer Änderung um eine „Kategorie“) gegenüber Baseline beobachtet wurde. Zu den Erhebungszeitpunkten siehe Tabelle 4-4 und Anhang 4-G (zu Baseline, vor Zyklus 4, danach alle 12 Wochen, und am Ende der Behandlung). Die Werte des FHSI-8 Gesamtscores und der Scores der Subskalen zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung sind in Tabelle 4-122 in Anhang 4-L dargestellt. Statistisches Modell: Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden der Gesamtscore und die Scores der Subskalen des FHSI-8 herangezogen. Der FHSI-8 Gesamtscore erfasst die vom Patienten selbst berichtete Symptomatik auf einer Skala von 0 bis 32 Punkten, wobei ein höherer Score einer höheren Belastung durch die Symptome entspricht. Darüber hinaus erfassen die Scores der Subskalen des FHSI-8 spezifische, vom Patienten selbst berichtete Symptome auf einer Skala von 0 bis 4 Punkten; auch hier entspricht ein höherer Score einer höheren Belastung des Patienten durch die Symptome. Im vorliegenden Dossier werden folgende Analysen zum FHSI-8 dargestellt: – Ereigniszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. In den Einzelstudien wurde die Zeit bis zur Verschlechterung des FHSI-8 Gesamtscores zwischen den Behandlungsgruppen basierend auf dem unstratifizierten, zweiseitigen Log-Rank-Test verglichen. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell verwendet. Eine Veränderung von mindestens 3 Punkten für den Gesamtscore gilt als klinisch relevant; für die Symptomskalen wird eine bisher nicht validierte Veränderung von mindestens 1 Punkt herangezogen. Imputation: Aufgrund des Einsatzes von Ereigniszeitanalysen wurden fehlende Daten nicht imputiert. Population:

	Die Analyse erfolgte für die Patienten der RCT REACH mit AFP ≥ 400 ng/ml, die zu einem beliebigen Zeitpunkt mindestens ein „Item“ des Fragebogens beantwortet hatten (REACH AFP_{high} ITT-Population). Der Datenschnitt erfolgte am 18.03.2014. Sensitivitätsanalysen: Als Sensitivitätsanalysen für die Ergebnisse des Gesamtscores werden auch eine MID von 2 Punkten und eine MID von 4 Punkten dargestellt Für weitere Details zur Methodik siehe Abschnitt 4.2.
REACH-2	Wie REACH. Unterschiede: Die Analyse der Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) basierte auf der REACH-2 ITT-Population für den Datenschnitt am 15.03.2018. Zu den Erhebungszeitpunkten siehe Tabelle 4-4 und Anhang 4-G (zu Baseline, alle 6 Wochen nach der Randomisierung, und zu Beginn des Kurzzeit-Follow-up). Die Werte des FHSI-8 Gesamtscores und der Scores der Subskalen zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung sind in Tabelle 4-123 in Anhang 4-L dargestellt (Werte für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) in Tabelle 4-124). Für weitere Details zur Methodik siehe Abschnitt 4.2.
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; RCT: Randomized Controlled Trial.	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips[1]	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REACH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REACH-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial

RCT REACH

Das Verzerrungspotenzial der RCT REACH auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) wurde vom Patienten berichtet. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts Symptomatik erfolgte für die REACH AFP_{high} ITT-Population; Letztere bezieht sich auf alle Patienten der RCT REACH, die AFP $\geq$ 400 ng/ml aufwiesen. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (8, 38, 78, 101). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.

RCT REACH-2

Das Verzerrungspotenzial der RCT REACH-2 auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) wurde vom Patienten berichtet. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (7, 39, 84, 102). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.

Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der REACH-Studien befinden sich in Anhang 4-F.

Rücklaufquoten

RCT REACH (AFP_{high})

Da die Anzahl der Patienten in der RCT REACH (AFP_{high}) mit der Zeit abnahm, verringerte sich im Laufe der Zeit auch die Anzahl der erhaltenen FHSI-8 Fragebögen, die bei jeder

geplanten Evaluation ausgefüllt werden mussten. Die Anzahl der erhaltenen Fragebögen war im Ramucirumab+BSC-Arm tendenziell höher als im Placebo+BSC-Arm. Die Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen für den FHSI-8 Fragenbogen lag für Ramucirumab+BSC bis Woche 32 (Zyklus 16) bei über 70%; diejenige für Placebo+BSC lag bis zum Behandlungsende bei über 70% (Tabelle 4-41).

RCT REACH-2

Da die Anzahl der Patienten in der RCT REACH-2 mit der Zeit abnahm, verringerte sich im Laufe der Zeit auch die Anzahl der erhaltenen FHSI-8 Fragebögen, die bei jeder geplanten Evaluation ausgefüllt werden mussten. Die Anzahl der erhaltenen Fragebögen war im Ramucirumab+BSC-Arm tendenziell höher als im Placebo+BSC-Arm. Die Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen für den FHSI-8 Fragebogen lag für Ramucirumab+BSC bis Woche 49 bei über 70%; diejenige für Placebo+BSC lag bis Woche 43 bei über 70%, mit Ausnahme von Woche 25, in der sie bei 66,7% lag (Tabelle 4-42).

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für den FHSI-8 Fragebogen im Verlauf der RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

Studie	**Ramucirumab+BSC (N =119)**				**Placebo+BSC (N = 131)**			
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)								
Rücklaufquote FHSI-8 Fragebogen								
Zeitpunkt	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**
Baseline	119	118	99,2	99,2	131	124	94,7	94,7
Zyklus 4	69	64	92,8	53,8	64	55	85,9	42,0
Zyklus 10	26	22	84,6	18,5	13	10	76,9	7,6
Zyklus 16	20	18	90,0	15,1	9	7	77,8	5,3
Behandlungsende	119	80	67,2	67,2	128	98	76,6	74,8

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial.
Anmerkungen: Die erwartete Anzahl von Patienten zu Beginn der Studie war definiert als die Anzahl der randomisierten Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml. Die erwartete Anzahl von Patienten bei jeder Visite (Post-Baseline) entsprach der Anzahl der Patienten, die am Leben waren und keinen Progress erlitten hatten. Die erwartete Anzahl von Patienten zum Behandlungsende entsprach der Anzahl der Patienten in der jeweiligen Safety-Population.

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den FHSI-8 Fragebogen im Verlauf der RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Studie	**Ramucirumab+BSC (N=197)**				**Placebo+BSC (N=95)**			
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)								
Rücklaufquote FHSI-8 Fragebogen								
Zeitpunkt	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**
Baseline	197	194	98,5	98,5	95	95	100,0	100,0
Woche 7	157	135	86,0	68,5	66	48	72,7	50,5
Woche 13	100	95	95,0	48,2	29	22	75,9	23,2
Woche 19	74	65	87,8	33,0	12	11	91,7	11,6
Woche 25	61	54	88,5	27,4	6	4	66,7	4,2
Woche 31	45	41	91,1	20,8	4	3	75,0	3,2
Woche 37	32	28	87,5	14,2	1	1	100,0	1,1
Woche 43	25	22	88,0	11,2	1	1	100,0	1,1
Woche 49	22	19	86,4	9,6	0	0	0	0,0
Woche 55	17	11	64,7	5,6	0	0	0	0,0
Woche 61	16	10	62,5	5,1	0	0	0	0,0
Woche 67	15	8	53,3	4,1	0	0	0	0,0
Woche 73	15	8	53,3	4,1	0	0	0	0,0
Woche 79	12	3	25,0	1,5	0	0	0	0,0
Woche 85	12	1	8,3	0,5	0	0	0	0,0
Woche 91	12	2	16,7	1,0	0	0	0	0,0
Woche 97	11	1	9,1	0,5	0	0	0	0,0
Woche 103	11	1	9,1	0,5	0	0	0	0,0
Woche 109	11	1	9,1	0,5	0	0	0	0,0
Behandlungsende	186	129	69,4	65,5	95	64	67,4	67,4

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial.
Anmerkungen: Die erwartete Anzahl von Patienten zu Beginn der Studie war definiert als die Anzahl der randomisierten Patienten. Die erwartete Anzahl von Patienten bei jeder Visite (Post-Baseline) entsprach der Anzahl der Patienten, die am Leben waren und keinen Progress erlitten hatten. Die erwartete Anzahl von Patienten zum Behandlungsende entsprach der Anzahl der Patienten in der jeweiligen Safety-Population.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im vorliegenden Dossier wurden für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Gesamtscore) Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte gegenüber Baseline (bzw. 2 Punkte und 4 Punkte als Sensitivitätsanalyse) durchgeführt. Für die Scores der Subskalen des FHSI-8 wurden Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 1 Punkt gegenüber Baseline durchgeführt.

Ereigniszeitanalysen

RCT REACH

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a] (Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a] (Monate)** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)					
Morbidität - Symptomatik					
FHSI-8 – Gesamtscore und Scores der Subskalen (Zeit bis zur Verschlechterung*)					
Gesamtscore	53 / 119 44,5	2,86 [1,64; 4,21]	62 / 131 47,3	1,64 [1,48; 2,76]	0,701 [0,484; 1,015] 0,0575
Scores der Subskalen					
Energiemangel	54 / 119 45,4	1,91 [1,61; 3,25]	58 / 131 44,3	1,68 [1,48; 2,76]	0,862 [0,594; 1,25] 0,412
Übelkeit	38 / 119 31,9	4,40 [2,86; NE]	37 / 131 28,2	4,11 [2,17; NE]	0,898 [0,57; 1,417] 0,6173
Schmerzen	47 / 119 39,5	3,32 [2,73; 4,40]	61 / 131 46,6	1,84 [1,48; 2,83]	0,639 [0,435; 0,939] 0,0231
Gewichtsverlust	33 / 119 27,7	5,09 [4,17; 16,26]	36 / 131 27,5	4,17 [2,79; 15,44]	0,729 [0,449; 1,183] 0,196
Rückenschmerzen	43 / 119 36,1	4,17 [1,91; 15,74]	49 / 131 37,4	2,73 [1,61; 4,40]	0,748 [0,495; 1,129] 0,1599
Fatigue	50 / 119 42	3,25 [1,61; 6,01]	57 / 131 43,5	1,87 [1,48; 2,76]	0,778 [0,53; 1,141] 0,1933
Ikterus	16 / 119 13,4	NE [NE; NE]	16 / 131 12,2	NE [NE; NE]	0,887 [0,442; 1,779] 0,7293

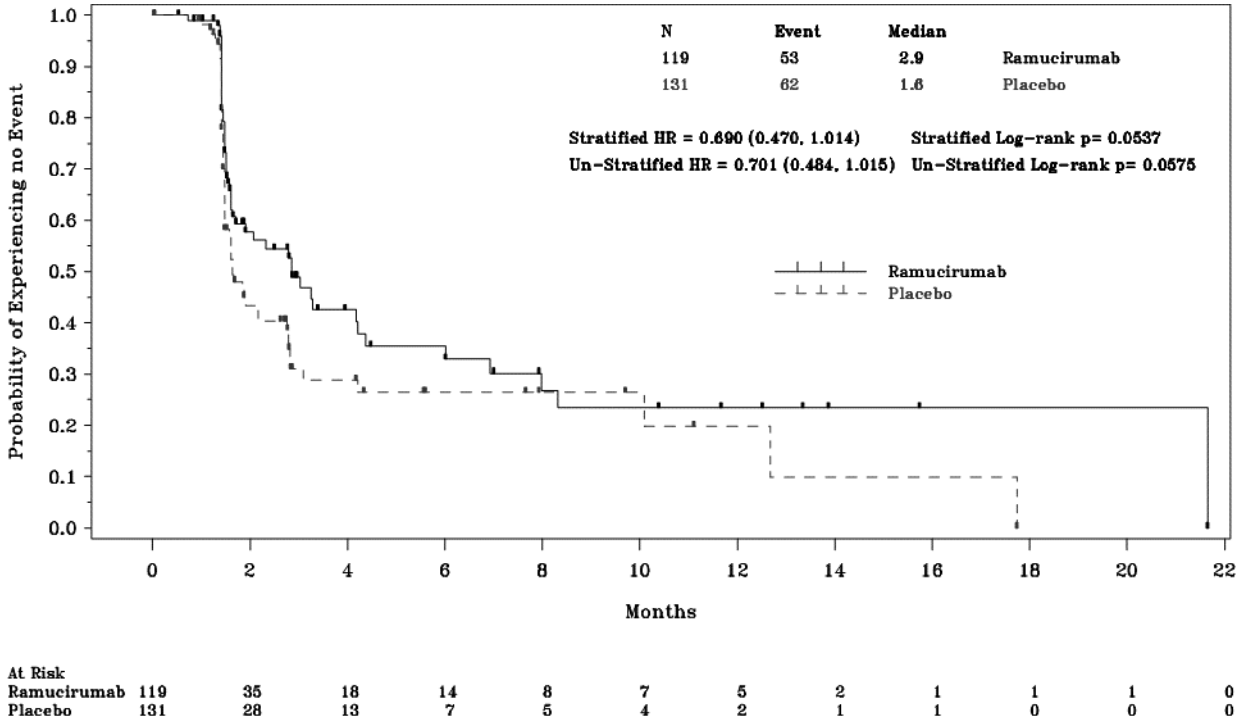
Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend	51 / 119 42,9	2,73 [1,64; 4,30]	48 / 131 36,6	3,02 [1,64; 9,03]	1,053 [0,71; 1,562] 0,8106

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: *Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID); für die Symptomskalen wurde eine Veränderung von mindestens 1 Punkt als relevant angesehen. [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert.

Gesamtscore. Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) ergibt ein unstratifiziertes HR = 0,701 (95%-KI [0,484; 1,015]). Der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (p = 0,0575) (Tabelle 4-43).

Scores der Subskalen. In der Subskala Schmerzen des FHSI-8 Fragebogens zeigt sich in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC (p = 0,0231). Es ergibt sich ein unstratifiziertes HR = 0,639 (95%-KI [0,435; 0,939]). Das entspricht einer Verringerung des Risikos, eine Intensivierung der Schmerzen zu erfahren, für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm um 36,1%. Der Unterschied in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung beträgt 1,5 Monate zugunsten von Ramucirumab+BSC (3,3 Monate) versus Placebo+BSC (1,8 Monate). In den übrigen Subskalen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-43).

In Abbildung 4-10 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) graphisch dargestellt.



Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.
Anmerkungen: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test.

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskalen; MID ≥ 1 Punkt) der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) sind in Abbildung 4-82 bis Abbildung 4-89 in Anhang 4-J dargestellt.

Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis[c]** **n / N** **%**	**Median (Monate) [95%-KI] [a]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median (Monate) [95%-KI][a]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)					
Morbidität - Symptomatik					
FHSI-8 – Gesamtscore (MID 2 Punkte)					
Gesamtscore	67 / 119 56,3	1,61 [1,51; 2,30]	73 / 131 55,7	1,58 [1,48; 1,68]	0,822 [0,589; 1,149] 0,2406
FHSI-8 – Gesamtscore (MID 4 Punkte)					
Gesamtscore	42 / 119 35,3	4,21 [2,86; 9,92]	55 / 131 42,0	1,84 [1,48; 2,83]	0,599 [0,398; 0,899] 0,0129

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID). [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: HR und 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des unstratifizierten Cox-Modells mit der Behandlung als Kovariable geschätzt.

Sensitivitätsanalysen (Gesamtscore). Die Sensitivitätsanalyse für den FHSI-8 Gesamtscore (Zeit bis zur Verschlechterung) in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) unter Anwendung einer MID von 2 Punkten (unstratifiziertes HR = 0,822; 95%-KI [0,589; 1,149]; p = 0,2406) unterstützt dieses Ergebnis (statistisch nicht signifikant) (Tabelle 4-44).

Die Sensitivitätsanalyse für den FHSI-8 Gesamtscore (Zeit bis zur Verschlechterung) in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) unter Anwendung einer MID von 4 Punkten ist statistisch signifikant (unstratifiziertes HR = 0,599; 95%-KI [0,398; 0,899]; p = 0,0129) (Tabelle 4-44).

Mit HR zwischen 0,599 und 0,822 (Tabelle 4-44) sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) als robust einzustufen.

Für die Scores der Subskalen wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Zusammenfassung. Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) ergibt in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf den Gesamtscore. In der Subskala Schmerzen (MID ≥ 1 Punkt) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von

Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC (p = 0,0231). Es ergibt sich ein unstratifiziertes HR = 0,639 (95%-KI [0,435; 0,939]). Der Unterschied in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung beträgt in dieser Subskala 1,5 Monate zugunsten von Ramucirumab+BSC (3,3 Monate) versus Placebo+BSC (1,8 Monate).

RCT REACH-2

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

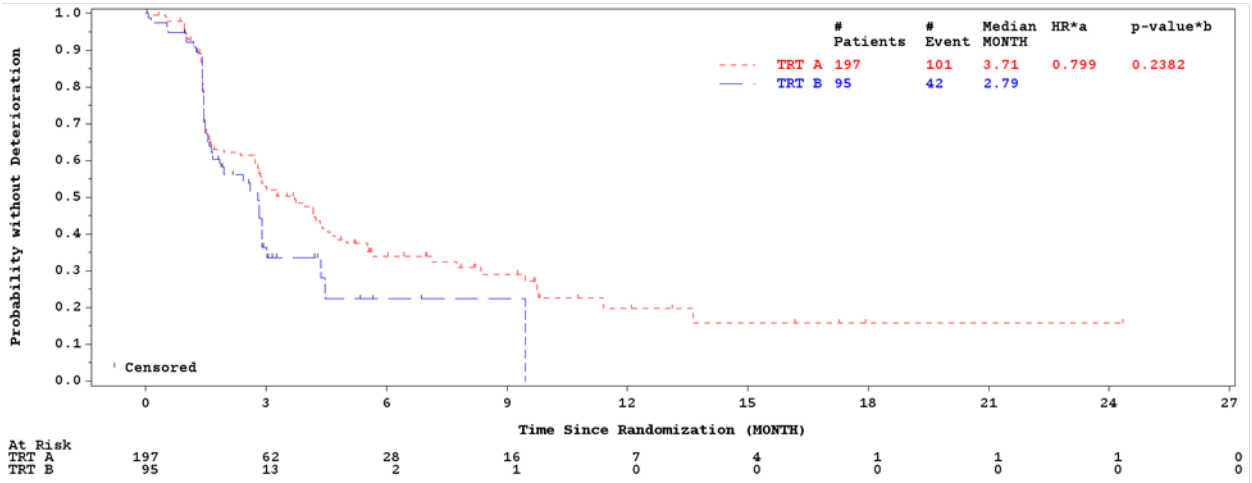
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Ramucirumab+BSC** **Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Placebo+BSC** **Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)					
Morbidität - Symptomatik					
FHSI-8 – Gesamtscore und Scores der Subskalen (Zeit bis zur Verschlechterung*)					
Gesamtscore	101 / 197 51,3	3,71 [2,79; 4,40]	42 / 95 44,2	2,79 [1,64; 2,89]	0,750 [0,518; 1,085] 0,1271
Scores der Subskalen					
Energiemangel	101 / 197 51,3	2,83 [1,64; 3,91]	38 / 95 40	3,02 [1,54; 4,37]	1,016 [0,697; 1,48] 0,9398
Übelkeit	64 / 197 32,5	8,18 [4,34; 9,79]	25 / 95 26,3	4,37 [2,83; NE]	0,739 [0,459; 1,191] 0,2155
Schmerzen	100 / 197 50,8	4,17 [2,83; 4,73]	38 / 95 40	2,89 [1,94; 4,37]	0,843 [0,575; 1,238] 0,376
Gewichtsverlust	73 / 197 37,1	6,90 [4,34; 9,46]	31 / 95 32,6	3,25 [2,79; 6,93]	0,655 [0,423; 1,013] 0,0557
Rückenschmerzen	72 / 197 36,5	6,51 [4,67; 9,76]	36 / 95 37,9	2,89 [1,94; 6,93]	0,566 [0,373; 0,859] 0,0071
Fatigue	108 / 197 54,8	2,86 [1,91; 3,75]	44 / 95 46,3	2,17 [1,54; 2,83]	0,814 [0,569; 1,164] 0,2606
Ikterus	14 / 197 7,1	NE [NE; NE]	8 / 95 8,4	NE [5,68; NE]	0,491 [0,2; 1,208] 0,1151
Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend	97 / 197 49,2	4,14 [2,76; 5,59]	33 / 95 34,7	4,37 [1,68; NE]	1,000 [0,669; 1,495] 0,9936

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: *Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID); für die Symptomskalen wurde eine Veränderung von mindestens 1 Punkt als relevant angesehen.
[a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert.

Gesamtscore. Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) in der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)) ergibt ein unstratifiziertes HR = 0,750 (95%-KI [0,518; 1,085]). Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant (p = 0,1271) (Tabelle 4-45).

Scores der Subskalen. In der Subskala Rückenschmerzen des FHSI-8 Fragebogens zeigt sich in der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC in der Ereigniszeitanalyse (p = 0,0071). Hier ergibt sich ein unstratifiziertes HR = 0,566 (95%-KI [0,373; 0,859]). Das entspricht einer Verringerung des Risikos, eine Intensivierung der Rückenschmerzen zu erfahren, für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm um 43,4%. Der Unterschied in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung beträgt 3,6 Monate zugunsten von Ramucirumab+BSC (6,5 Monate) versus Placebo+BSC (2,9 Monate). In den übrigen Subskalen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-45).

In Abbildung 4-11 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) graphisch dargestellt.



Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; TRT A: Ramucirumab+BSC; TRT B: Placebo+BSC.
Anmerkungen: Stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test. HR ist stratifiziert nach den Randomisierungsstrata (geographische Region, makrovaskuläre Invasion, ECOG PS zu Baseline (IWRS)).

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskalen; MID ≥ 1 Punkt) der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) sind in Abbildung 4-90 bis Abbildung 4-97 in Anhang 4-J dargestellt.

Tabelle 4-46: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*; Gesamtscore) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**HR[a] [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)					
Morbidität - Symptomatik					
FHSI-8 – Gesamtscore (MID 2 Punkte)					
Gesamtscore	113 / 197 57,3	2,83 [1,61;4,17]	45 / 95 47,4	1,84 [1,48;2,89]	0,877 [0,616;1,248] 0,4656
FHSI-8 – Gesamtscore (MID 4 Punkte)					
Gesamtscore	80 / 197 40,6	4,73 [4,17;7,89]	35 / 95 36,8	2,89 [2,60;4,37]	0,674 [0,446;1,019] 0,0613

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: *Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID).[a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert.

Sensitivitätsanalysen (Gesamtscore). Die Sensitivitätsanalysen für den FHSI-8 Gesamtscore (Zeit bis zur Verschlechterung) der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) unter Anwendung einer MID von 2 Punkten (HR = 0,877; 95%-KI [0,616;1,248]; p = 0,4656) bzw. 4 Punkten (unstratifiziertes HR = 0,674; 95%-KI [0,446;1,019]; p = 0,0613) unterstützen dieses Ergebnis (jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied) (Tabelle 4-46).

Zusammenfassung: Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; MID $\geq$ 3 Punkte) zeigt in der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf den Gesamtscore. In der Subskala Rückenschmerzen (MID $\geq$ 1 Punkt) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC (p = 0,0071). Hier ergibt sich ein unstratifiziertes HR = 0,566 (95%-KI [0,373; 0,859]) zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC. Der Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung in dieser Subskala beträgt 3,6 Monate zugunsten von Ramucirumab+BSC (6,5 Monate) versus Placebo+BSC (2,9 Monate).

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

IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (AFP_{high})

Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Meta-Analyse sind für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) erfüllt:

- Die RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) und die RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) entsprechen einander in Bezug auf das Studiendesign, die Patientenpopulation und das Behandlungsregime (Abschnitt 4.2.5.1).
- Die Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) war in beiden Studien identisch (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3).
- Die Heterogenitätstests waren nicht signifikant, von daher liegt Homogenität (der Behandlungseffekte) vor.

Die REACH-Studien sind deshalb für eine Meta-Analyse der Studienergebnisse medizinisch und methodisch geeignet. Da die Daten der REACH-Studien auf Patientenebene zur Verfügung stehen, konnte eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt werden.

Gesamtscore

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC** **(N = 316)**	**Placebo+BSC** **(N = 226)**	**Unterschied zwischen den Behandlungsarmen**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)			
Morbidität			
Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Gesamtscore; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 3 Punkte)			
Anzahl[a], n (%)	154 (48,7)	104 (46,0)	
Zahl der zensierten Patienten, n (%)	162 (51,3)	122 (54,0)	
Mediane Zeit zur Verschlechterung (Monate) [95%-KI][b]	3,25 [2,79; 4,21]	1,91 [1,61; 2,79]	1,34
Log-Rank p-Wert [zweiseitig]			
Stratifiziert	0,0152		
Unstratifiziert	0,0168		
Hazard Ratio [95%-KI][c]			
Stratifiziert	0,725 [0,559; 0,941]		
Unstratifiziert	0,734 [0,571; 0,945]		

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: FACT-Hepatobiliary Symptom Index-8; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial.

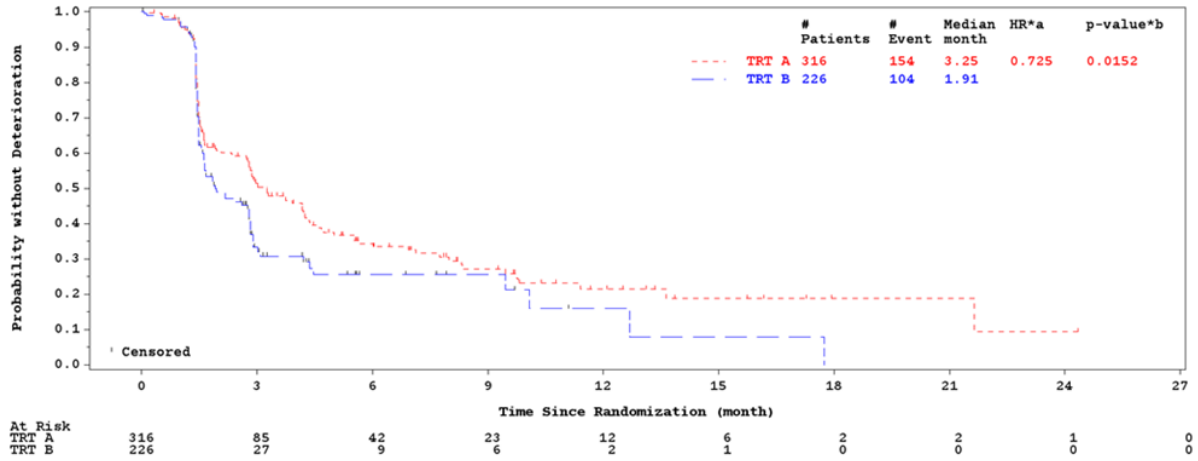
Anmerkungen: Cut-off Datum: RCT REACH: 18.03.2014; RCT REACH-2: 15.03.2018.

[a]: Probanden, für die keine Evaluation nach Baseline vorlag, wurden am Datum der Randomisierung zensiert; [b]: Mediane wurden zusammen mit ihren 95%-KI mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt; [c]: Das Hazard Ratio und das 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung eines unstratifizierten / stratifizierten Cox-Modells mit der Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt ein stratifiziertes HR = 0,725 [0,559; 0,941]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC ist statistisch signifikant (p = 0,0152). Das entspricht einer Verringerung des Risikos, eine Verschlechterung der Symptomatik zu erleben, für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm um 26,6% im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) ist für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (3,3 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,9 Monate) im Median um 1,4 Monate verlängert (Tabelle 4-47 und Abbildung 4-12).

Der Wirksamkeitsunterschied zwischen Ramucirumab+BSC und Placebo+BSC bezüglich des Endpunkts Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore;

MID ≥ 3 Punkte) zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven zugunsten von Ramucirumab+BSC durch eine deutliche Trennung beider Kurvenverläufe (Abbildung 4-12).



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; TRT A: Ramucirumab+BSC; TRT B: Placebo+BSC.
Anmerkungen: HR stratifiziert nach den Randomisierungsstrata (geographische Region, makrovaskuläre Invasion, ECOG PS zu Baseline (IWRS)); stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskalen; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) sind in Abbildung 4-98 bis Abbildung 4-105 in Anhang 4-J dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) (Sensitivitätsanalysen) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)					
Morbidität - Symptomatik					
FHSI-8 – Gesamtscore (MID 2 Punkte)					
Gesamtscore	180 / 316 57,0	2,07 [1,61;2,89]	118 / 226 52,2	1,61 [1,48;1,84]	0,836 [0,657; 1,065] 0,1454
FHSI-8 – Gesamtscore (MID 4 Punkte)					
Gesamtscore	122 / 316 38,6	4,67 [4,17;6,97]	90 / 226 39,8	2,79 [1,87;2,89]	0,632 [0,474; 0,843] 0,0017

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: *Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID). [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Das Hazard Ratio (Ramucirumab vs. Placebo) und 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells mit Behandlung als Kovariable geschätzt; stratifizierte Analyse.

Sensitivitätsanalysen. Die Sensitivitätsanalysen zum FHSI-8 Gesamtscore (Zeit bis zur Verschlechterung; MID 2 Punkte: stratifiziertes HR = 0,836; 95%-KI [0,657; 1,065]; p = 0,1454); MID 4 Punkte: stratifiziertes HR = 0,632; 95%-KI [(0,474; 0,843)]; p = 0,0017) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC im Endpunkt Symptomatik; mit stratifizierten HR zwischen 0,632 und 0,836 sind die Ergebnisse als robust anzusehen (Tabelle 4-48).

Scores der Subskalen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)					
Morbidität - Symptomatik					
FHSI-8 – Gesamtscore und Scores der Subskalen (Zeit bis zur Verschlechterung*)					
Gesamtscore	154 / 316 48,7	3,25 [2,79; 4,21]	104 / 226 46	1,91 [1,61; 2,79]	0,725 [0,559; 0,941] 0,0152
Scores der Subskalen					
Energiemangel	155 / 316 49,1	2,79 [1,71; 3,25]	96 / 226 42,5	2,17 [1,61; 2,89]	0,935 [0,720; 1,216] 0,6005
Übelkeit	102 / 316 32,3	7,75 [4,34; 9,76]	62 / 226 27,4	4,37 [2,83; NE]	0,819 [0,588; 1,143] 0,2287
Schmerzen	147 / 316 46,5	4,17 [2,86; 4,40]	99 / 226 43,8	2,60 [1,68; 2,89]	0,736 [0,563; 0,961] 0,0248
Gewichtsverlust	106 / 316 33,5	6,01 [4,34; 9,26]	67 / 226 29,6	3,25 [2,86; 7,43]	0,687 [0,496; 0,952] 0,0231
Rückenschmerzen	115 / 316 36,4	5,65 [4,24; 7,13]	85 / 226 37,6	2,83 [1,94; 4,01]	0,652 [0,485; 0,878] 0,0044
Fatigue	158 / 316 50	2,86 [1,94; 3,81]	101 / 226 44,7	1,87 [1,61; 2,79]	0,797 [0,614; 1,035] 0,0868
Ikterus	30 / 316 9,5	NE [NE; NE]	24 / 226 10,6	NE [NE; NE]	0,715 [0,407; 1,257] 0,2394
Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend	148 / 316 46,8	3,02 [2,73; 4,30]	81 / 226 35,8	3,09 [1,84; 5,36]	1,026 [0,774; 1,362] 0,8603

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht.
Anmerkungen:
[*]Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant; für die Scores der Subskalen wurde eine Veränderung von mindestens 1 Punkt als relevant angesehen.
[a]: Berechnet nach Kaplan-Meier
[b]: Stratifiziert nach Studie, zweiseitiger Log-Rank p-Wert

Scores der Subskalen. Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskalen; MID ≥ 1 Punkte) in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt einen statistisch

signifikanten Vorteil für Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC für drei der acht Symptomskalen (Tabelle 4-49):

- Im Score der Subskala **Schmerzen** des FHSI-8 Fragebogens (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) zeigt sich in den gepoolten REACH (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC (p = 0,0248). Es ergibt sich ein stratifiziertes HR = 0,736 (95%-KI [0,563; 0,961]). Das entspricht einer Verringerung des Risikos, eine Intensivierung der Schmerzen zu erfahren, für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm um 26,4%. Der Unterschied in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung beträgt 1,6 Monate zugunsten von Ramucirumab+BSC (4,2 Monate) versus Placebo+BSC (2,6 Monate) (Tabelle 4-49).
- Im Score Subskala **Gewichtsverlust** des FHSI-8 Fragebogens (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) zeigt sich in den gepoolten REACH (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC (p = 0,0231). Es ergibt sich ein stratifiziertes HR = 0,687 (95%-KI [0,496; 0,952]). Das entspricht einer Verringerung des Risikos, einen Gewichtsverlust zu erfahren, für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm um 31,3%. Der Unterschied in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung beträgt 2,7 Monate zugunsten von Ramucirumab+BSC (6,0 Monate) versus Placebo+BSC (3,3 Monate) (Tabelle 4-49).
- Im Score Subskala **Rückenschmerzen** des FHSI-8 Fragebogens zeigt sich in den gepoolten RCT REACH (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC in der Ereigniszeitanalyse (p = 0,0044). Es ergibt sich ein stratifiziertes HR = 0,652 (95%-KI [0,485; 0,878]). Das entspricht einer Verringerung des Risikos, eine Intensivierung der Rückenschmerzen zu erleiden, für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm um 34,8%. Der Unterschied in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung beträgt 2,9 Monate zugunsten von Ramucirumab+BSC (5,7 Monate) versus Placebo+BSC (2,8 Monate) (Tabelle 4-49).

Der Wirksamkeitsunterschied zwischen Ramucirumab+BSC und Placebo+BSC bezüglich der Scores der Subskalen Schmerzen (Abbildung 4-100), Gewichtsverlust (Abbildung 4-101) und Rückenschmerzen (Abbildung 4-102) des FHSI-8 Fragebogens zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven zugunsten von Ramucirumab+BSC durch eine deutliche Trennung der jeweiligen Kurvenverläufe.

Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskalen; MID ≥ 1 Punkte) in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt eine numerische Verringerung des stratifizierten HR zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC für vier der acht Symptomskalen (Tabelle 4-49):

- Energiemangel: Stratifiziertes HR = 0,935 (95%-KI [0,7200; 1,216]; p = 0,6005),
- Übelkeit: Stratifiziertes HR = 0,819 (95%-KI [0,588; 1,143]; p = 0,2287)
- Fatigue: Stratifiziertes HR = 0,797 (95%-KI [0,614; 1,035]; p = 0,0868)
- Ikterus: Stratifiziertes HR = 0,715 (95%-KI [0,407; 1,257]; p = 0,2394).

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskalen; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) sind für Energiemangel in Abbildung 4-98, für Übelkeit in Abbildung 4-99, für Fatigue in Abbildung 4-103 und für Ikterus in Abbildung 4-104 (Anhang 4-J) dargestellt.

Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskalen; MID ≥ 1 Punkte) in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt eine numerische Erhöhung des stratifizierten HR zuungunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC für eine der acht Symptomskalen (Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend: stratifiziertes HR = 1,026 (95%-KI [0,774; 1,362]; p = 0,8603) (Tabelle 4-49).

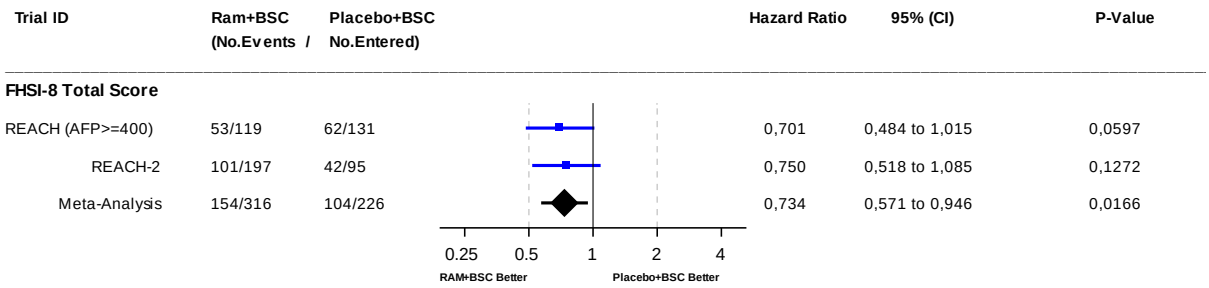
Die Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik – Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Score der Subskala; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ist in Abbildung 4-105 (Anhang 4-J) dargestellt.

Zur visuellen Untersuchung der Heterogenität und aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurden die Ergebnisse der Einzelstudien (AFP_{high}) in einem Forest-Plot dargestellt, zusammen mit dem zusammenfassenden Schätzer auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde anhand des Cochran's-Q-Tests und des Heterogenitätsmaßes I^2 evaluiert (Abbildung 4-14).

Gesamtscore. Der Heterogenitätstest für den Gesamtscore des FHSI-8 Fragebogens mit p = 0,7979 zeigt keine Heterogenität zwischen den Studien an. Dies wird durch das Ergebnis der I^2-Statistik bestätigt (I^2 = 0,0%) (Abbildung 4-13).

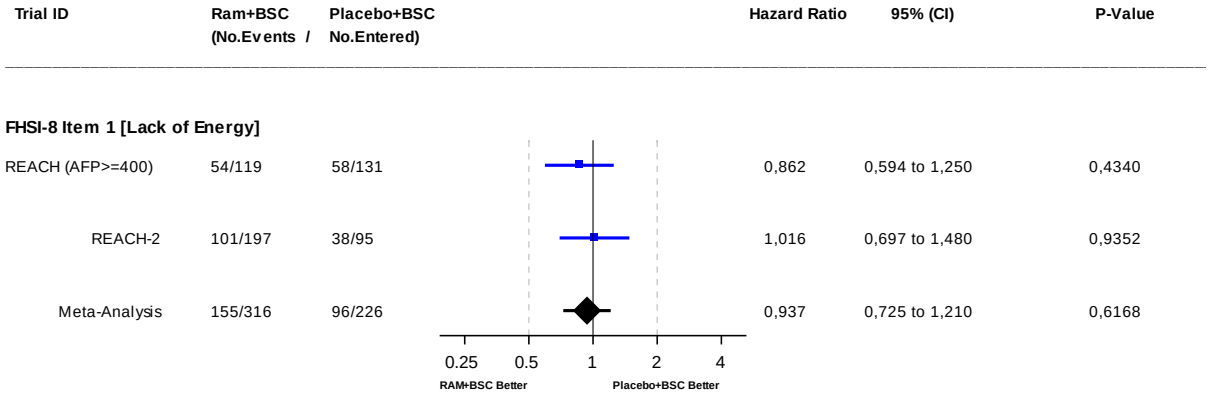
Scores der Subskalen. Der Heterogenitätstest für die Scores der Subskalen liegt durchgängig über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h., es liegt keine Heterogenität zwischen den Studien vor. Dies wird durch das Ergebnis der I^2-Statistik bestätigt (durchgängig I^2 = 0,0%).

Die Lage der Effektschätzer, der p-Werte und der zugehörigen 95%-KI der einzelnen Studien und der stratifizierten IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) sind für den Gesamtscore in Abbildung 4-13 dargestellt, diejenigen für die Scores der Subskalen sind in Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-21 dargestellt.



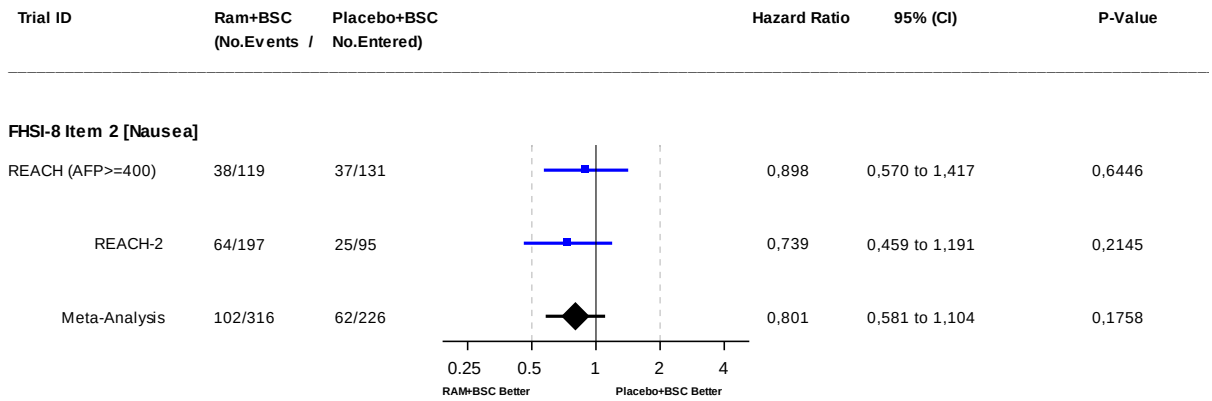
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; No.: Number; Ram: Ramucirumab; Trial ID: Studienbezeichnung.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-13: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; No.: Number; Ram: Ramucirumab; Trial ID: Studienbezeichnung.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

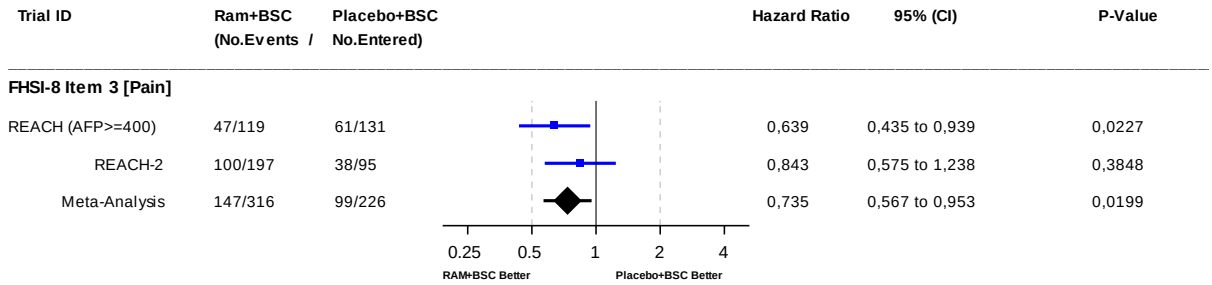
Abbildung 4-14: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Energiemangel; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,3357, P-Value=0,5623, I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; No.: Number; Ram: Ramucirumab; Trial ID: Studienbezeichnung.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

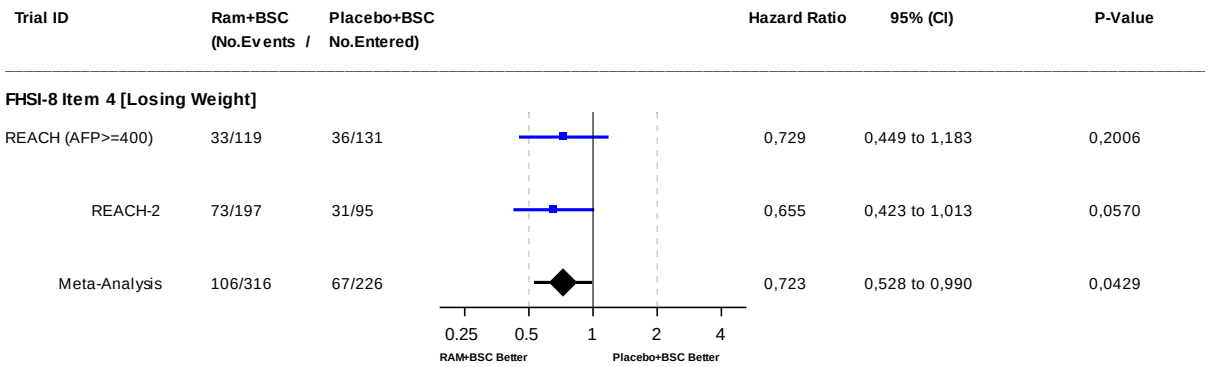
Abbildung 4-15: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Übelkeit; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,9981, P-Value=0,3178, I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect

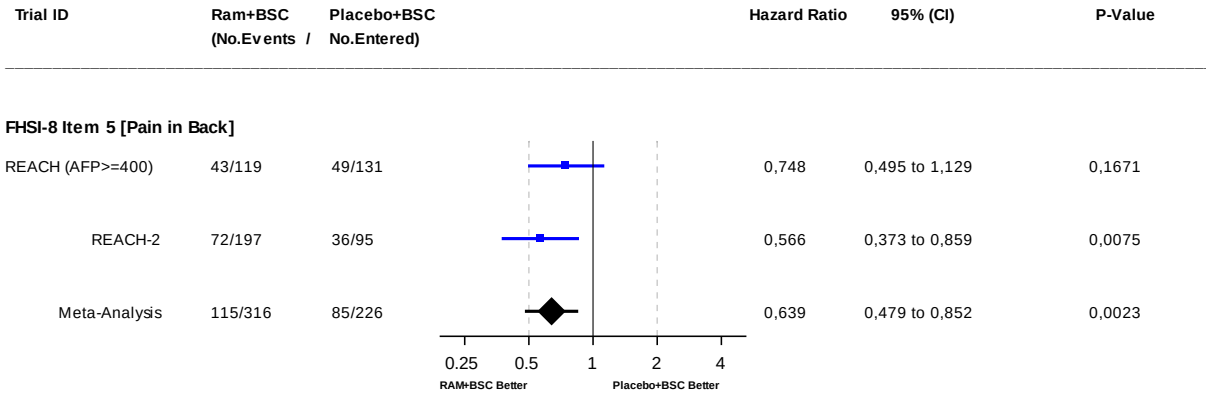
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; No.: Number; Ram: Ramucirumab; Trial ID: Studienbezeichnung.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-16: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Schmerzen; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



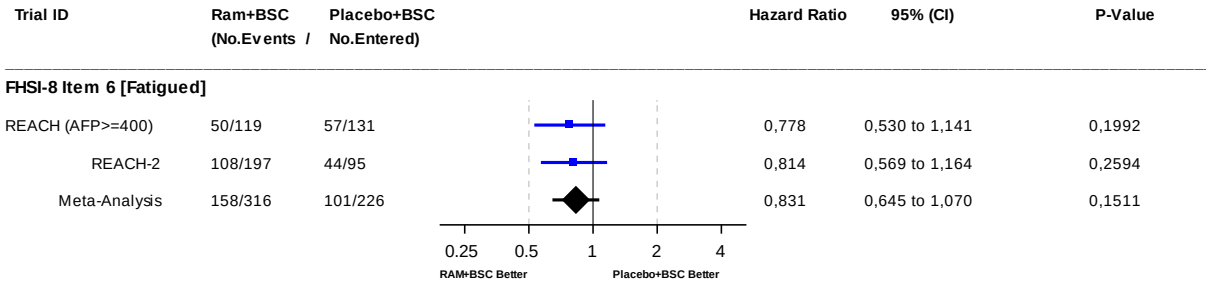
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; No.: Number; Ram: Ramucirumab; Trial ID: Studienbezeichnung.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-17: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Gewichtsverlust; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



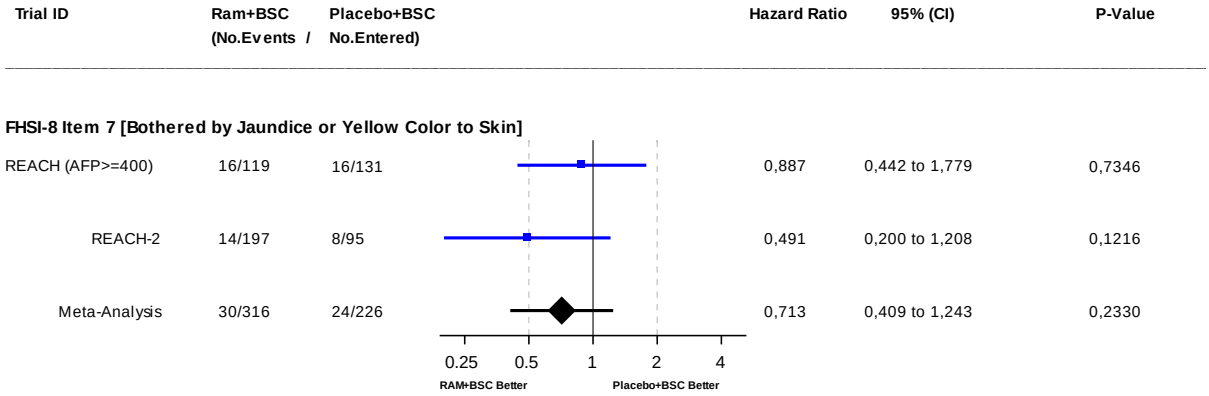
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; No.: Number; Ram: Ramucirumab; Trial ID: Studienbezeichnung.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-18: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Rückenschmerzen; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



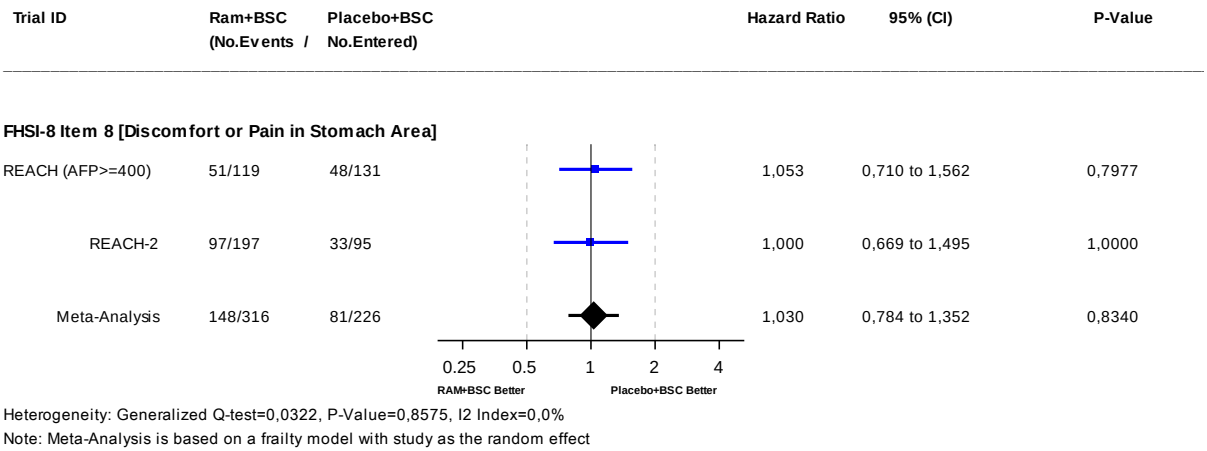
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; No.: Number; Ram: Ramucirumab; Trial ID: Studienbezeichnung.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-19: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Fatigue; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; No.: Number; Ram: Ramucirumab; Trial ID: Studienbezeichnung.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-20: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Ikterus; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; No.: Number; Ram: Ramucirumab; Trial ID: Studienbezeichnung.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-21: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Gesamtscore. Die IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) ergibt bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Vorteil für Ramucirumab+BSC mit einem stratifizierten HR = 0,734 (95%-KI [0,571; 0,946]) und einem p-Wert des Gesamteffekts von 0,0166 (Abbildung 4-13).

Das HR der IPD-Meta-Analyse (HR = 0,734) unterscheidet sich geringfügig von dem HR der stratifizierten Analyse (HR = 0,725), da die beiden Ansätze auf unterschiedlichen Methoden beruhen. Für die stratifizierte Analyse wurden die Daten der beiden Studien auf Patienten-Level, stratifiziert nach Studie, mit einem Cox Regressionsmodell berechnet, was auch den primären Analyseansatz für die regulatorische Einreichung der REACH-2 darstellt. Die IPD-Meta-Analyse beruht auf einem Random Effects Frailty Modell, das den Behandlungseffekt nach Adjustierung der Studie als zufälligen Effekt schätzt; diese Analyse stellt den supportiven Ansatz für die regulatorische Einreichung dar. Wie aus den Analysen ersichtlich ist, unterscheiden sich die Ergebnisse der verwendeten Modelle nur geringfügig.

Scores der Subskalen. Die IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskalen; MID ≥ 1 Punkt) ergibt bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Vorteil für Ramucirumab+BSC für drei der acht erfassten Symptome.

– Schmerzen: Stratifiziertes HR = 0,735 (95%-KI [0,567; 0,953]; p = 0,0199) (Abbildung 4-16),
– Gewichtsverlust: Stratifiziertes HR = 0,723 (95%-KI [0,528; 0,990]; p = 0,0429) (Abbildung 4-17) und
– Rückenschmerzen: Stratifiziertes HR = 0,639 (95%-KI [0,479; 0,852]; p = 0,0023) (Abbildung 4-18).

Für vier der acht Symptome (Scores der Subskalen) tritt eine numerische Verringerung des stratifizierten HR zugunsten von Ramucirumab+BSC auf:

– Energiemangel: Stratifiziertes HR =0,937 (95%-KI [0,725; 1,210]; p = 0,6168) (Abbildung 4-14),
– Übelkeit: Stratifiziertes HR = 0,801 (95%-KI [0,581; 1,104]; p = 0,1758) (Abbildung 4-15),
– Fatigue: Stratifiziertes HR = 0,831 (95%-KI [0,645; 1,070]; p = 0,1511) (Abbildung 4-19) und
– Ikterus: Stratifiziertes HR = 0,713 (95%-KI [0,409; 1,243]; p = 0,2330) (Abbildung 4-20).

Nur für eines der acht Symptome (Score der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend) wird eine numerische Erhöhung des stratifizierten HR zuungunsten von Ramucirumab+BSC beobachtet (HR = 1,030 (95%-KI [0,784; 1,352]; p = 0,8340) (Abbildung 4-21).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung) werden aufgrund der für den Patienten direkt erfahrbaren Symptome (Schmerzen verschiedener Kategorien, Übelkeit, Energiemangel, etc.) als patientenrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar erachtet.

4.3.1.3.1.2.4 Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) - RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung)

Studie	Operationalisierung
REACH	Der Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-3L VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt evaluiert. Ereigniszeitanalyse: Die Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS Scores war definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum ersten Datum, an dem eine Verschlechterung um mindestens 7 mm gegenüber Baseline beobachtet wurde. Falls keine Verschlechterung des EQ-5D VAS Scores eintrat, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des EQ-5D VAS Scores zensiert. Die Werte des der EQ-5D VAS zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung sind in Tabelle 4-125 in Anhang 4-L dargestellt. Zu den Erhebungszeitpunkten siehe Tabelle 4-4 und Anhang 4-G (zu Baseline, vor Zyklus 4, danach alle 12 Wochen, und am Ende der Behandlung). Statistisches Modell: Für die Bewertung des Gesundheitszustands in der vorliegenden Nutzenbewertung wurde ausschließlich die VAS des EQ-5D herangezogen (nicht aber die einzelnen Dimensionen des EQ-5D oder der Index Score). Die VAS des EQ-5D erfasst den vom Patienten selbst berichteten, aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 mm (bestmöglicher Gesundheitszustand). Im vorliegenden Dossier wurden Ereigniszeitanalysen zur EQ-5D VAS mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. In den Einzelstudien wurde die Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS Scores zwischen den Behandlungsgruppen basierend auf dem unstratifizierten, zweiseitigen Log-Rank-Test verglichen. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell verwendet. Imputation: Aufgrund des Einsatzes von Ereigniszeitanalysen wurden fehlende Daten nicht imputiert. Population: Die Analyse erfolgte für alle Patienten der RCT REACH mit AFP $\geq$ 400 ng/ml, die zu einem beliebigen Zeitpunkt mindestens ein „Item“ des Fragebogens beantwortet hatten (REACH AFP_{high} ITT-Population). Der Datenschnitt erfolgte am 18.03.2014. Sensitivitätsanalysen: Als Sensitivitätsanalyse wird auch eine MID von mindestens 10 mm dargestellt. Für weitere Details zur Methodik siehe Abschnitt 4.2.

REACH-2	Wie REACH. Unterschiede: Es wurde die VAS des EQ-5D-5L Fragebogens verwendet. Der Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-5L VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) basierte auf der REACH-2 ITT-Population für den Datenschnitt am 15.03.2018. Zu den Erhebungszeitpunkten siehe Tabelle 4-4 und Anhang 4-G (zu Baseline, alle 6 Wochen nach der Randomisierung, und zu Beginn des Kurzzeit-Follow-up). Da die Behandlung in der RCT REACH-2 erst ≤ 7 Tage nach der Randomisierung begann, während die Behandlung in der RCT REACH mit der ersten Dosis der Studienmedikation begann, ergibt sich zwischen den Studien ein Zeitversatz von bis zu 7 Tagen zwischen den Zyklen der beiden Studien. Außerdem divergieren die regelmäßigen Erhebungszeitpunkte im Laufe der Studien (RCT REACH - alle 12 Wochen; RCT REACH-2 - alle 6 Wochen). Die Werte des der EQ-5D VAS zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung sind in Tabelle 4-126 in Anhang 4-L dargestellt (Werte für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) in Tabelle 4-127). Für weitere Details zur Methodik siehe Abschnitt 4.2.
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; EQ-5D-3L / -5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Levels / 5 Levels; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Dose; mm: Millimeter; RCT: Randomized Controlled Trial; VAS: Visual Analogue Scale.	

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips[1]	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REACH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REACH-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial

RCT REACH

Das Verzerrungspotenzial der RCT REACH auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) wurde vom Patienten berichtet. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts Gesundheitszustand erfolgte für die REACH AFP_{high} ITT-Population; Letztere bezieht sich auf alle Patienten der RCT REACH, die AFP ≥ 400 ng/ml aufwiesen. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (8, 38, 78, 101). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.

RCT REACH-2

Das Verzerrungspotenzial der RCT REACH-2 auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) wurde vom Patienten berichtet. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (8, 38, 78, 101). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) als „niedrig“ eingestuft.

Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der REACH-Studien befinden sich in Anhang 4-F.

Rücklaufquoten

RCT REACH (AFP_{high})

Da die Anzahl der Patienten in der RCT REACH (AFP_{high}) mit der Zeit abnahm, verringerte sich im Laufe der Zeit auch die Anzahl der erhaltenen EQ-5D-3L Fragebögen, die bei jeder geplanten Evaluation ausgefüllt werden mussten. Die Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen für die EQ-5D VAS lag für Ramucirumab+BSC bis Zyklus 16 bei über 70%; diejenige für Placebo+BSC lag bis zum Behandlungsende bei über 70% (Tabelle 4-52).

RCT REACH-2

Da die Anzahl der Patienten in der RCT REACH-2 mit der Zeit abnahm, verringerte sich im Laufe der Zeit auch die Anzahl der erhaltenen EQ-5D-5L Fragebögen, die bei jeder geplanten Evaluation ausgefüllt werden mussten. Die Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen für die EQ-5D VAS lag für Ramucirumab+BSC bis Woche 49 bei über 70%; diejenige für Placebo+BSC lag bis Woche 43 bei über 70%, mit Ausnahme von Woche 25, wo sie bei 66,7% lag (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für EQ-5D-3L Fragebogen (VAS) im Verlauf der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

Studie	**Ramucirumab+BSC (N = 119)**				**Placebo+BSC (N = 131)**			
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)								
Rücklaufquote EQ-5D-3L								
Zeitpunkt	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**
Baseline	119	118	99,2	99,2	131	124	94,7	94,7
Zyklus 4	69	64	92,8	53,8	64	55	85,9	42,0
Zyklus 10	26	22	84,6	18,5	13	10	76,9	7,6
Zyklus 16	20	18	90,0	15,1	9	7	77,8	5,3
Behandlungsende	119	80	67,2	67,2	128	98	76,6	74,8

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D-3L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Levels; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial.
Anmerkungen: Die erwartete Anzahl der Patienten zu Beginn der Studie war definiert als die Anzahl der randomisierten Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml. Die erwartete Anzahl der Patienten bei jeder Visite (Post-Baseline) entsprach der Anzahl der Patienten, die am Leben waren und keinen Progress erlitten hatten. Die erwartete Anzahl der Patienten zum Behandlungsende entsprach der Anzahl der Patienten in der jeweiligen Safety-Population.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L Fragebogen (VAS) im Verlauf der RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Studie	**Ramucirumab+BSC (N = 197)**				**Placebo+BSC (N = 95)**			
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)								
Rücklaufquote EQ-5D-5L								
Zeitpunkt	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**
Baseline	197	195	99,0	99,0	95	95	100,0	100,0
Woche 7	158	136	86,1	69,0	66	49	74,2	51,6
Woche 13	100	95	95,0	48,2	29	22	75,9	23,2
Woche 19	75	65	86,7	33,0	12	11	91,7	11,6
Woche 25	61	54	88,5	27,4	6	4	66,7	4,2
Woche 31	45	42	93,3	21,3	4	3	75,0	3,2
Woche 37	32	29	90,6	14,7	1	1	100,0	1,1
Woche 43	25	22	88,0	11,2	1	1	100,0	1,1
Woche 49	22	19	86,4	9,6	0	0	0	0,0
Woche 55	17	11	64,7	5,6	0	0	0	0,0
Woche 61	16	10	62,5	5,1	0	0	0	0,0
Woche 67	15	8	53,3	4,1	0	0	0	0,0
Woche 73	15	8	53,3	4,1	0	0	0	0,0
Woche 79	12	3	25,0	1,5	0	0	0	0,0
Woche 85	12	1	8,3	0,5	0	0	0	0,0
Woche 91	12	2	16,7	1,0	0	0	0	0,0
Woche 97	11	1	9,1	0,5	0	0	0	0,0
Woche 103	11	1	9,1	0,5	0	0	0	0,0
Woche 109	11	1	9,1	0,5	0	0	0	0,0
Behandlungsende	186	129	69,4	65,5	95	64	67,4	67,4

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial.
Anmerkungen: Die erwartete Anzahl der Patienten zu Beginn der Studie war definiert als die Anzahl der randomisierten Patienten. Die erwartete Anzahl der Patienten bei jeder Visite (Post-Baseline) entsprach der Anzahl der Patienten, die am Leben waren und keinen Progress erlitten hatten. Die erwartete Anzahl der Patienten zum Behandlungsende entsprach der Anzahl der Patienten in der jeweiligen Safety-Population.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im vorliegenden Dossier wurden für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 mm (bzw. 10 mm als Sensitivitätsanalyse) durchgeführt.

Ereigniszeitanalysen

RCT REACH

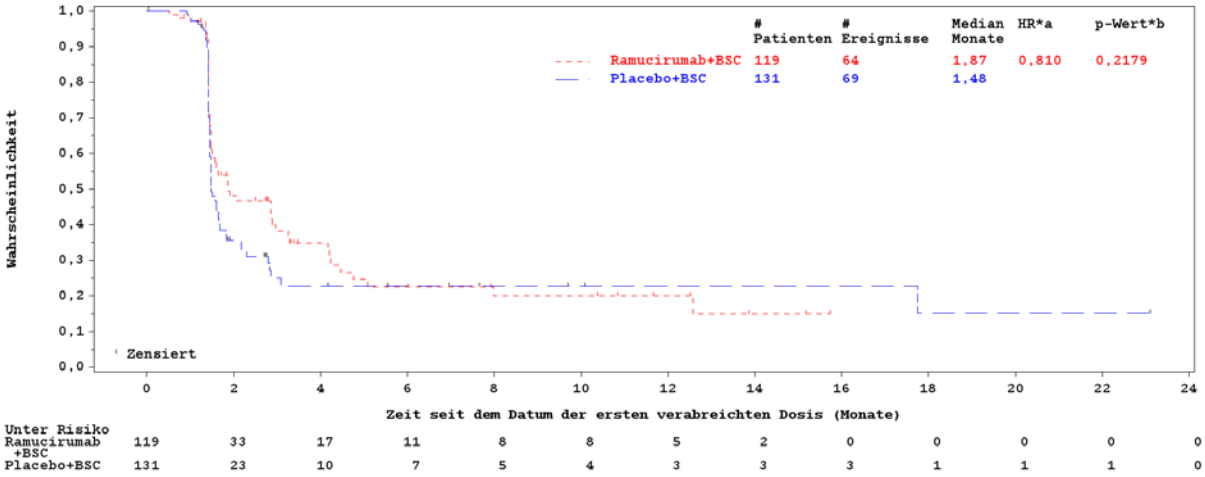
Tabelle 4-54: Ergebnisse und Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)					
Morbidität – Symptomatik (Gesundheitszustand)					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung)					
EQ-5D VAS ≥ 7 mm	64 / 119 53,8	1,87 [1,51; 2,96]	69 / 131 52,7	1,48 [1,45; 1,68]	0,810 [0,574; 1,143] 0,2179
EQ-5D VAS ≥ 10 mm	63 / 119 52,9	1,91 [1,51; 2,96]	66 / 131 50,4	1,58 [1,48; 1,84]	0,846 [0,596; 1,200] 0,3276

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; Difference; mm: Millimeter; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert.

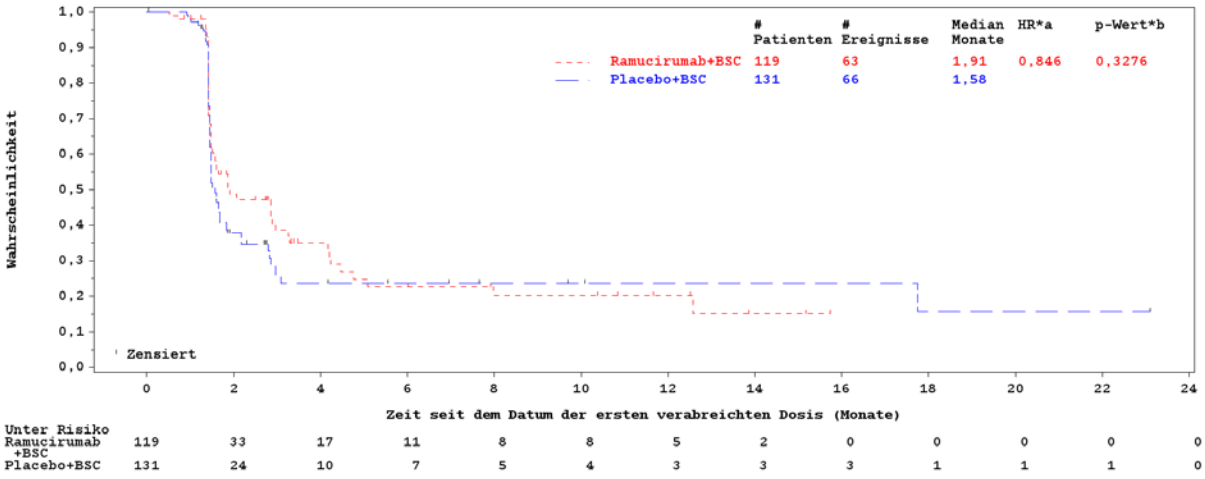
Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) ergibt ein unstratifiziertes HR = 0,810 (95%-KI [0,574; 1,143]). Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant (p = 0,2179) (Tabelle 4-54).

In Abbildung 4-22 und in Abbildung 4-23 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) für die MID ≥ 7 mm und ≥ 10 mm graphisch dargestellt.



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: Unstratifiziert; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: Unstratifiziert; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 10 mm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

Sensitivitätsanalyse. Die Sensitivitätsanalyse für die EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung) in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) unter Anwendung einer MID von mindestens 10 mm (HR = 0,846; 95%-KI [0,596; 1,2]; p = 0,3276) unterstützt dieses Ergebnis (statistisch nicht signifikant) (Tabelle 4-54).

RCT REACH-2

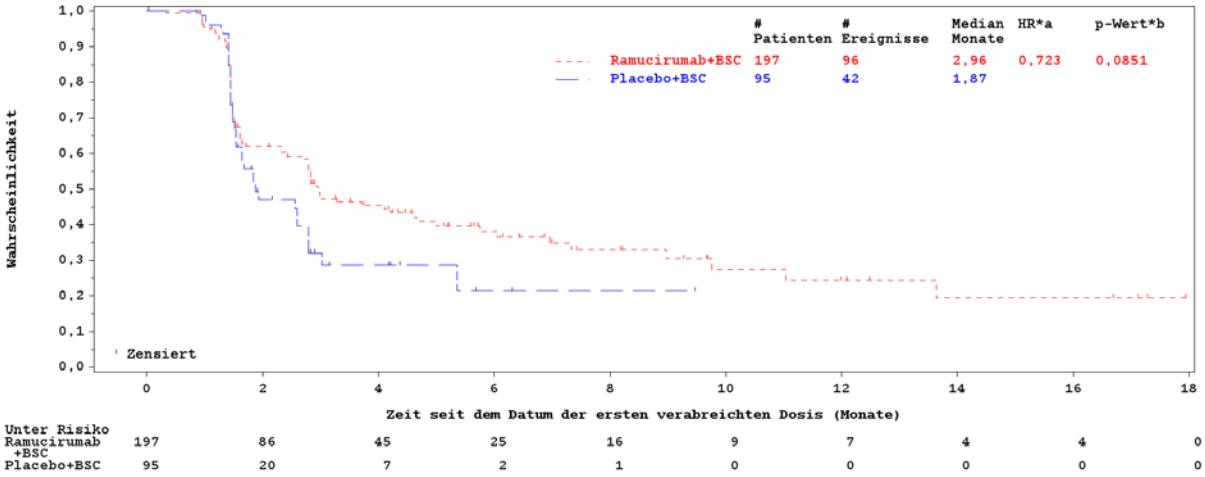
Tabelle 4-55: Ergebnisse und Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)					
Morbidität – Symptomatik (Gesundheitszustand)					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung)					
EQ-5D VAS ≥ 7 mm	96 / 197 48,7	2,96 [2,79; 4,67]	42 / 95 44,2	1,87 [1,54; 2,79]	0,723 [0,498; 1,049] 0,0851
EQ-5D VAS ≥ 10 mm	96 / 197 48,7	2,96 [2,79; 4,67]	42 / 95 44,2	1,87 [1,54; 2,79]	0,715 [0,493; 1,037] 0,0753

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; mm: Millimeter; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert.

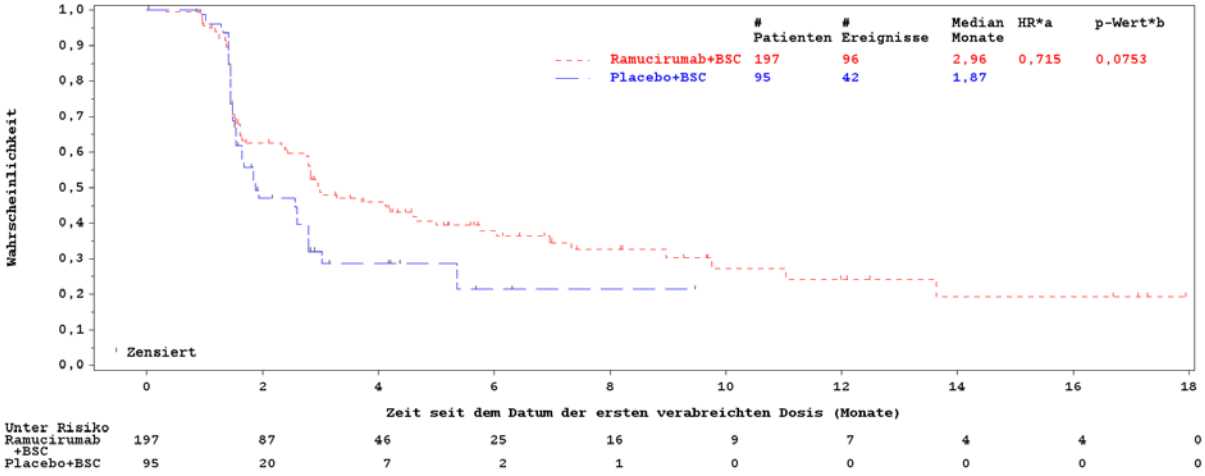
Die Ereigniszeitanalyse zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) in der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) ergibt ein unstratifiziertes HR = 0,723 (95%-KI [0,498; 1,049]). Der Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant (p = 0,0851) (Tabelle 4-55).

In Abbildung 4-24 und in Abbildung 4-24 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) für die MID ≥ 7 mm und ≥ 10 mm graphisch dargestellt.



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: Unstratifiziert; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: Unstratifiziert; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 10 mm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Sensitivitätsanalyse. Die Sensitivitätsanalyse für die EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung) in der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) unter Anwendung einer MID von mindestens 10 mm (HR = 0,715; 95%-KI [0,493; 1,037]; p = 0,0753) unterstützt dieses Ergebnis (statistisch nicht signifikant) (Tabelle 4-55).

Zusammenfassung: In der Gesamtschau zeigen die Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID $\geq$ 7 mm) in der RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) und in der RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf den Score der EQ-5D VAS. Die Sensitivitätsanalyse mit einer MID $\geq$ 10 mm unterstützt dieses Ergebnis.

Im Umkehrschluss bedeutet dies jedoch auch, dass die Behandlung mit Ramucirumab+BSC im Vergleich zur Behandlung mit Placebo+BSC zu keiner höheren Beeinträchtigung des Gesundheitszustands, beispielsweise durch UE der Studienmedikation, führt.

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

IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (AFP_{high})

Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Meta-Analyse sind für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) erfüllt:

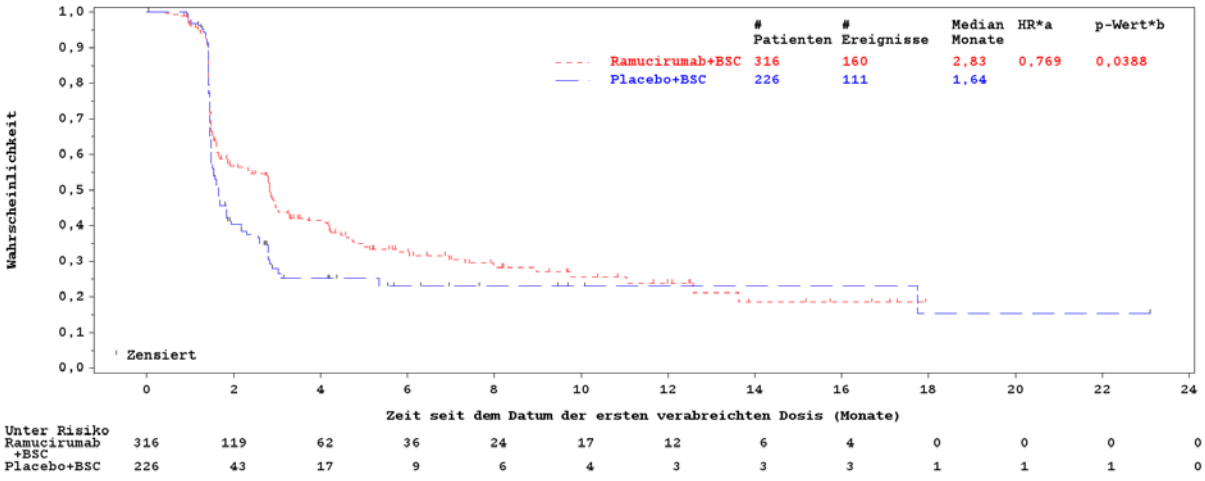
- Die RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population) und die RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population) entsprechen einander in Bezug auf das Studiendesign, die Patientenpopulation und das Behandlungsregime (Abschnitt 4.2.5.1).
- Die Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) war in beiden Studien identisch (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4).
- Die Heterogenitätstests waren nicht signifikant, von daher liegt Homogenität (der Behandlungseffekte) vor.

Die REACH-Studien sind deshalb für eine Meta-Analyse der Studienergebnisse medizinisch und methodisch geeignet. Da die Daten der REACH-Studien auf Patientenebene zur Verfügung stehen, konnte eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID $\geq$ 7 mm) in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt ein stratifiziertes HR = 0,769 (95%-KI [0,596; 0,991]). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC (p = 0,0388). Das entspricht einer Verringerung des Risikos, eine Verschlechterung des Gesundheitszustands zu erleben, für die Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm um 23,1% im Vergleich zu den Patienten im Placebo+BSC-Arm. Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustand ist für Patienten im Ramucirumab+BSC-

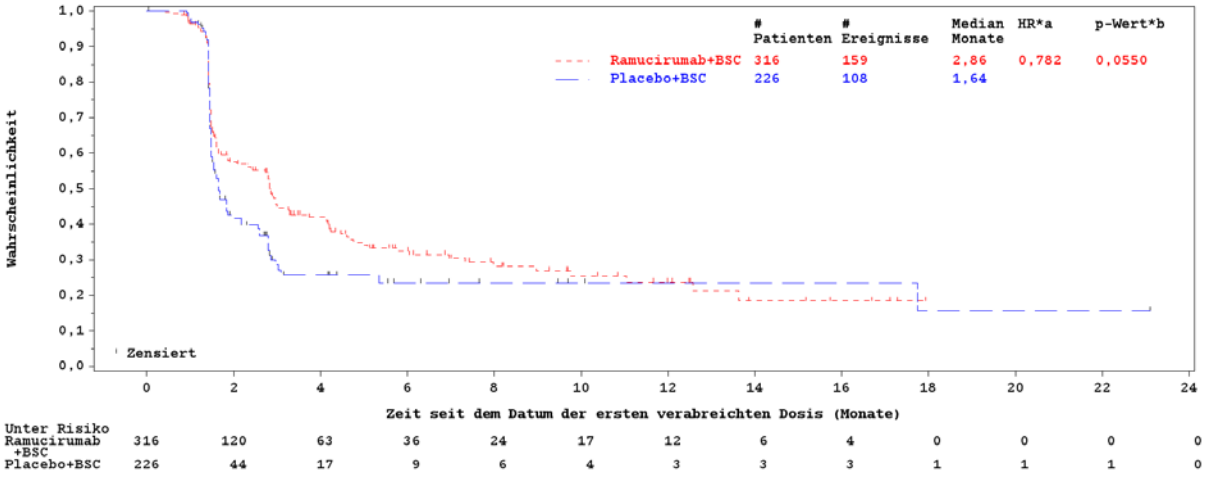
Arm (2,8 Monate) im Median um 1,2 Monate verlängert im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,6 Monate) (Tabelle 4-56).

Der Wirksamkeitsunterschied zwischen Ramucirumab+BSC und Placebo+BSC bezüglich des Endpunkts Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven zugunsten von Ramucirumab+BSC durch eine deutliche Trennung beider Kurvenverläufe (Abbildung 4-26, Abbildung 4-27).



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: Stratifiziert nach Studie; [b]: Stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert (stratifiziert nach Studie).

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: Stratifiziert nach Studie; [b]: Stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert (stratifiziert nach Studie).

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 10 mm) aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm bzw. 10 mm) (Sensitivitätsanalysen) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)					
Morbidität - Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung)					
EQ-5D VAS ≥ 7 mm	160 / 316 50,6	2,83 [2,33; 3,25]	111 / 226 49,1	1,64 [1,48; 1,87]	0,769 [0,596; 0,991] 0,0388
EQ-5D VAS ≥ 10 mm	159 / 316 50,3	2,86 [2,33; 3,29]	108 / 226 47,8	1,64 [1,51; 1,94]	0,782 [0,605; 1,011] 0,0550

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; mm: Millimeter; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus.
Anmerkungen: [1]: MID ≥ 7 mm bzw. ≥ 10 mm.
a: Berechnet nach Kaplan-Meier
b: Stratifiziert nach Studie, zweiseitiger Log-Rank p-Wert.

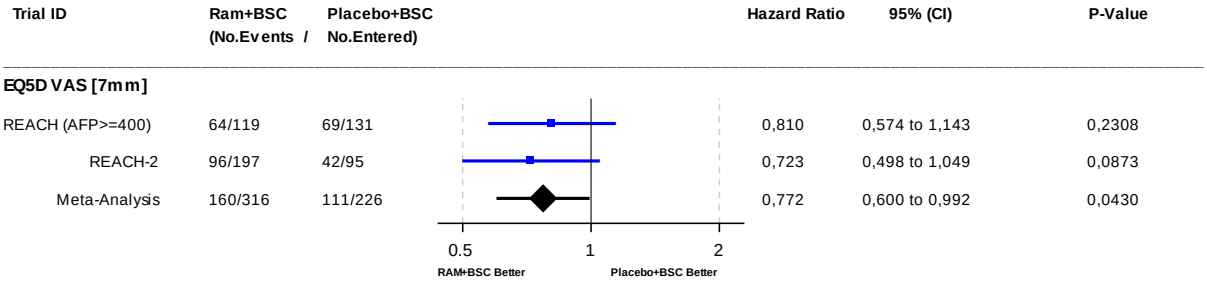
Sensitivitätsanalysen. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse unterstützt die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigt die Überlegenheit von Ramucirumab+BSC im Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D; Zeit bis zur Verschlechterung) gegenüber Placebo+BSC; mit beobachteten stratifizierten HR zwischen 0,769 und 0,782 sind die Ergebnisse als robust anzusehen (Tabelle 4-56).

Zur visuellen Untersuchung der Heterogenität und aus Gründen der formalen Vollständigkeit wurden die Ergebnisse der Einzelstudien (AFP_{high}) in einem Forest-Plot dargestellt, zusammen mit dem zusammenfassenden Schätzer auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde anhand des Cochran's-Q-Tests und des Heterogenitätsmaßes I^2 evaluiert (Abbildung 4-28 A und B).

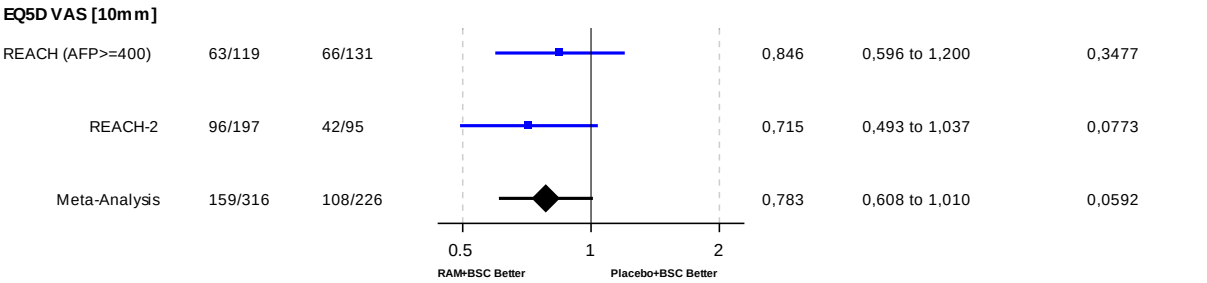
Der Heterogenitätstest für die MID von mindestens 7 mm zeigt keine Heterogenität zwischen den Studien an (p = 0,6602). Dies wird durch das Ergebnis der I^2-Statistik bestätigt (I^2 = 0,0%) (Abbildung 4-28 A). Auch für die MID von mindestens 10 mm wurde eine mögliche Heterogenität der REACH-Studien (AFP_{high}) mit Hilfe des Cochran's-Q-Tests überprüft. Der Heterogenitätstest für die MID von mindestens 10 mm mit p = 0,5194 zeigt keine Heterogenität zwischen den Studien an. Dies wird durch das Ergebnis der I^2-Statistik bestätigt (I^2 = 0,0%) (Abbildung 4-28 B).

Die Lage der Effektschätzer, der p-Werte und der zugehörigen 95%-KI der einzelnen Studien und der stratifizierten IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm bzw. 10 mm) sind in Abbildung 4-28 (A bzw. B) dargestellt.

A



B



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Trial ID: Studienbezeichnung; RAM: Ramucirumab; VAS: Visual Analog Scale.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-28: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm (A) bzw. 10 mm (B)) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Die IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) ergibt bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Vorteil für Ramucirumab+BSC mit einem stratifizierten HR = 0,772 (95%-KI [0,600; 0,992]) und einem p-Wert des Gesamteffekts von 0,0430 (Abbildung 4-28 A).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die EQ-5D VAS gilt in der Onkologie als weit verbreitetes sowie verlässliches und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Auch in der Indikation HCC wurde dieser Fragebogen bereits in klinischen Studien (Cabozantinib, Nivolumab, Regorafenib) verwendet (34, 35, 106).

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥7 mm bzw. 10 mm) werden als patientenrelevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar erachtet.

4.3.1.3.1.1 Sicherheit - RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts UE (erhoben als Patienten mit UE)

Studie	Operationalisierung
REACH	UE wurden in der Studie als sekundäre Endpunkte erhoben. Bei allen in diesem Dossier dargestellten UE handelt es sich um unter der Behandlung auftretende UE (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE). Zu den Erhebungszeitpunkten siehe Tabelle 4-4 und Anhang 4-G. UE wurden durch den Prüfarzt nach MedDRA™ (Version 16.1; klassifiziert als PT und SOC und LLT) dokumentiert; ihr Schweregrad wurde gemäß NCI-CTCAE Version 4.0 bewertet. In die Analyse wurden UE eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, sowie UE, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten. Für die gepoolten Daten aus REACH (AFP_{high}) und REACH 2 wurde die MedDRA™ Version 20.1 verwendet. Statistisches Modell: Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Behandlungsarmen (siehe Abschnitt unter Tabelle 4-58) wurden im Rahmen der Nutzenbewertung die Zeiten bis zum Auftreten eines UE beider Behandlungsarme verglichen. Dafür wurden *post hoc* Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Folgende Ereignisse wurden betrachtet: • Zeit bis zum ersten UE (jegliche und nach PT) • Zeit bis zum ersten SUE (jegliche und nach PT) • Zeit bis zum ersten UE CTCAE-Grad ≥ 3 (jegliche und nach PT) • Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte (jegliche und nach PT) • Zeit bis zum ersten AESI (jegliche und nach konsolidierten Begriffen). Für den Gruppenvergleich der Einzelstudien wurde ein unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Für den Gruppenvergleich der gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) wurde nach Studie stratifiziert, und es wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit dem Faktor Studie berechnet.

	Ist in mindestens einem der Behandlungsarme kein Ereignis aufgetreten (n = 0), kann die Ereigniszeitanalyse nicht berechnet werden. Deskriptiv wurden zusätzlich dargestellt: Inzidenzraten für SOC und / oder PT für die am häufigsten auftretenden UE der Kategorien UE (≥ 20% Auftreten in jeglichem Behandlungsarm), SUE (≥ 1,5% Auftreten in jeglichem Behandlungsarm), UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5% Auftreten in jeglichem Behandlungsarm) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten (je ≥ 1% Auftreten in jeglichem Behandlungsarm). Population: Die Analyse UE basierte auf der REACH AFP_{high} Safety-Population (d. h., der Patienten der Safety-Population der RCT REACH mit AFP ≥ 400 ng/ml) für den Datenschnitt am 18.03.2014.
REACH-2	Siehe REACH. Unterschiede: In der RCT REACH-2 wurden UE durch den Prüfarzt nach MedDRA™ (Version 20.1; klassifiziert in PT und SOC) dokumentiert. Die Analyse der UE basierte auf der REACH-2 Safety-Population für den Datenschnitt am 15.03.2018.
Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LLT: Lower Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ml: Milliliter; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NCI: National Cancer Institute; ng: Nanogramm: PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT REACH und REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
REACH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REACH-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund unterschiedlicher medianer Behandlungsdauern

- RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population): Ramucirumab+BSC-Arm 8,0 Wochen; Placebo+BSC-Arm 6,1 Wochen

- RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population): Ramucirumab+BSC-Arm 12,0 Wochen; Placebo+BSC-Arm 8,0 Wochen

- gepoolte REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population): Ramucirumab+BSC-Arm 11,9 Wochen; Placebo+BSC-Arm 7,0 Wochen

wurden alle Ereigniszeitanalysen für UE mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich der Einzelstudien wurde ein unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Für den Gruppenvergleich der gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) wurde nach Studie stratifiziert, und es wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet.

RCT REACH

Das Verzerrungspotenzial der RCT REACH auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung der Endpunkte zur Sicherheit erfolgte durch hinsichtlich der Behandlung verblindetes Studienpersonal. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Auswertung der UE erfolgte für die REACH AFP_{high} Safety-Population; Letztere bezieht sich auf alle Patienten der RCT REACH, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und die AFP $\geq$ 400 ng/ml aufwiesen. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Sicherheit wird als adäquat beurteilt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (8, 38, 78, 101). Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit als „niedrig“ eingestuft.

RCT REACH-2

Das Verzerrungspotenzial der RCT REACH-2 auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung der Endpunkte zur Sicherheit erfolgte durch hinsichtlich der Behandlung verblindetes Studienpersonal. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Auswertung der UE erfolgte für die REACH-2 Safety-Population. Sie bezieht sich auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Sicherheit wird als adäquat beurteilt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (7, 39, 84, 102). Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit als „niedrig“ eingestuft.

Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der REACH-Studien befinden sich in Anhang 4-F.

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

4.3.1.3.1.1.1 Unerwünschte Ereignisse - RCT

RCT REACH (AFP_{high})

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population)					
Unerwünschte Ereignisse					
Jegliches UE	115 / 119 96,6	0,23 [0,10; 0,39]	124 / 128 96,9	0,43 [0,30; 0,49]	1,217 [0,943; 1,571] 0,1245
Jegliches SUE	43 / 119 36,1	14,49 [5,85; NE]	47 / 128 36,7	6,74 [3,09; NE]	0,936 [0,616; 1,42] 0,7535
Jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3	65 / 119 54,6	3,25 [2,00; 7,13]	74 / 128 57,8	2,33 [1,87; 3,42]	0,890 [0,636; 1,245] 0,4838
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte	17 / 119 14,3	24,18 [14,62; 24,18]	13 / 128 10,2	NE [7,56; NE]	1,086 [0,519; 2,273] 0,8266
Jegliches AESI	83 / 119 69,7	1,35 [0,95; 1,91]	79 / 128 61,7	1,77 [1,22; 2,00]	1,236 [0,908; 1,683] 0,1808

Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TE(S)AE.

In der RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) zeigt die Ereigniszeitanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im Risiko für das Auftreten jeglichen UE (gesamt), SUE, CTCAE Grad ≥ 3, UE, das zum Therapieabbruch führte, und jeglicher AESI (Tabelle 4-59).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-106, Abbildung 4-127, Abbildung 4-164 und Abbildung 4-186 in Anhang 4-J dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der Ereigniszeitanalysen der UE nach PT folgt für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) im nachstehenden Abschnitt unter Meta-Analysen.

RCT REACH-2

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population)					
Unerwünschte Ereignisse					
Jegliches UE	191 / 197 97	0,33 [0,20; 0,39]	82 / 95 86,3	0,46 [0,26; 0,56]	1,533 [1,18; 1,992] 0,0018
Jegliches SUE	66 / 197 33,5	16,39 [7,62; NE]	27 / 95 28,4	6,14 [3,94; 9,86]	0,811 [0,512; 1,286] 0,3748
Jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3	116 / 197 58,9	3,65 [2,60; 5,16]	42 / 95 44,2	5,06 [2,79; 6,14]	1,040 [0,725; 1,49] 0,8368
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte	35 / 197 17,8	19,55 [13,37; NE]	10 / 95 10,5	NE [NE; NE]	1,066 [0,513; 2,215] 0,8645
Jegliches AESI	150 / 197 76,1	1,35 [0,95; 1,87]	52 / 95 54,7	2,73 [1,48; 3,94]	1,470 [1,070; 2,019] 0,0170

Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TE(S)AE.

In der RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) zeigt die Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten jeglicher UE bzw. AESI unter Ramucirumab+BSC-Therapie versus Placebo+BSC-Therapie.

Für SUE, UE CTCAE-Grad ≥ 3 und für UE, die zum Therapieabbruch führten, ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-60).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-114, Abbildung 4-146, Abbildung 4-176 und Abbildung 4-191 in Anhang 4-J dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der Ereigniszeitanalysen der UE nach PT folgt für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) im nachstehenden Abschnitt unter Meta-Analysen.

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

IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (AFP_{high})

Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Meta-Analyse sind für den Endpunkt Sicherheit erfüllt:

- Die RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) und die RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) entsprechen einander in Bezug auf das Studiendesign, die Patientenpopulation und das Behandlungsregime (Abschnitt 4.2.5.1).
- Die Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit war in beiden Studien identisch (Abschnitt 4.3.1.3.1.1).
- Die Heterogenitätstests waren nicht signifikant, von daher liegt Homogenität (der Behandlungseffekte) vor.

Die REACH-Studien sind deshalb für eine Meta-Analyse der Studienergebnisse medizinisch und methodisch geeignet. Da die Daten der REACH-Studien auf Patientenebene zur Verfügung stehen, konnte eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt werden.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} Safety-Population)					
Unerwünschte Ereignisse					
Jegliches UE	306 / 316 96,8	0,26 [0,20; 0,39]	206 / 223 92,4	0,43 [0,33; 0,49]	1,364 [1,138; 1,634] 0,0009
Jegliches SUE	109 / 316 34,5	14,49 [7,62; NE]	74 / 223 33,2	6,74 [3,94; 18,07]	0,878 [0,643; 1,199] 0,4126
Jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3	181 / 316 57,3	3,61 [2,63; 4,67]	116 / 223 52,0	3,09 [2,33; 3,91]	0,957 [0,750; 1,221] 0,7125
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte	52 / 316 16,5	19,55 [14,62; NE]	23 / 223 10,3	NE [NE; NE]	1,076 [0,639; 1,810] 0,7832

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Jegliches AESI	233 / 316 73,7	1,38 [0,95; 1,54]	131 / 223 58,7	1,94 [1,48; 2,40]	1,346 [1,081; 1,676] 0,0080

Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: nicht errechenbar, nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TE(S)AE.

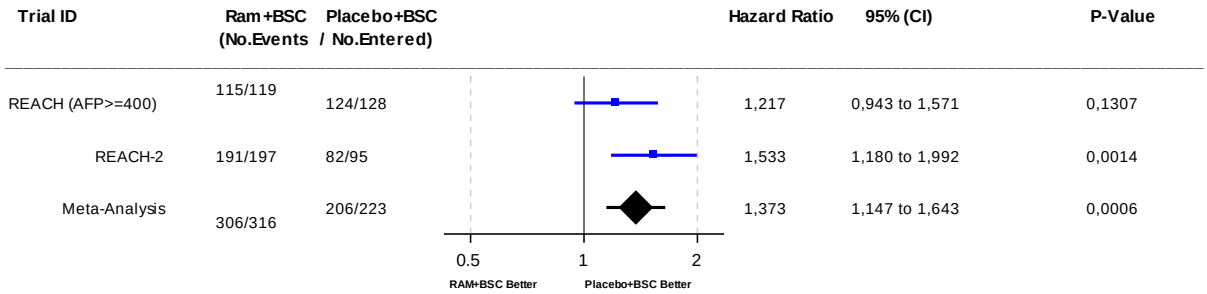
In den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) zeigt die Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten jeglicher UE (HR = 1,364; 95%-KI [1,138; 1,634]; p = 0,0009) bzw. jeglicher AESI (HR = 1,346; 95%-KI [1,081; 1,676]; p = 0,0080) unter Ramucirumab+BSC-Therapie versus Placebo+BSC-Therapie.

Für SUE, UE CTCAE-Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führten, ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-61).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-121, Abbildung 4-155, Abbildung 4-180 und Abbildung 4-208 in Anhang 4-J dargestellt.

Die Lage der Effektschätzer, der p-Werte und der zugehörigen 95%-KI der einzelnen Studien und der stratifizierten IPD-Meta-Analyse sind in Abbildung 4-29 bis Abbildung 4-33 dargestellt.

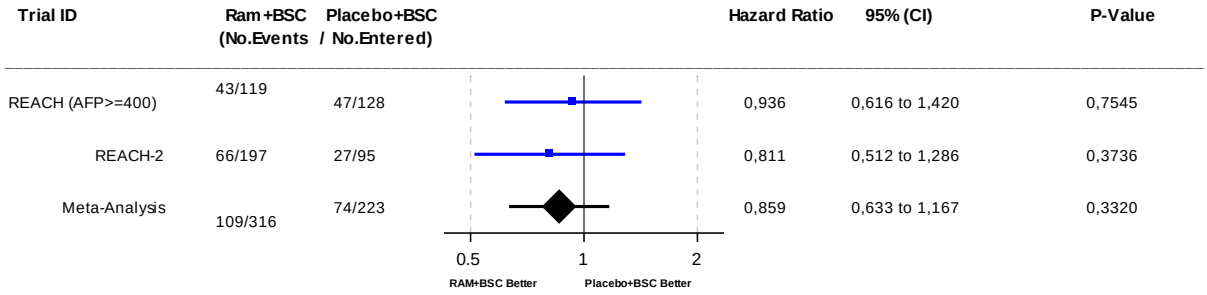
Es sei darauf hingewiesen, dass sich die Effektschätzer (HR) und Konfidenzintervalle in Tabelle 4-61 und in den nachfolgenden Abbildungen geringfügig unterscheiden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die Stratifizierung in der gepoolten Analysen und in den Forest-Plots unterscheidet. Darüber hinaus kommt es zu geringfügigen Unterschieden in den p-Werten. Dies ist darin begründet, dass in Tabelle 4-61 der Log-Rank p-Wert aus der Kaplan-Meier-Analyse angegeben ist, wohingegen sich der p-Wert in den Forest-Plots auf das Hazard Ratio bezieht.



Heterogeneity: Generalized Q-test=1,0000, P-Value=0,3173,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

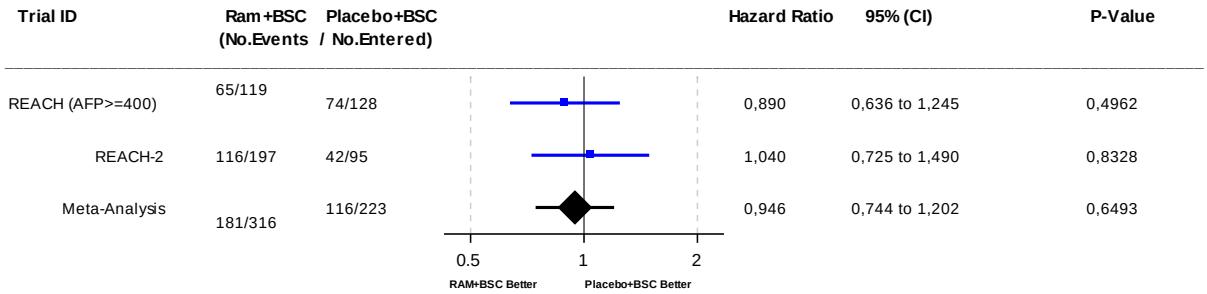
Abbildung 4-29: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,2020, P-Value=0,6531,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

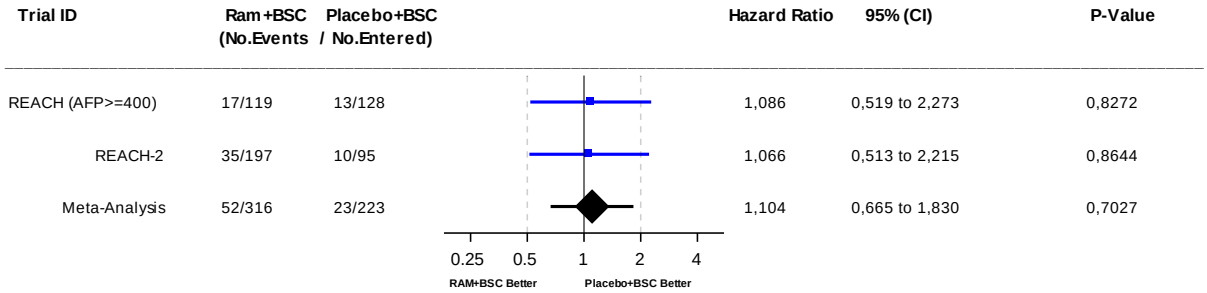
Abbildung 4-30: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,3827, P-Value=0,5362,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

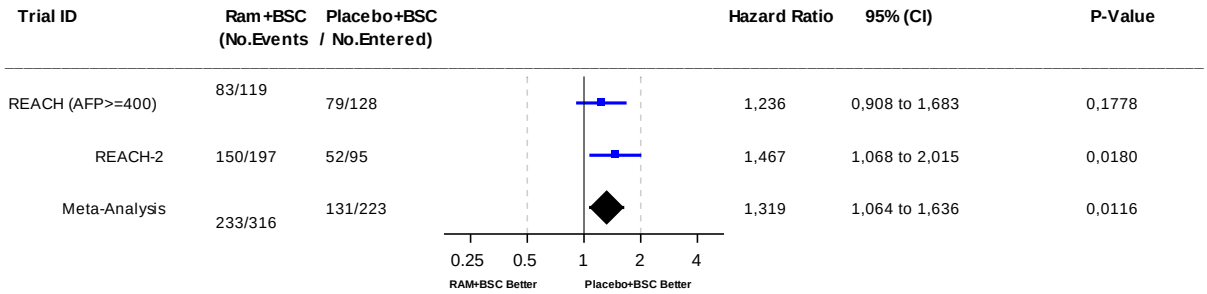
Abbildung 4-31: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0012, P-Value=0,9721,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-32: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten, aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,5732, P-Value=0,4490,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-33: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

4.3.1.3.1.1.2 Individuelle Unerwünschte Ereignisse - RCT

RCT REACH (AFP_{high})

Die Ergebnisse für die Anteile der Patienten mit individuellen UE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus der RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) sind in Tabelle 4-110 in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

	Ramucirumab+BSC		Placebo+BSC		Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population)					
Individuelle Unerwünschte Ereignisse (PT) ≥ 20%					
Ödem peripher	42 / 119 35,3	7,85 [5,52; NE]	25 / 128 19,5	NE [6,11; NE]	1,830 [1,113; 3,010] 0,0158
Aszites	31 / 119 26,1	13,34 [6,83; NE]	26 / 128 20,3	NE [7,39; NE]	1,159 [0,687; 1,956] 0,5789
Abdominalschmerz	22 / 119 18,5	NE [12,42; NE]	29 / 128 22,7	NE [6,93; NE]	0,741 [0,423; 1,298] 0,2912
Diarrhoe	26 / 119 21,8	14,09 [4,63; NE]	12 / 128 9,4	NE [7,95; NE]	2,040 [1,028; 4,051] 0,0376

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Appetit vermindert	24 / 119 20,2	NE [6,57; NE]	27 / 128 21,1	17,31 [17,31; NE]	0,907 [0,519; 1,584] 0,7326
Kopfschmerz	25 / 119 21,0	NE [NE; NE]	9 / 128 7,0	NE [7,52; NE]	3,161 [1,475; 6,777] 0,0018
Übelkeit	25 / 119 21,0	NE [14,23; NE]	25 / 128 19,5	NE [3,71; NE]	0,957 [0,548; 1,673] 0,8774

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

In der Ereigniszeitanalyse für die RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) sind die häufigsten individuellen UE nach PT (≥ 20% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) Ödem peripher, Aszites, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Appetit vermindert, Kopfschmerz und Übelkeit (Tabelle 4-62).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-107 bis Abbildung 4-113 in Anhang 4-J dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der Ereigniszeitanalysen der individuellen UE nach PT folgt für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) im nachstehenden Abschnitt unter Meta-Analysen.

RCT REACH-2

Die Ergebnisse für die Anteile der Patienten mit individuellen UE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus der RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) sind in Tabelle 4-111 in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population)					
Individuelle Unerwünschte Ereignisse (PT) ≥ 20%					
Fatigue	54 / 197 27,4	NE [8,440; NE]	16 / 95 16,8	NE [NE; NE]	1,509 [0,859; 2,652] 0,1500
Ödem peripher	50 / 197 25,4	16,59 [8,800; NE]	13 / 95 13,7	NE [NE; NE]	1,582 [0,853; 2,933] 0,1420
Hypertonie	48 / 197 24,4	NE [NE; NE]	12 / 95 12,6	NE [6,570; NE]	1,772 [0,938; 3,347] 0,0741
Appetit vermindert	46 / 197 23,4	NE [11,99; NE]	19 / 95 20,0	NE [4,630; NE]	0,922 [0,534; 1,593] 0,7710
Proteinurie	40 / 197 20,3	NE [13,37; NE]	4 / 95 4,2	NE [NE; NE]	4,167 [1,479; > 9,99] 0,0034
Obstipation	27 / 197 13,7	NE [15,57; NE]	19 / 95 20,0	NE [5,680; NE]	0,531 [0,290; 0,973] 0,0372

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

In der Ereigniszeitanalyse für die RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) sind die häufigsten individuellen UE nach PT (≥ 20% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) Fatigue, Ödem peripher, Hypertonie, Appetit vermindert, Proteinurie und Obstipation (

Tabelle 4-63).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-115 bis Abbildung 4-120 in Anhang 4-J dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der Ereigniszeitanalysen der individuellen UE nach PT folgt für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) im nachstehenden Abschnitt unter Meta-Analysen.

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

IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (AFP_{high})

Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Meta-Analyse sind für den Endpunkt Sicherheit erfüllt:

- Die RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) und die RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) entsprechen einander in Bezug auf das Studiendesign, die Patientenpopulation und das Behandlungsregime (Abschnitt 4.2.5.1).
- Die Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit war in beiden Studien identisch (Abschnitt 4.3.1.3.1.1).
- Die Heterogenitätstests waren nicht signifikant, von daher liegt Homogenität (der Behandlungseffekte) vor.

Die REACH-Studien sind deshalb für eine Meta-Analyse der Studienergebnisse medizinisch und methodisch geeignet. Da die Daten der REACH-Studien auf Patientenebene zur Verfügung stehen, konnte eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse für die Anteile der Patienten mit individuellen UE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit $\geq 20\%$ Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) sind in Tabelle 4-112 in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} Safety-Population)					
Individuelle Unerwünschte Ereignisse (PT) ≥ 20%					
Ödem peripher	92 / 316 29,1	16,59 [8,770; NE]	38 / 223 17,0	NE [NE; NE]	1,730 [1,172; 2,554] 0,0054
Fatigue	76 / 316 24,1	21,65 [NE; NE]	39 / 223 17,5	NE [11,14; NE]	1,203 [0,808; 1,791] 0,3631
Appetit vermindert	70 / 316 22,2	NE [12,22; NE]	46 / 223 20,6	17,31 [17,31; NE]	0,915 [0,619; 1,351] 0,6546
Aszites	66 / 316 20,9	19,35 [13,34; NE]	33 / 223 14,8	NE [7,390; NE]	1,345 [0,874; 2,071] 0,1766
Hypertonie	66 / 316 20,9	NE [NE; NE]	20 / 223 9,0	NE [NE; NE]	1,952 [1,172; 3,253] 0,0090

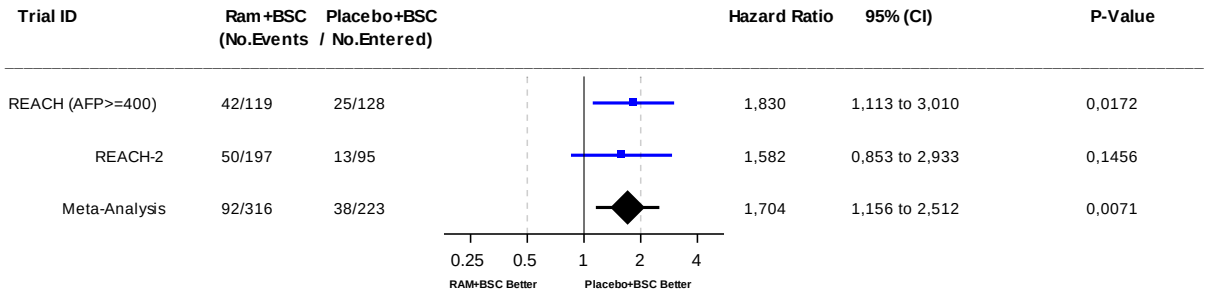
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Stratifiziert nach Studie; zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

Für die individuellen UE nach PT (≥ 20% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) ergibt sich in der Ereigniszeitanalyse der gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ödem peripher sowie von Hypertonie unter Ramucirumab+BSC-Therapie versus Placebo+BSC-Therapie (Ödem peripher: HR = 1,730; 95%-KI [1,172; 2,554]; p = 0,0054; Hypertonie: HR = 1,952; 95%-KI [1,172; 3,253]; p = 0,0090).

Für die UE Fatigue, Appetit vermindert und Aszites zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-64).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-122 bis Abbildung 4-126 in Anhang 4-J dargestellt.

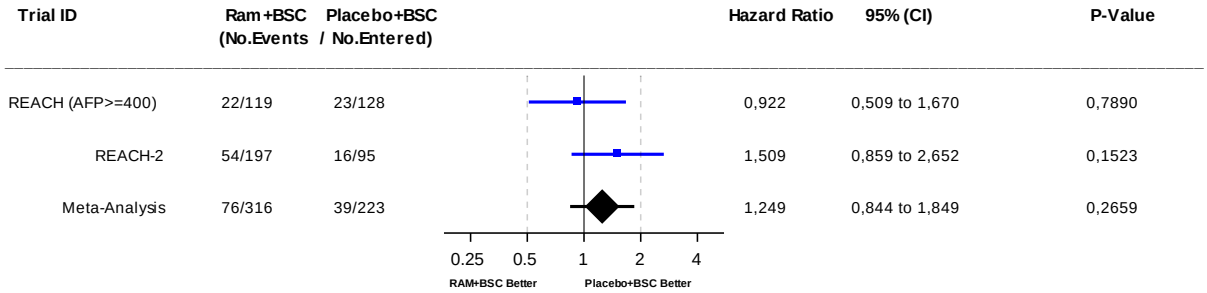
Die Lage der Effektschätzer, der p-Werte und der zugehörigen 95%-KI der einzelnen Studien und der stratifizierten IPD-Meta-Analyse sind in Abbildung 4-34 bis Abbildung 4-38 dargestellt.



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,1300, P-Value=0,7185,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

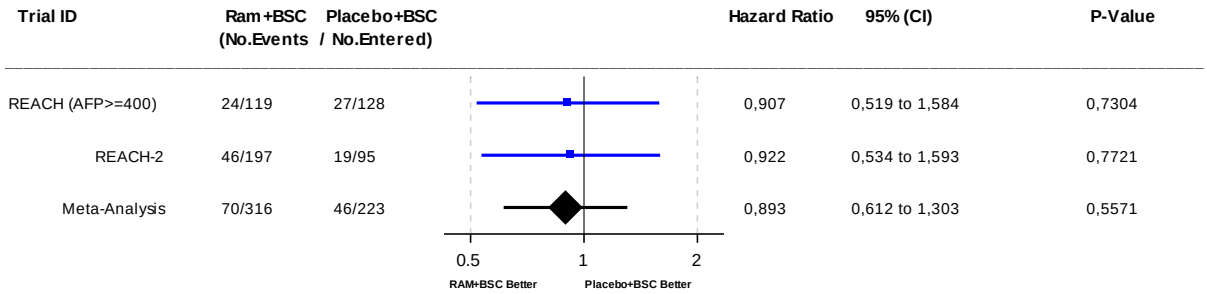
Abbildung 4-34: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Ödem peripher – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=1,0000, P-Value=0,3173,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

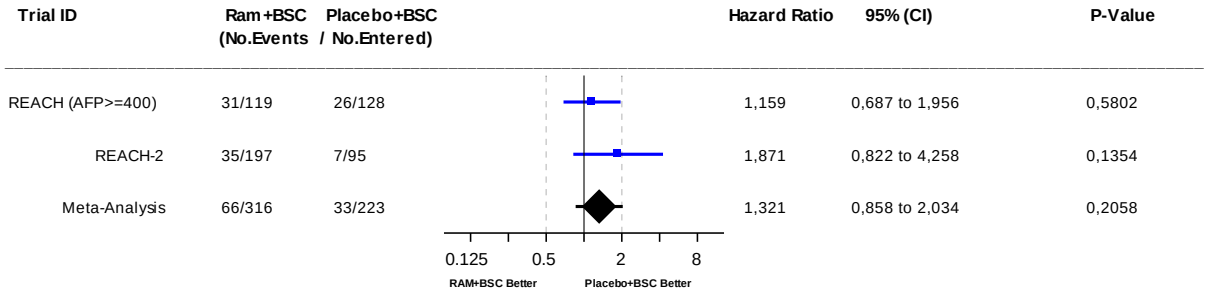
Abbildung 4-35: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Fatigue – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0019, P-Value=0,9651,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

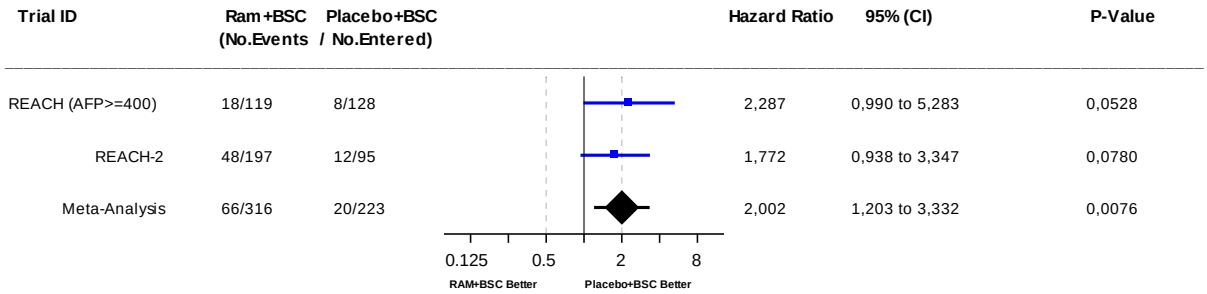
Abbildung 4-36: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Appetit vermindert – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,9273, P-Value=0,3356,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-37: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Aszites – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,2264, P-Value=0,6342,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-38: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Hypertonie – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

4.3.1.3.1.1.3 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – RCT

RCT REACH (AFP_{high})

Die Ergebnisse für die Anteile der Patienten mit SUE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus der RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) sind in Tabelle 4-113 in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

	Ramucirumab+BSC		Placebo+BSC		Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population)					
SUE (PT) ≥ 1,5%					
Progression einer bösartigen Neubildung	13 / 119 10,9	NE [15,44; NE]	10 / 128 7,8	NE [NE; NE]	1,168 [0,509; 2,683] 0,7145
Blutende Ösophagusvarizen	2 / 119 1,7	NE [NE; NE]	7 / 128 5,5	18,07 [18,07; NE]	0,268 [0,055; 1,302] 0,0804
Abdominalschmerz	2 / 119 1,7	NE [14,49; NE]	5 / 128 3,9	NE [NE; NE]	0,350 [0,067; 1,824] 0,1929
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	4 / 119 3,4	NE [15,41; NE]	2 / 128 1,6	NE [6,74; NE]	1,374 [0,245; 7,714] 0,7172

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Gastrointestinale Blutung	3 / 119 2,5	NE [15,41; NE]	0 / 128 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,1340
Hepatische Enzephalopathie	3 / 119 2,5	NE [NE; NE]	0 / 128 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,0707
Fieber	3 / 119 2,5	NE [NE; NE]	0 / 128 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,0755
Aszites	2 / 119 1,7	NE [NE; NE]	3 / 128 2,3	NE [NE; NE]	0,725 [0,121; 4,336] 0,7230
Rückenschmerzen	0 / 119 0,0	NE [NE; NE]	3 / 128 2,3	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,0717
Leberversagen	0 / 119 0,0	NE [NE; NE]	3 / 128 2,3	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,0768
Hyperbilirubinämie	1 / 119 0,8	NE [NE; NE]	3 / 128 2,3	NE [NE; NE]	0,330 [0,034; 3,175] 0,3124
Tumorschmerz	0 / 119 0,0	NE [NE; NE]	3 / 128 2,3	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,0899
Asthenie	2 / 119 1,7	NE [NE; NE]	0 / 128 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,1649
Cholangitis	2 / 119 1,7	NE [14,62; NE]	1 / 128 0,8	NE [NE; NE]	1,066 [0,096; > 9,99] 0,9588
Pleuraerguss	2 / 119 1,7	NE [NE; NE]	2 / 128 1,6	NE [NE; NE]	1,014 [0,143; 7,216] 0,9888
Gelbsucht cholestatisch	0 / 119 0,0	NE [NE; NE]	2 / 128 1,6	NE [7,56; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,0947
Rupturiertes Leberkarzinom	1 / 119 0,8	NE [NE; NE]	2 / 128 1,6	NE [NE; NE]	0,544 [0,049; 6,004] 0,6142
Lungenembolie	1 / 119 0,8	NE [NE; NE]	2 / 128 1,6	NE [NE; NE]	0,437 [0,039; 4,929] 0,4916

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; NE: nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

In der Ereigniszeitanalyse der RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) sind die häufigsten SUE nach PT (≥ 1,5% in jeglichem Behandlungsarm) Progression einer bösartigen Neubildung, blutende Ösophagusvarizen, Abdominalschmerz, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands, gastrointestinale Blutung, hepatische Enzephalopathie, Fieber, Aszites, Rückenschmerzen, Leberversagen, Hyperbilirubinämie, Tumorschmerz, Asthenie, Cholangitis, Pleuraerguss, Gelbsucht cholestatisch, rupturiertes Leberkarzinom und Lungenembolie (Tabelle 4-65).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-128 bis Abbildung 4-145 in Anhang 4-J dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der Ereigniszeitanalysen der SUE nach PT folgt für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) im nachstehenden Abschnitt unter Meta-Analysen.

RCT REACH-2

Die Ergebnisse für die Anteile der Patienten mit SUE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus der RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) sind in Tabelle 4-114 in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population)					
SUE (PT) ≥ 1,5%					
Dyspnoe	3 / 197 1,5	NE [NE; NE]	3 / 95 3,2	NE [NE; NE]	0,392 [0,078; 1,979] 0,2404
Sepsis	3 / 197 1,5	NE [NE; NE]	3 / 95 3,2	NE [NE; NE]	0,376 [0,074; 1,906] 0,2199
Aszites	6 / 197 3,0	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,1758
Pneumonie	5 / 197 2,5	NE [NE; NE]	2 / 95 2,1	NE [6,080; NE]	0,782 [0,143; 4,270] 0,7765
Peritonitis	1 / 197 0,5	NE [NE; NE]	2 / 95 2,1	NE [NE; NE]	0,236 [0,021; 2,599] 0,1985
Abdominalschmerz	3 / 197 1,5	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,2485

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Akute Nierenschädigung	3 / 197 1,5	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,3060
Hepatische Enzephalopathie	3 / 197 1,5	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,4309

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

In der Ereigniszeitanalyse der RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) sind die häufigsten SUE nach PT (≥ 1,5% in jeglichem Behandlungsarm) Dyspnoe, Sepsis, Aszites, Pneumonie, Peritonitis, Abdominalschmerz, akute Nierenschädigung und hepatische Enzephalopathie (Tabelle 4-66).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-147 bis Abbildung 4-154 in Anhang 4-J dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der Ereigniszeitanalysen der SUE nach PT folgt für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) im nachstehenden Abschnitt unter Meta-Analysen.

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

IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (AFP_{high})

Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Meta-Analyse sind für den Endpunkt Sicherheit erfüllt:

- Die RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) und die RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) entsprechen einander in Bezug auf das Studiendesign, die Patientenpopulation und das Behandlungsregime (Abschnitt 4.2.5.1).
- Die Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit war in beiden Studien identisch (Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

- Die Heterogenitätstests waren nicht signifikant, von daher liegt Homogenität (der Behandlungseffekte) vor.

Die REACH-Studien sind deshalb für eine Meta-Analyse der Studienergebnisse medizinisch und methodisch geeignet. Da die Daten der REACH-Studien auf Patientenebene zur Verfügung stehen, konnte eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse für die Anteile der Patienten mit SUE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) sind in Tabelle 4-115 in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} Safety-Population)					
SUE (PT) ≥ 1,5%					
Progression einer bösartigen Neubildung	13 / 316 4,1	NE [NE; NE]	10 / 223 4,5	NE [NE; NE]	1,168 [0,509; 2,683] 0,7145
Blutende Ösophagusvarizen	4 / 316 1,3	NE [NE; NE]	8 / 223 3,6	18,07 [9,860; NE]	0,278 [0,072; 1,070] 0,0506
Aszites	8 / 316 2,5	NE [NE; NE]	3 / 223 1,3	NE [NE; NE]	1,569 [0,390; 6,307] 0,5228
Abdominalschmerz	5 / 316 1,6	NE [NE; NE]	5 / 223 2,2	NE [NE; NE]	0,720 [0,204; 2,545] 0,6089
Hepatische Enzephalopathie	6 / 316 1,9	NE [NE; NE]	0 / 223 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,0528
Pneumonie	6 / 316 1,9	NE [21,95; NE]	3 / 223 1,3	NE [NE; NE]	0,606 [0,133; 2,758] 0,5133
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	5 / 316 1,6	NE [NE; NE]	2 / 223 0,9	NE [NE; NE]	1,635 [0,309; 8,644] 0,5591

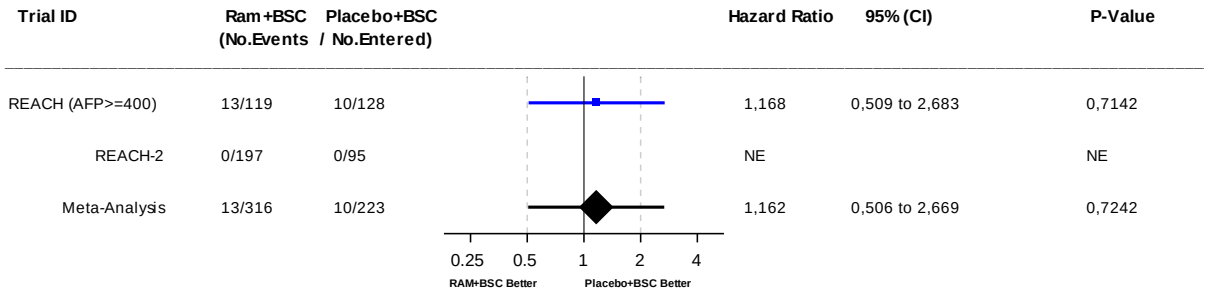
Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Fieber	5 / 316 1,6	NE [NE; NE]	1 / 223 0,4	NE [NE; NE]	3,482 [0,393; > 9,99] 0,2352

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Stratifiziert nach Studie; zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

In der Ereigniszeitanalyse der gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ist für keines der SUE nach PT (≥ 1,5% in jeglichem Behandlungsarm) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten; die analysierten SUE nach PT sind Progression einer bösartigen Neubildung, blutende Ösophagusvarizen, Aszites, Abdominalschmerz, hepatische Enzephalopathie, Pneumonie, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands und Fieber (Tabelle 4-67).

Die zugehöirgen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-156 bis Abbildung 4-163 in Anhang 4-J dargestellt

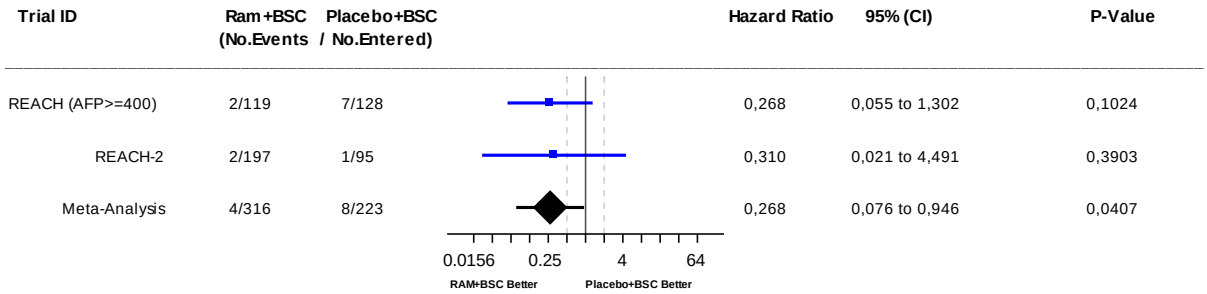
Die Lage der Effektschätzer, der p-Werte und der zugehörigen 95%-KI der einzelnen Studien und der stratifizierten IPD-Meta-Analyse sind in Abbildung 4-39 bis Abbildung 4-46 dargestellt.



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=1,0000,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

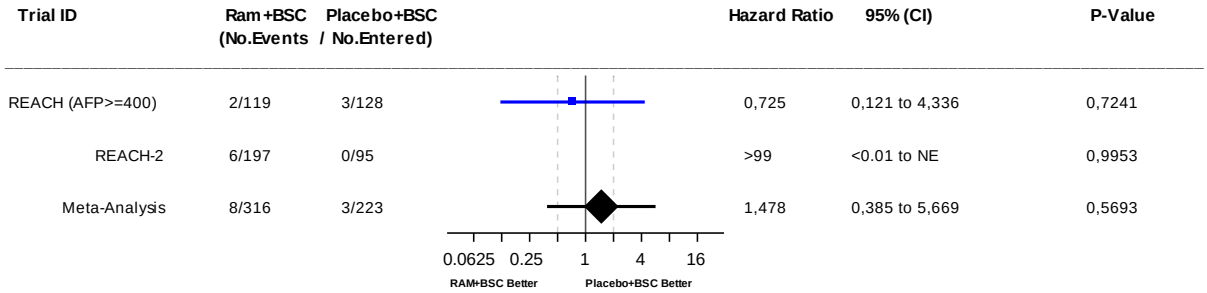
Abbildung 4-39: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - Progression einer bösartigen Neubildung -aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0085, P-Value=0,9265,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

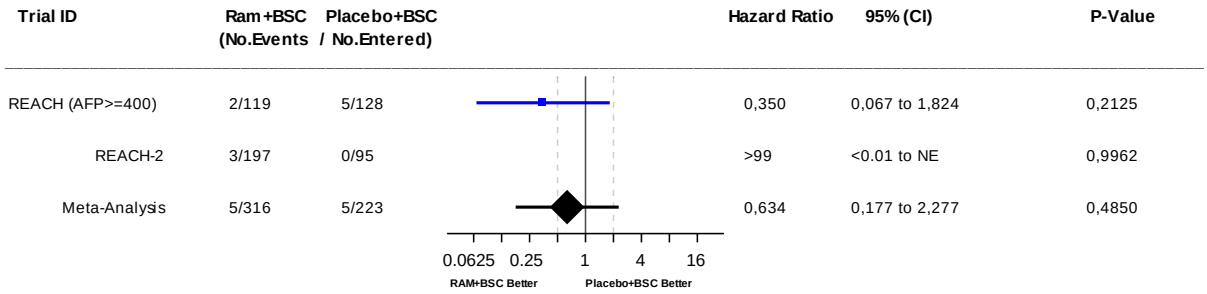
Abbildung 4-40: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) -blutende Ösophagusvarizen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=0,9952,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; N.E: Nicht errechenbar, nicht erreicht; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

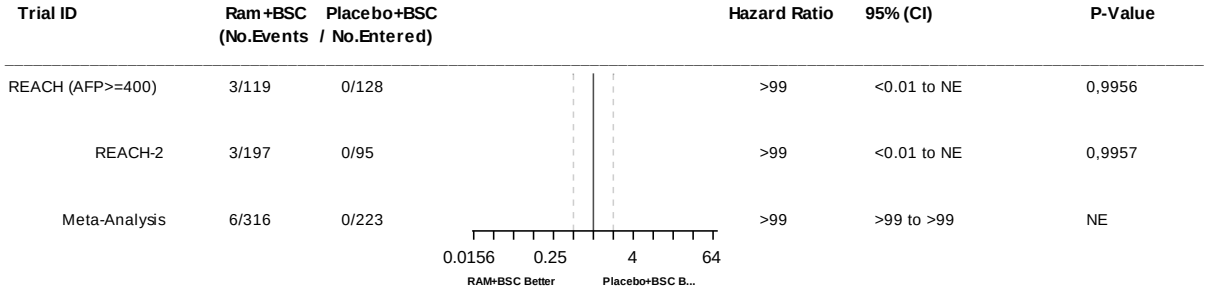
Abbildung 4-41: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - Aszites - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=0,9960,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; N.E: Nicht errechenbar, nicht erreicht; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

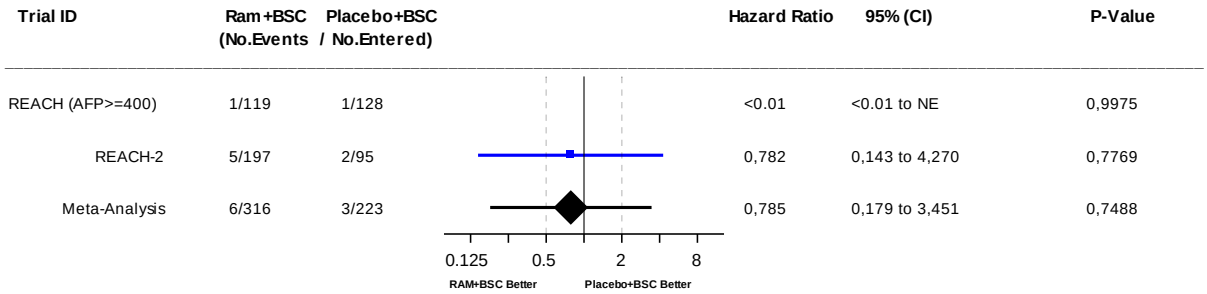
Abbildung 4-42: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) – Abdominalschmerz - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=0,9997,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; N.E: Nicht errechenbar, nicht erreicht, Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

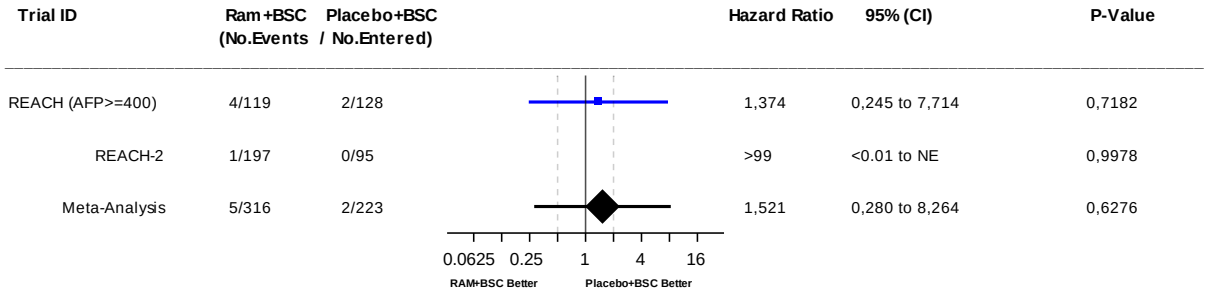
Abbildung 4-43: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - hepatische Enzephalopathie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=0,9975,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; N.E: Nicht errechenbar, nicht erreicht; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

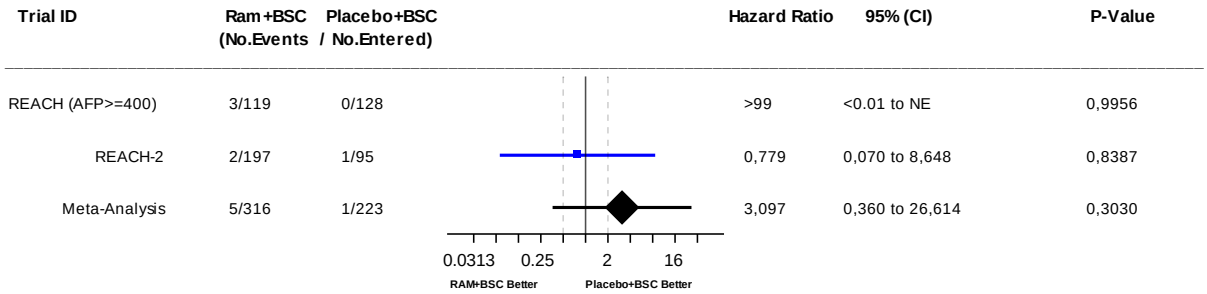
Abbildung 4-44: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) – Pneumonie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=0,9978,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; N.E: Nicht errechenbar, nicht erreicht; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-45: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=0,9956,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; N.E: Nicht errechenbar, nicht erreicht; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-46: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - Fieber -aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

4.3.1.3.1.1.4 Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 - RCT

RCT REACH (AFP_{high})

Die Ergebnisse für die Anteile der Patienten mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus der RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) sind in Tabelle 4-116 in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population)					
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (PT) ≥ 5%					
Aspartataminotransferase erhöht	9 / 119 7,6	NE [NE; NE]	20 / 128 15,6	NE [8,25; NE]	0,445 [0,202; 0,981] 0,0387
Hypertonie	14 / 119 11,8	NE [NE; NE]	3 / 128 2,3	NE [NE; NE]	4,604 [1,317; > 9,99] 0,0087
Progression einer bösartigen Neubildung	13 / 119 10,9	NE [15,44; NE]	10 / 128 7,8	NE [NE; NE]	1,168 [0,509; 2,683] 0,7141

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Bilirubin im Blut erhöht	3 / 119 2,5	NE [NE; NE]	13 / 128 10,2	NE [6,44; NE]	0,201 [0,057; 0,710] 0,0058
Hyperbilirubinämie	3 / 119 2,5	NE [NE; NE]	12 / 128 9,4	15,87 [15,87; NE]	0,219 [0,061; 0,781] 0,0104
Anämie	7 / 119 5,9	NE [10,91; NE]	3 / 128 2,3	NE [NE; NE]	1,838 [0,464; 7,284] 0,3797
Aszites	7 / 119 5,9	NE [14,29; NE]	7 / 128 5,5	NE [NE; NE]	0,783 [0,269; 2,276] 0,6526
Thrombozytopenie	7 / 119 5,9	NE [NE; NE]	1 / 128 0,8	NE [9,23; NE]	5,583 [0,682; > 9,99] 0,0713
Abdominalschmerz	2 / 119 1,7	NE [NE; NE]	7 / 128 5,5	NE [NE; NE]	0,276 [0,057; 1,331] 0,0862
Blutende Ösophagusvarizen	2 / 119 1,7	NE [NE; NE]	7 / 128 5,5	18,07 [18,07; NE]	0,268 [0,055; 1,302] 0,0804
Asthenie	6 / 119 5,0	NE [NE; NE]	1 / 128 0,8	NE [NE; NE]	5,311 [0,635; > 9,99] 0,0851

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

In der Ereigniszeitanalyse für die RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) sind die häufigsten UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach PT (≥ 5% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) Aspartataminotransferase erhöht, Hypertonie, Progression einer bösartigen Neubildung, Bilirubin im Blut erhöht, Hyperbilirubinämie, Anämie, Aszites, Thrombozytopenie, Abdominalschmerz, blutende Ösophagusvarizen und Asthenie (Tabelle 4-68).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-165 bis Abbildung 4-175 in Anhang 4-J dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der Ereigniszeitanalysen für UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach PT folgt für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) im nachstehenden Abschnitt unter Meta-Analysen.

RCT REACH-2

Die Ergebnisse für die Anteile der Patienten mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus der RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH 2 Safety-Population) sind in Tabelle 4-117 in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population)					
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (PT) (≥ 5%)					
Hypertonie	24 / 197 12,2	NE [NE; NE]	5 / 95 5,3	NE [NE; NE]	1,980 [0,749; 5,232] 0,1605
Hyponatriämie	11 / 197 5,6	NE [15,67; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,0763
Aspartataminotransferase erhöht	6 / 197 3,0	NE [17,51; NE]	5 / 95 5,3	NE [NE; NE]	0,284 [0,078; 1,039] 0,0444

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

In der Ereigniszeitanalyse für die RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) sind die häufigsten UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach PT (≥ 5% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) Hypertonie, Hyponatriämie und Aspartataminotransferase erhöht (Tabelle 4-69).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-177 bis Abbildung 4-179 in Anhang 4-J dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der Ereigniszeitanalysen für UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach PT folgt für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) im nachstehenden Abschnitt unter Meta-Analysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (AFP_{high})

Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Meta-Analyse sind für den Endpunkt Sicherheit erfüllt:

- Die RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) und die RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) entsprechen einander in Bezug auf das Studiendesign, die Patientenpopulation und das Behandlungsregime (Abschnitt 4.2.5.1).
- Die Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit war in beiden Studien identisch (Abschnitt 4.3.1.3.1.1).
- Die Heterogenitätstests waren nicht signifikant, von daher liegt Homogenität (der Behandlungseffekte) vor.

Die REACH-Studien sind deshalb für eine Meta-Analyse der Studienergebnisse medizinisch und methodisch geeignet. Da die Daten der REACH-Studien auf Patientenebene zur Verfügung stehen, konnte eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse für die Anteile der Patienten mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) sind in Tabelle 4-118 in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

	Ramucirumab+BSC		**Placebo+BSC**		**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a] (Monate)** **[95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a] (Monate)** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} Safety-Population)					
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (PT) (≥ 5%)					
Hypertonie	38 / 316 12,0	NE [NE; NE]	8 / 223 3,6	NE [NE; NE]	2,869 [1,319; 6,241] 0,0056
Aspartataminotransferase erhöht	15 / 316 4,7	NE [NE; NE]	25 / 223 11,2	NE [NE; NE]	0,393 [0,198; 0,783] 0,0061
Bilirubin im Blut erhöht	10 / 316 3,2	NE [NE; NE]	17 / 223 7,6	NE [NE; NE]	0,285 [0,119; 0,679] 0,0028
Hyperbilirubinämie	3 / 316 0,9	NE [NE; NE]	12 / 223 5,4	15,87 [15,87; NE]	0,219 [0,061; 0,781] 0,0104

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Hyponatriämie	16 / 316 5,1	NE [NE; NE]	5 / 223 2,2	NE [NE; NE]	1,637 [0,570; 4,700] 0,3556

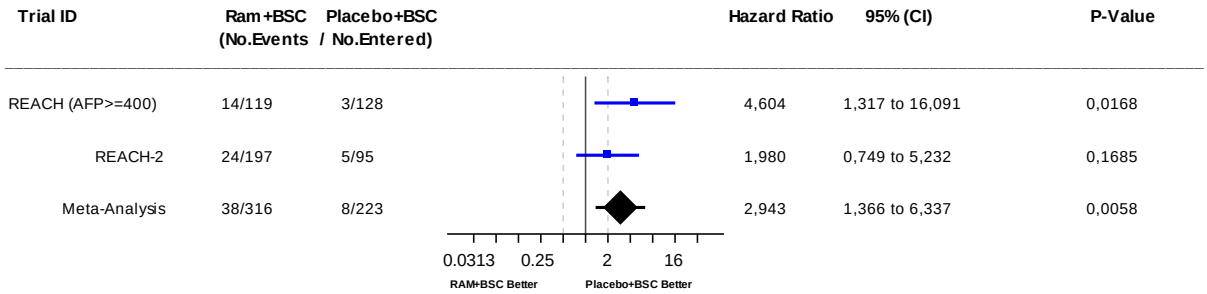
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Stratifiziert nach Studie; zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

Für die UE (PT) nach CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) ergibt sich in der Ereigniszeitanalyse der gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Hypertonie (HR = 2,869; 95%-KI [1,319; 6,241]; p = 0,0056) zuungunsten von Ramucirumab+BSC sowie ein jeweils statistisch signifikant verringertes Risiko für das Auftreten von Aspartataminotransferase erhöht (HR = 0,393; 95%-KI [0,198; 0,783]; p = 0,0061), Bilirubin im Blut erhöht (HR = 0,285; 95%-KI [0,119; 0,679]; p = 0,0028) und Hyperbilirubinämie (HR = 0,219; 95%-KI [0,061; 0,781]; p = 0,0104) zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC (Tabelle 4-70). Eine Erhöhung der Transaminasen zeigt einen Leberschaden an (107). Bilirubin ist ein Parameter, der in die Messung der Leberfunktion nach Child-Pugh mit eingeht (108).

Für CTCAE-Grad ≥ 3 Hyponatriämie nach PT ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-70).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-181 bis Abbildung 4-185 in Anhang 4-J dargestellt.

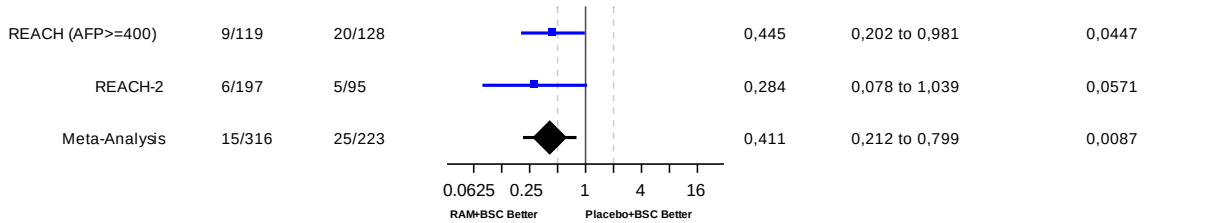
Die Lage der Effektschätzer, der p-Werte und der zugehörigen 95%-KI der einzelnen Studien und der stratifizierten IPD-Meta-Analyse sind in Abbildung 4-47 bis Abbildung 4-51 dargestellt.



Heterogeneity: Generalized Q-test=1,0000, P-Value=0,3173,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

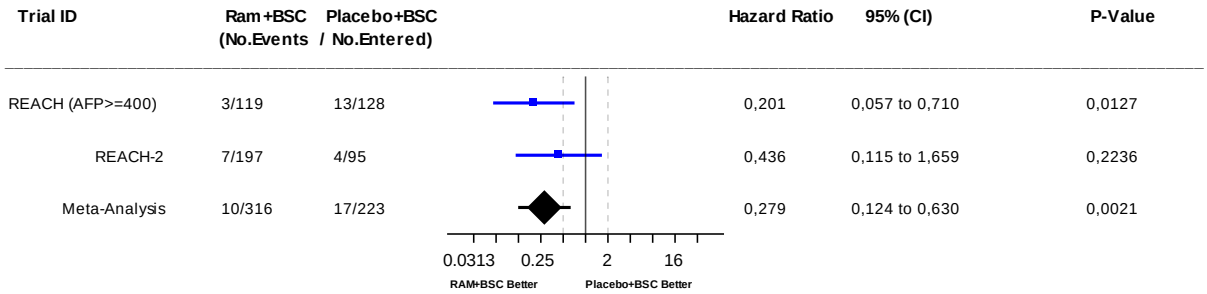
Abbildung 4-47: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Hypertonie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,3361, P-Value=0,5621,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

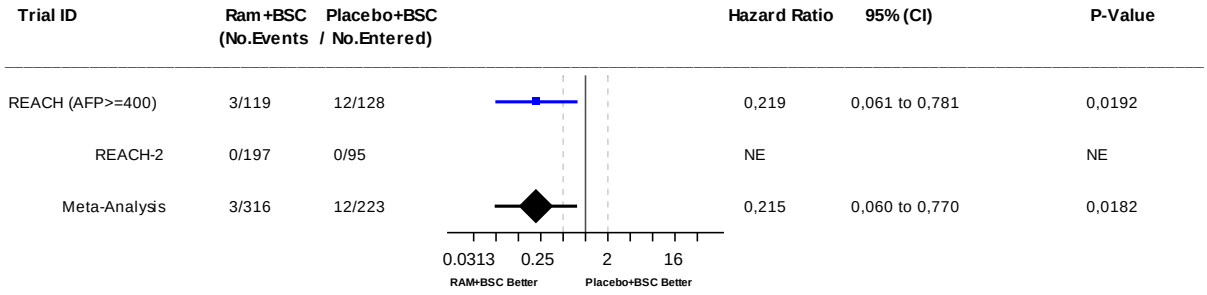
Abbildung 4-48: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Aspartataminotransferase erhöht - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,6803, P-Value=0,4095,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

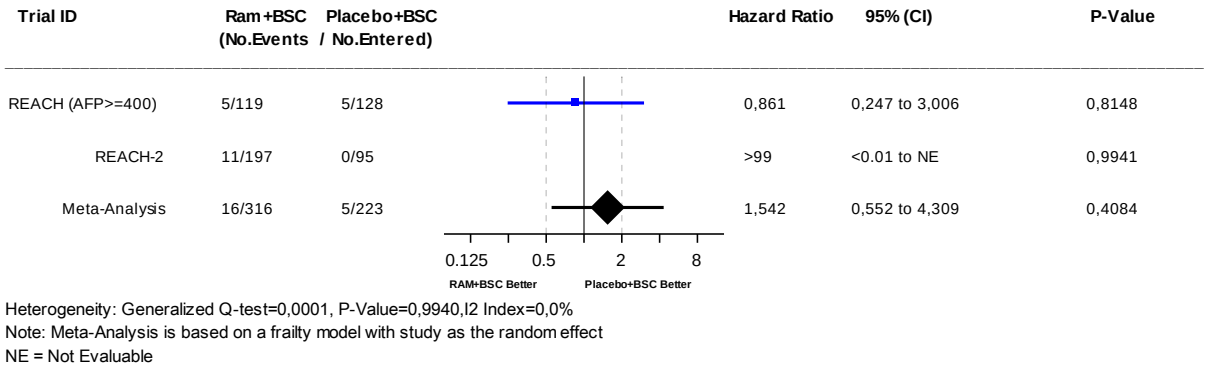
Abbildung 4-49: Meta-Analyse (Forest-Plot) Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Bilirubin im Blut erhöht - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=1,0000,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-50: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Hyperbilirubinämie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-51: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Hyponatriämie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

4.3.1.3.1.1.5 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - RCT

RCT REACH (AFP_{high})

Die Ergebnisse für die Anteile der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population) sind in Tabelle 4-119 in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm), aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH (REACH $AFPh_{igh}$ Safety-Population)					
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (PT) ≥ 1%					
Blutende Ösophagusvarizen	2 / 119 1,7	NE [NE; NE]	4 / 128 3,1	NE [NE; NE]	0,446 [0,081; 2,454] 0,3409
Hyperbilirubinämie	0 / 119 0,0	NE [NE; NE]	3 / 128 2,3	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,0871
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	2 / 119 1,7	24,18 [NE; NE]	0 / 128 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,3833

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Proteinurie	2 / 119 1,7	NE [NE; NE]	0 / 128 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,2589
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus. Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.					

In der Ereigniszeitanalyse für die RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) sind die häufigsten UE (PT), die zum Therapieabbruch führten (≥ 1% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) blutende Ösophagusvarizen, Hyperbilirubinämie, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands und Proteinurie (Tabelle 4-71).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-187 bis Abbildung 4-190 in Anhang 4-J dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der Ereigniszeitanalysen für UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten, folgt für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) im nachstehenden Abschnitt unter Meta-Analysen.

RCT REACH-2

Die Ergebnisse für die Anteile der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population) sind in Tabelle 4-120 in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm), aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population)					
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (PT) ≥ 1%					
Proteinurie	4 / 197 2,0	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,3197

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Hepatische Enzephalopathie	3 / 197 1,5	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,4309
Thrombozytenzahl vermindert	3 / 197 1,5	NE [17,02; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,5735
Appendizitis	0 / 197 0,0	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,1367
Aspartataminotransferase erhöht	0 / 197 0,0	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,1471
Bilirubin im Blut erhöht	1 / 197 0,5	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,1380
Dyspnoe	0 / 197 0,0	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,1509
Blutung	0 / 197 0,0	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,1508
Rupturiertes Leberkarzinom	0 / 197 0,0	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,1471
Lungenerkrankung	0 / 197 0,0	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,0271
Unwohlsein	0 / 197 0,0	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,1487
Myokardinfarkt	1 / 197 0,5	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	0,245 [0,013; 4,638] 0,3194
Infektion der Atemwege	0 / 197 0,0	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,1508
Hepatorenales Syndrom	2 / 197 1,0	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,3506
Blutende Ösophagusvarizen	2 / 197 1,0	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,4400
Pneumonie	2 / 197 1,0	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,5029

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

In der Ereigniszeitanalyse für die RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) sind die häufigsten UE (PT), die zum Therapieabbruch führten (≥ 1% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) Proteinurie, hepatische Enzephalopathie, Thrombozytenzahl vermindert, Appendizitis, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Dyspnoe, Blutung, rupturiertes Leberkarzinom, Lungenerkrankung, Unwohlsein, Myokardinfarkt, Infektion der Atemwege, hepatorenales Syndrom, blutende Ösophagusvarizen und Pneumonie (Tabelle 4-72).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-192 bis Abbildung 4-207 in Anhang 4-J dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der Ereigniszeitanalysen für UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten, folgt für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) im nachstehenden Abschnitt unter Meta-Analysen.

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

IPD-Meta-Analyse der REACH-Studien (AFP_{high})

Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Meta-Analyse sind für den Endpunkt Sicherheit erfüllt:

- Die RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) und die RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) entsprechen einander in Bezug auf das Studiendesign, die Patientenpopulation und das Behandlungsregime (Abschnitt 4.2.5.1).
- Die Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit war in beiden Studien identisch (Abschnitt 4.3.1.3.1.1).
- Die Heterogenitätstests waren nicht signifikant, von daher liegt Homogenität (der Behandlungseffekte) vor.

Die REACH-Studien sind deshalb für eine Meta-Analyse der Studienergebnisse medizinisch und methodisch geeignet. Da die Daten der REACH-Studien auf Patientenebene zur Verfügung stehen, konnte eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse für die Anteile der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population) sind in Tabelle 4-121 in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm), aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

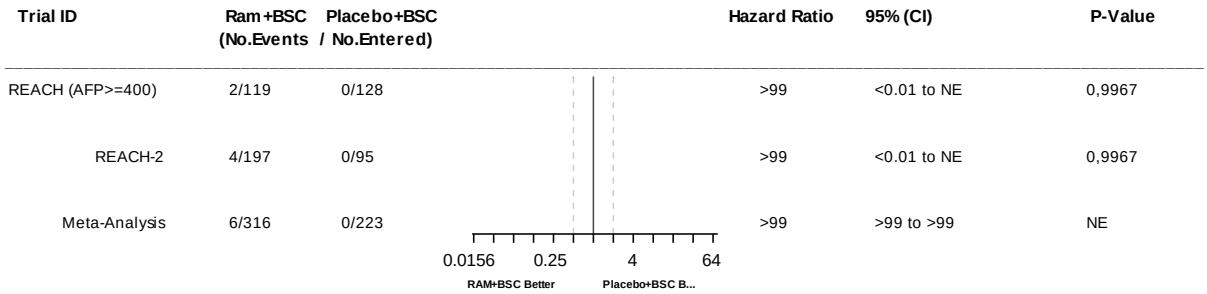
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a]** **(Monate)** **[95%-KI]**	**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI][b]** **p-Wert**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} Safety-Population)					
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (PT) ≥ 1%					
Proteinurie	6 / 316 1,9	NE [NE; NE]	0 / 223 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,1332
Blutende Ösophagusvarizen	4 / 316 1,3	NE [NE; NE]	4 / 223 1,8	NE [NE; NE]	0,672 [0,158; 2,862] 0,5890
Hyperbilirubinämie	0 / 316 0,0	NE [NE; NE]	3 / 223 1,3	NE [NE; NE]	< 0,001 [0,000; NE] 0,0871
Hepatische Enzephalopathie	4 / 316 1,3	NE [NE; NE]	0 / 223 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,2037

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Stratifiziert nach Studie; zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

Die Ereigniszeitanalyse der gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) ergibt für keines der UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm), einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei den UE handelt es sich um Proteinurie, blutende Ösophagusvarizen, Hyperbilirubinämie und hepatische Enzephalopathie (Tabelle 4-73).

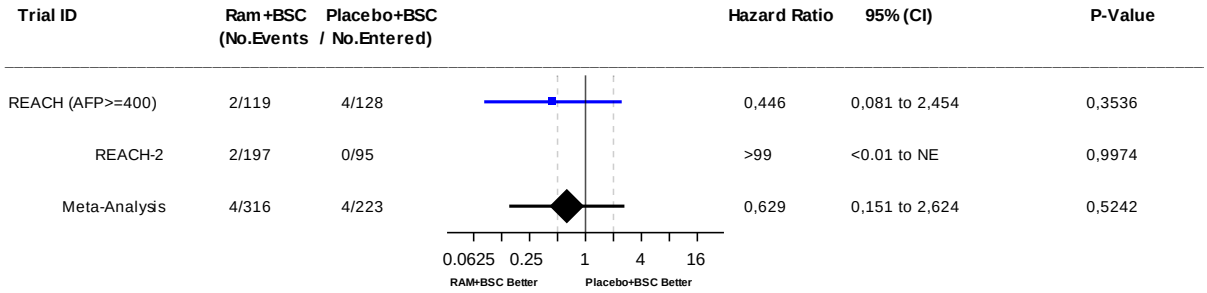
Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-209 bis Abbildung 4-212 in Anhang 4-J dargestellt.

Die Lage der Effektschätzer, der p-Werte und der zugehörigen 95%-KI der einzelnen Studien und der stratifizierten IPD-Meta-Analyse sind in Abbildung 4-55 dargestellt.



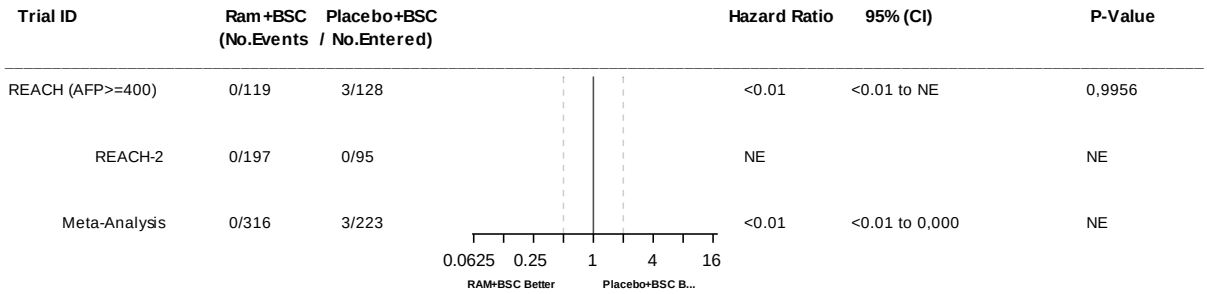
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-52: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - Proteinurie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

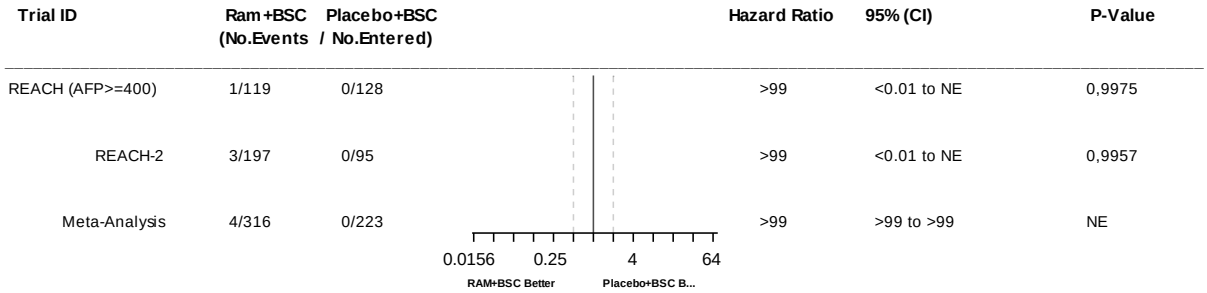
Abbildung 4-53: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - blutende Ösophagusvarizen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=1,0000,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-54: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - Hyperbilirubinämie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=0,9998,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-55: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - hepatische Enzephalopathie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

4.3.1.3.1.1.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

RCT REACH (AFP_{high})

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von AESI (REACH AFP_{high} Safety-Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population)					
AESI					
Arterielle thromboembolische Ereignisse	0 / 119 0,0	NE [NE; NE]	2 / 128 1,6	NE [NE; NE]	< 0001 [0,000; NE] 0,1609
Bluten / Blutung	31 / 119 26,1	13,37 [5,55; NE]	28 / 128 21,9	16,62 [4,24; NE]	1,100 [0,655; 1,847] 0,7171
Epistaxis	12 / 119 10,1	NE [11,10; NE]	9 / 128 7,0	16,62 [16,62; NE]	1,236 [0,517; 2,954] 0,6328
Gastrointestinale Blutungsereignisse	12 / 119 10,1	NE [11,79; NE]	14 / 128 10,9	18,07 [6,93; NE]	0,664 [0,301; 1,464] 0,3072
Hepatische Blutungsereignisse	0 / 119 0,0	NE [NE; NE]	0 / 128 0,0	NE [NE; NE]	NE
Pulmonale Blutungsereignisse	2 / 119 1,7	NE [NE; NE]	2 / 128 1,6	NE [NE; NE]	1,051 [0,148; 7,466] 0,9601
Kongestives Herzversagen	0 / 119 0,0	NE [NE; NE]	0 / 128 0,0	NE [NE; NE]	NE
Gastrointestinale Perforation	0 / 119 0,0	NE [NE; NE]	0 / 128 0,0	NE [NE; NE]	NE
Hypertonie	19 / 119 16,0	NE [9,72; NE]	8 / 128 6,3	NE [NE; NE]	2,440 [1,064; 5,595] 0,0298
Leberschädigung / Leberversagen	62 / 119 52,1	4,07 [2,33; 6,01]	59 / 128 46,1	3,09 [2,10;16,79]	1,085 [0,758; 1,554] 0,6605
Proteinurie	19 / 119 16,0	NE [7,39; NE]	8 / 128 6,3	NE [NE; NE]	2,246 [0,978; 5,157] 0,0499
Venöse thromboembolische Ereignisse	1 / 119 0,8	NE [NE; NE]	4 / 128 3,1	NE [NE; NE]	0,196 [0,021; 1,795] 0,1110

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	18 / 119 15,1	NE [6,97; NE]	14 / 128 10,9	18,30 [NE; NE]	1,382 [0,676; 2,825] 0,3751
Wundkomplikation	0 / 119 0,0	NE [NE; NE]	0 / 128 0,0	NE [NE; NE]	NE
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom	0 / 119 0,0	NE [NE; NE]	0 / 128 0,0	NE [NE; NE]	NE

Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

Für die AESI ergibt sich in der Ereigniszeitanalyse RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko zuungunsten von Ramucirumab+BSC für Hypertonie (HR = 2,440; 95%-KI [1,064; 5,595]; p = 0,0298) sowie Proteinurie (HR = 2,246; 95%-KI [0,978; 5,157]; p = 0,0499) (Tabelle 4-74).

Für die AESI arterielle thromboembolische Ereignisse, Bluten / Blutung (Epistaxis, gastrointestinale Blutungsereignisse, hepatische Blutungsereignisse, pulmonale Blutungsereignisse) Leberschädigung / Leberversagen, , venöse thromboembolische Ereignisse und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-74).

Keiner der Patienten hatte kongestives Herzversagen, gastrointestinale Perforation, Wundkomplikation oder Fisteln.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-213 bis Abbildung 4-228 in Anhang 4-J dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der Ereigniszeitanalysen der AESI nach PT folgt für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) im nachstehenden Abschnitt unter Meta-Analysen.

RCT REACH-2

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von AESI (REACH-2 Safety-Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population)					
AESI					
Arterielle thromboembolische Ereignisse	5 / 197 2,5	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	1,403 [0,157; > 9,99] 0,7606
Bluten / Blutung	48 / 197 24,4	19,55 [11,99; NE]	12 / 95 12,6	9,860 [NE; NE]	1,464 [0,770; 2,784] 0,2420
Epistaxis	27 / 197 13,7	NE [NE; NE]	3 / 95 3,2	NE [NE; NE]	3,322 [0,997; > 9,99] 0,0383
Gastrointestinale Blutungsereignisse	12 / 197 6,1	NE [17,51; NE]	5 / 95 5,3	9,860 [NE; NE]	0,539 [0,174; 1,668] 0,2768
Hepatische Blutungsereignisse	1 / 197 0,5	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,5358
Pulmonale Blutungsereignisse	4 / 197 2,0	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	1,723 [0,192; > 9,99] 0,6227
Kongestives Herzversagen	1 / 197 0,5	NE [NE; NE]	1 / 95 1,1	NE [NE; NE]	0,242 [0,013; 4,584] 0,3147
Fistel	1 / 197 0,5	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,000; NE] 0,5029
Gastrointestinale Perforation	2 / 197 1,0	NE [NE; NE]	2 / 95 2,1	NE [NE; NE]	0,474 [0,067; 3,363] 0,4444
Hypertonie	49 / 197 24,9	NE [NE; NE]	12 / 95 12,6	NE [6,570; NE]	1,822 [0,966; 3,437] 0,0601
Leberschädigung / Leberversagen	78 / 197 39,6	7,620 [4,370; NE]	28 / 95 29,5	6,540 [3,580;9,860]	1,086 [0,700; 1,684] 0,7163
Proteinurie	40 / 197 20,3	NE [13,37; NE]	4 / 95 4,2	NE [NE; NE]	4,167 [1,479; > 9,99] 0,0034
Venöse thromboembolische Ereignisse	2 / 197 1,0	NE [NE; NE]	2 / 95 2,1	NE [NE; NE]	0,315 [0,041; 2,406] 0,2428

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	32 / 197 16,2	NE [NE; NE]	12 / 95 12,6	NE [6,010; NE]	1,090 [0,556; 2,136] 0,8057
Wundkomplikation	1 / 197 0,5	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	>9,99 [0,000; NE] 0,4841
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom	0 / 197 0,0	NE [NE; NE]	0 / 95 0,0	NE [NE; NE]	NE

Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n. Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

Für die AESI ergibt sich in der Ereigniszeitanalyse der RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko zuungunsten von Ramucirumab+BSC

– für Proteinurie (HR = 4,167; 95%-KI [1,479; > 9,99]; p = 0,0034) sowie

– für Epistaxis (HR = 3,322; 95%-KI [0,997; > 9,99]; p =0,0383) (Tabelle 4-75).

Für arterielle thromboembolische Ereignisse, Bluten / Blutung (Epistaxis, gastrointestinale Blutungsereignisse, hepatische Blutungsereignisse, pulmonale Blutungsereignisse), kongestives Herzversagen, Fistel, gastrointestinale Perforation, Hypertonie, Leberschädigung / Leberversagen, venöse thromboembolische Ereignisse,Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Wundkomplikation ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-75).

Keiner der Patienten hatte RPLS (Tabelle 4-75).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-229 bis Abbildung 4-245 in Anhang 4-J dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung der Ereigniszeitanalysen der AESI nach PT folgt für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) im nachstehenden Abschnitt unter Meta-Analysen.

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

Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})

Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Meta-Analyse sind für den Endpunkt Sicherheit erfüllt:

- Die RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) und die RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) entsprechen einander in Bezug auf das Studiendesign, die Patientenpopulation und das Behandlungsregime (Abschnitt 4.2.5.1).
- Die Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit war in beiden Studien identisch (Abschnitt 4.3.1.3.1.1).
- Die Heterogenitätstests waren nicht signifikant, von daher liegt Homogenität (der Behandlungseffekte) vor.

Die REACH-Studien sind deshalb für eine Meta-Analyse der Studienergebnisse medizinisch und methodisch geeignet. Da die Daten der REACH-Studien auf Patientenebene zur Verfügung stehen, konnte eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt werden.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von AESI (Pooled REACH AFP_{high} Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} Safety-Population)					
AESI					
Arterielle thromboembolische Ereignisse	5 / 316 1,6	NE [NE; NE]	3 / 223 1,3	NE [NE; NE]	0,643 [0,140; 2,959] 0,5683
Bluten / Blutung	79 / 316 25,0	13,83 [11,99; NE]	40 / 223 17,9	16,62 [9,860; NE]	1,236 [0,830; 1,839] 0,2955
Epistaxis	39 / 316 12,3	NE [NE; NE]	12 / 223 5,4	16,62 [16,62; NE]	1,844 [0,946; 3,593] 0,0686
Gastrointestinale Blutungsereignisse	24 / 316 7,6	NE [17,51; NE]	19 / 223 8,5	18,07 [9,860; NE]	0,621 [0,323; 1,192] 0,1490
Hepatische Blutungsereignisse	1 / 316 0,3	NE [NE; NE]	0 / 223 0,0	NE [NE; NE]	>9,99 [0,000; NE] 0,5358
Pulmonale Blutungsereignisse	6 / 316 1,9	NE [NE; NE]	3 / 223 1,3	NE [NE; NE]	1,322 [0,320; 5,458] 0,6987
Kongestives Herzversagen	1 / 316 0,3	NE [NE; NE]	1 / 223 0,4	NE [NE; NE]	0,242 [0,013; 4,584] 0,3147

Studie Zielgröße Endpunkt	Ramucirumab+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Ramucirumab+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Placebo+BSC Patienten mit Ereignis n / N %	Placebo+BSC Median[a] (Monate) [95%-KI]	Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI][b] p-Wert
Fistel	1 / 316 0,3	NE [NE; NE]	0 / 223 0,0	NE [NE; NE]	>9,99 [0,000; NE] 0,5029
Gastrointestinale Perforation	2 / 316 0,6	NE [NE; NE]	2 / 223 0,9	NE [NE; NE]	0,474 [0,067; 3,363] 0,4444
Hypertonie	68 / 316 21,5	NE [NE; NE]	20 / 223 9,0	NE [NE; NE]	2,039 [1,226; 3,391] 0,0052
Leberschädigung / Leberversagen	140 / 316 44,3	5,090 [4,170;7,620]	87 / 223 39,0	6,140 [3,250;9,860]	1,085 [0,822; 1,433] 0,5687
Proteinurie	59 / 316 18,7	NE [NE; NE]	12 / 223 5,4	NE [NE; NE]	2,946 [1,564; 5,551] 0,0005
Venöse thromboembolische Ereignisse	3 / 316 0,9	NE [NE; NE]	6 / 223 2,7	NE [NE; NE]	0,252 [0,059; 1,079] 0,0482
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	50 / 316 15,8	NE [NE; NE]	26 / 223 11,7	18,30 [NE; NE]	1,220 [0,744; 2,002] 0,4316
Wundkomplikation	1 / 316 0,3	NE [NE; NE]	0 / 223 0,0	NE [NE; NE]	>9,99 [0,000; NE] 0,4841
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom	0 / 316 0,0	NE [NE; NE]	0 / 223 0,0	NE [NE; NE]	NE

Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Berechnet nach Kaplan-Meier; [b]: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; bei den UE handelt es sich um TEAE.

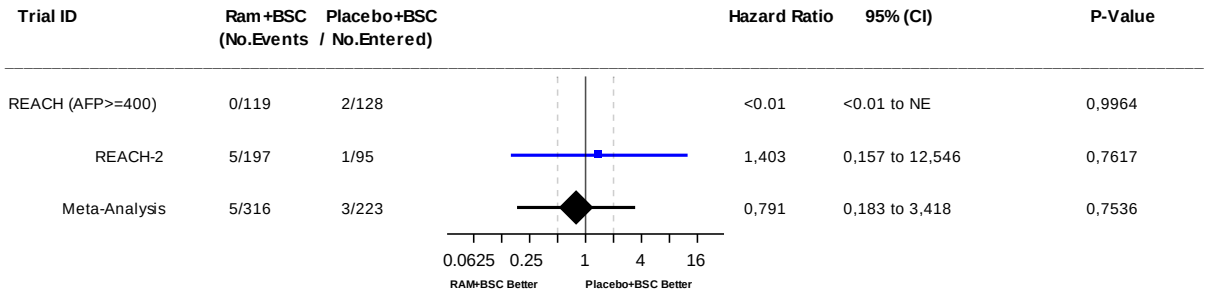
Für die AESI ergibt sich in der Ereigniszeitanalyse der gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko zuungunsten von Ramucirumab+BSC für Hypertonie (HR = 2,039; 95%-KI [1,226; 3,391]; p = 0,0052) sowie für Proteinurie (HR = 2,946; 95%-KI [1,564; 5,551]; p = 0,0005). Es ergibt sich ein statistisch signifikant verringertes Risiko zugunsten von Ramucirumab+BSC für das Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen (HR = 0,252; 95%-KI [0,059; 1,079]; p = 0,0482) (Tabelle 4-76).

Für die AESI arterielle thromboembolische Ereignisse, Bluten / Blutung (Epistaxis, gastrointestinale Blutungsereignisse, hepatische Blutungsereignisse, pulmonale Blutungsereignisse), kongestives Herzversagen, Fistel, gastrointestinale Perforation,. Leberschädigung / Leberversagen, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Wundkomplikation ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-76).

Keiner der Patienten hatte RPLS (Tabelle 4-76).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-246 bis Abbildung 4-262 in Anhang 4-J dargestellt.

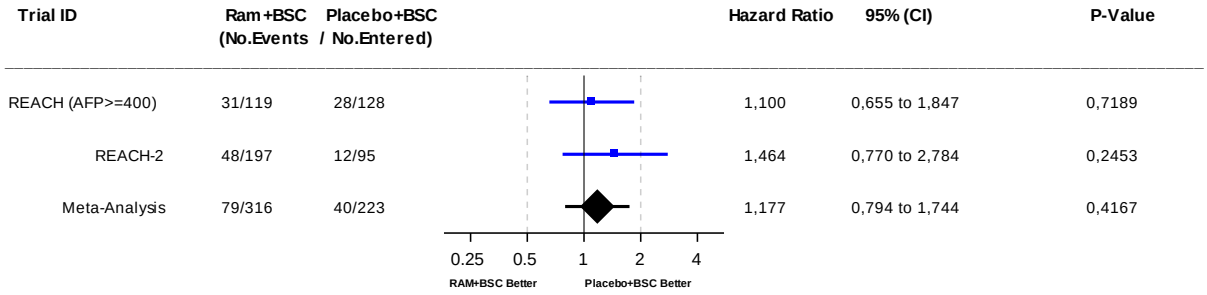
Die Lage der Effektschätzer, der p-Werte und der zugehörigen 95%-KI der einzelnen Studien und der stratifizierten IPD-Meta-Analyse sind in Abbildung 4-56 bis Abbildung 4-69 dargestellt.



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=0,9964,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

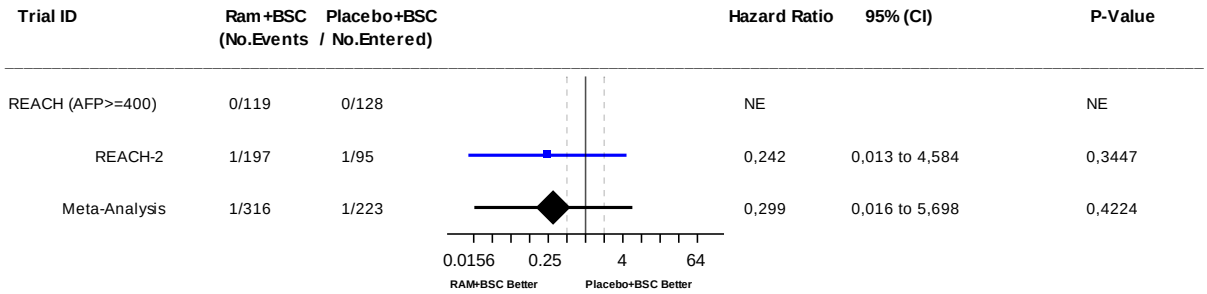
Abbildung 4-56: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - arterielle thromboembolische Ereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,4602, P-Value=0,4975,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

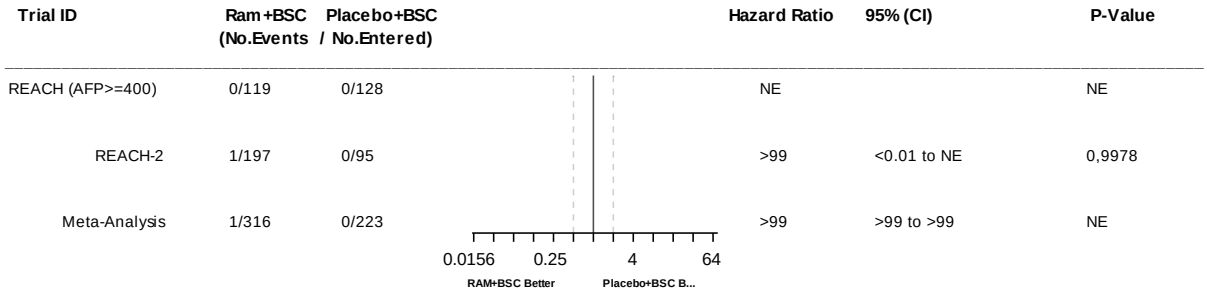
Abbildung 4-57: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Bluten / Blutung - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=1,0000,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

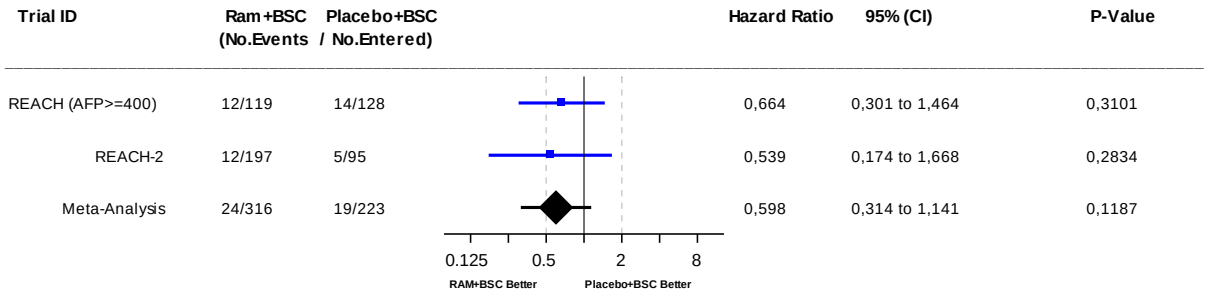
Abbildung 4-58: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - kongestives Herzversagen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=1,0000,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

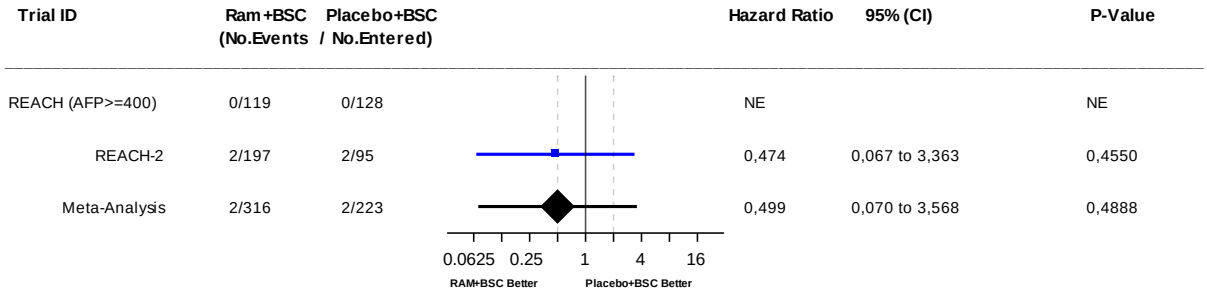
Abbildung 4-59: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Fistel - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0884, P-Value=0,7662,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

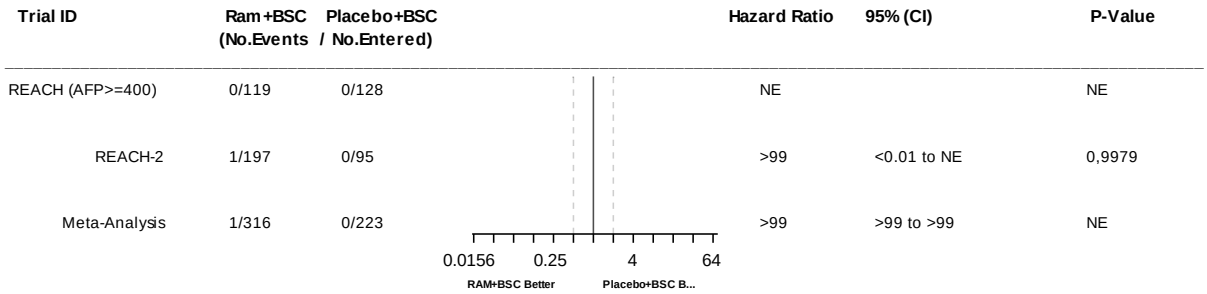
Abbildung 4-60: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - gastrointestinale Blutungsereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=1,0000,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

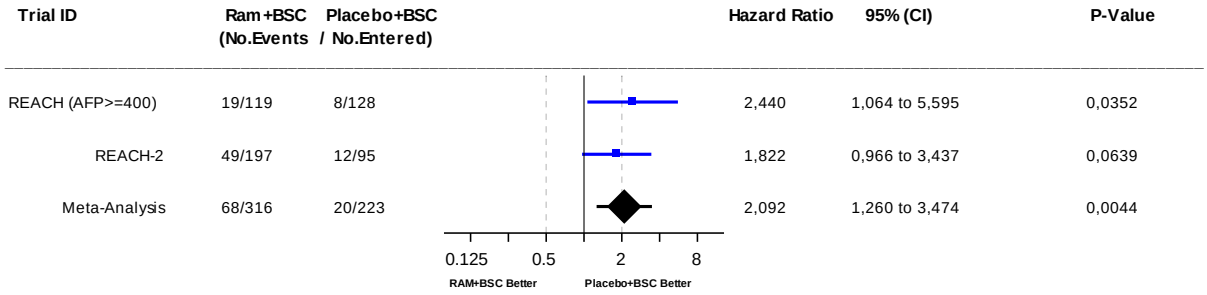
Abbildung 4-61: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - gastrointestinale Perforation - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=1,0000,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

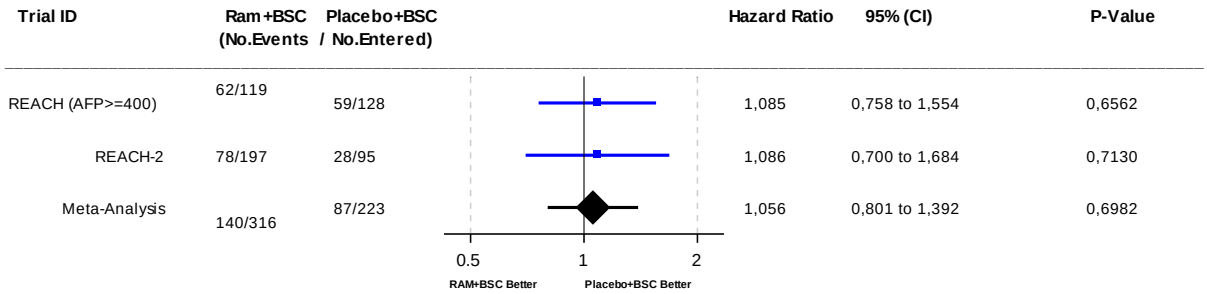
Abbildung 4-62: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - hepatische Blutungsereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,2995, P-Value=0,5842,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

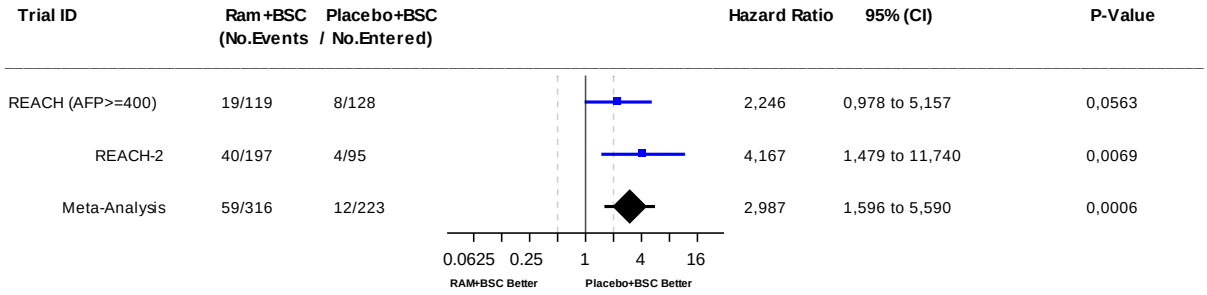
Abbildung 4-63: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Hypertonie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0000, P-Value=0,9977,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

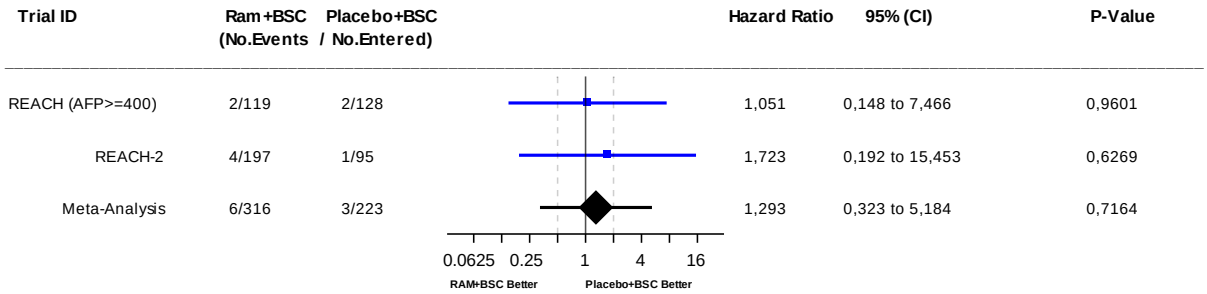
Abbildung 4-64: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Leberschädigung / Leberversagen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,8312, P-Value=0,3619,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

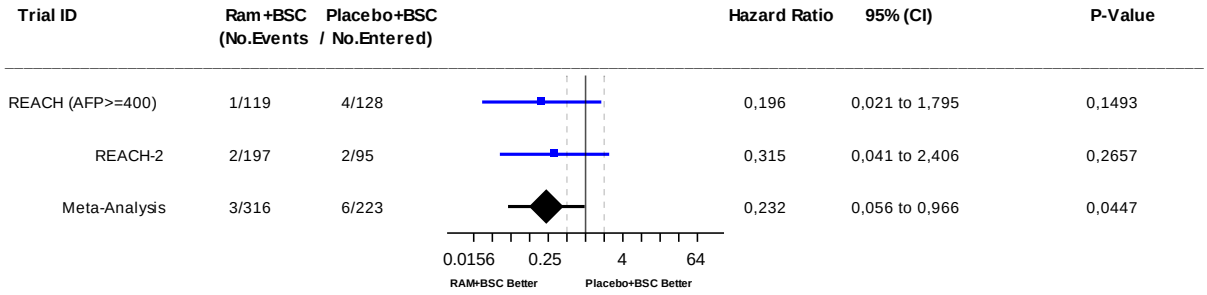
Abbildung 4-65: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Proteinurie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,1083, P-Value=0,7421,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

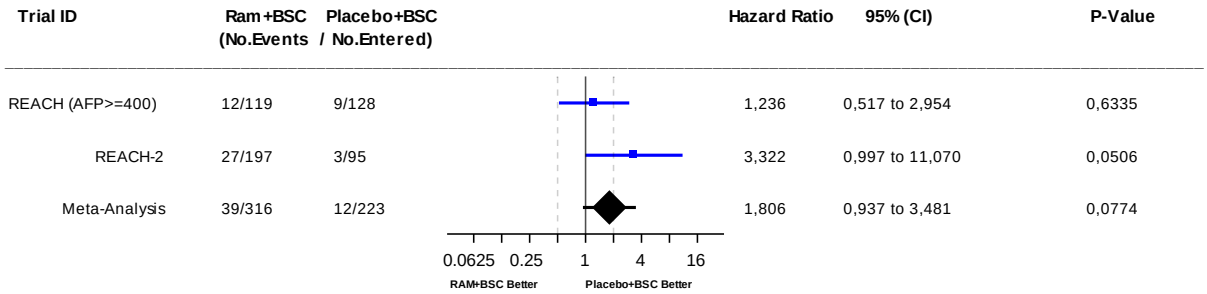
Abbildung 4-66: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - pulmonale Blutungsereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,0962, P-Value=0,7564,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

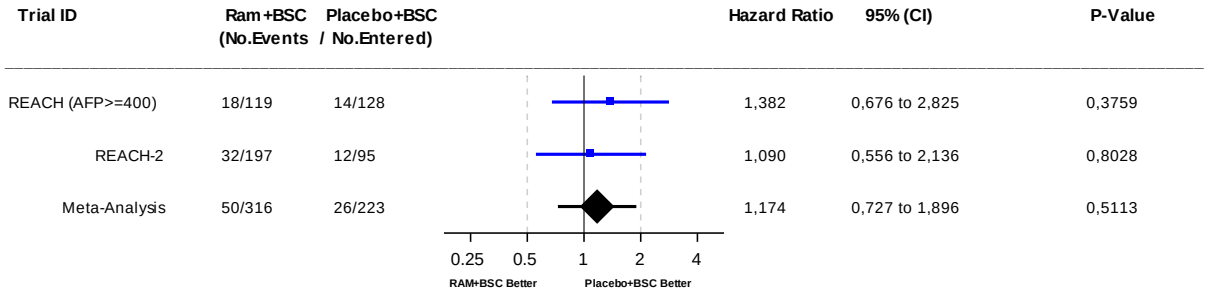
Abbildung 4-67: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - venöse thromboembolische Ereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=1,0000, P-Value=0,3173,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-68: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Epistaxis - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Generalized Q-test=0,2245, P-Value=0,6356,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is based on a frailty model with study as the random effect
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; Trial ID: Studienbezeichnung; Ram: Ramucirumab.
Anmerkungen: IPD-Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-69: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

UE sind insgesamt eine patientenrelevante Endpunktkategorie, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen (6) und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Eine Erfassung von therapiebedingten Nebenwirkungen findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung regelhaft statt, um die Therapie hinsichtlich einer optimalen Versorgung der Patienten, wenn erforderlich, jederzeit modifizieren zu können (62). Folglich

sind auch die dargestellten Resultate zu UE aus REACH-Studien als uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar anzusehen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

In Abschnitt 4.2.5.5 findet sich eine ausführliche Beschreibung und Begründung für die Wahl der Trennpunkte, für die Kategorisierung von quantitativen Merkmalen und für die den Subgruppenanalysen zugrunde liegende Methodik.

4.3.1.3.2.1 Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests

Im Rahmen der in Abschnitt 4.3.1.1 beschriebenen Informationsbeschaffung wurden zwei relevante Studien identifiziert (RCT REACH und RCT REACH-2), die den vordefinierten Kriterien entsprechen (Abschnitt 4.3.1.1.4). Die Ergebnisse der Interaktionstests zur Identifizierung potentieller Effektmodifikatoren für die Einzelstudie REACH (AFP_{high}) sind in Tabelle 4-77 und Tabelle 4-78 dargestellt; die entsprechenden Ergebnisse für die Einzelstudie REACH-2 sind in Tabelle 4-79 und Tabelle 4-80 dargestellt. Die Ergebnisse der Einzelstudien werden darüber hinaus nicht weiter diskutiert.

Für die Subgruppenanalysen zu den Wirksamskeitsendpunkten wurde die Pooled AFP_{high} ITT-Population verwendet; für die Subgruppenanalysen zu den Sicherheitsendpunkten wurde die Pooled AFP_{high} Safety-Population verwendet.

Die in den REACH-Studien (AFP_{high}) generierten Daten sind für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet (Abschnitt 4.2.5). Die Ergebnisse der Interaktionstests für die gepoolten REACH-Studien auf Basis individueller Patientendaten sind in Tabelle 4-81 und

Tabelle 4-82 zusammengefasst. Grau-hinterlegte Felder zeigen potentielle Interaktionen an ($p < 0,05$). Für diese Fälle werden im Anschluss an die Übersichtstabellen die detaillierten Subgruppenergebnisse berichtet. Die meta-analytischen Ergebnisse nach Subgruppen sind in Forest-Plots visualisiert (Abbildung 4-9 bis Abbildung 4-79).

RCT REACH (AFP_{high})

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der p-Werte aus den Interaktionstests aus RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) (Teil 1)

Zielgröße Endpunkt	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)**	**Ethnie (kaukasisch vs. asiatisch vs. alle anderen)**	**Geographische Region (Europa vs. Rest der Welt)**	**Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere)**	**Vorhandensein extrahepatischer Metastasen (ja vs. nein)**
Mortalität						
OS	0,7436	0,7749	0,2179	0,9415	0,4002	0,7835
Morbidität - Symptomatik						
PFS	0,3775	0,4413	0,6824	0,6058	0,6515	0,2606
Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*; Interaktion basierend auf HR)[a]						
Gesamtscore	0,1632	0,7770	0,2377	0,3634	0,2510	0,9979
Scores der Subskalen						
Energiemangel	0,3202	0,5875	0,9998	0,7530	0,2397	0,9378
Übelkeit	0,6925	0,2430	0,9750	0,6737	0,3767	0,3586
Schmerzen	0,3349	0,1509	0,1001	0,1886	0,1581	0,4699
Gewichtsverlust	0,8620	0,2569	0,7309	0,8192	0,1629	0,7730
Rückenschmerzen	0,3460	0,7016	0,8874	0,7051	0,5514	0,8584
Fatigue	0,2168	0,3248	0,6219	0,6540	0,1565	0,7577
Ikterus	0,9260	0,1585	0,3828	0,3654	0,9014	0,0359
Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend	0,0762	0,6521	0,5499	0,2421	0,2408	0,8300
Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D; Zeit bis zur Verschlechterung; Interaktion basierend auf HR)[a]						
EQ-5D VAS 7 mm	0,1205	0,5305	0,4478	0,3419	0,2374	0,1187
Sicherheit						
Zeit bis zum Auftreten Unerwünschter Ereignisse						
Jegliches UE	0,7718	0,1077	0,9651	0,6151	0,5755	0,6689
Jegliches SUE	0,8215	0,7708	0,9819	0,2303	0,5995	0,6936
Jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3	0,1318	0,1673	0,0185	0,0113	0,1031	0,9225
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte	0,4775	0,1304	0,8578	0,2243	0,7285	0,1018
Jegliches AESI	0,8840	0,1265	0,8516	0,6720	0,2363	0,5166
Zeit bis zum Auftreten individueller Unerwünschter Ereignisse (PT)						
Ödem peripher	0,0774	0,1737	0,9845	0,6035	0,5592	0,7567

Zielgröße Endpunkt	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)**	**Ethnie (kaukasisch vs. asiatisch vs. alle anderen)**	**Geographische Region (Europa vs. Rest der Welt)**	**Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere)**	**Vorhandensein extrahepatischer Metastasen (ja vs. nein)**
Diarrhoe	0,0955	0,7782	0,3505	0,0697	0,1077	0,9022
Kopfschmerz	0,9080	0,6009	0,9711	0,8243	0,4428	0,4994

Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; mm: Millimeter; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus.
Anmerkungen: *Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID); für die Symptomskalen wurde eine Veränderung von mindestens 1 Punkt als relevant angesehen; OS, PFS, FHSI-8, EQ-5D-VAS: Stratifiziert nach Randomisierungsstratum (IVRS); UE: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; grau unterlegte Felder zeigen potentielle Interaktionen an.

Tabelle 4-78: Zusammenfassung der p-Werte aus den Interaktionstests aus RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population) (Teil 2)

Zielgröße Endpunkt	**Vorhandensein makro-vaskulärer Invasion (ja vs. nein)**	**Krankheitsschwere (BCLC Score B vs. C)**	**ECOG PS zu Baseline (0 vs. 1)**	**Lokoregionäre Vortherapie (ja vs. nein)**	**Grund für den Abbruch von Sorafenib (Progress vs. Toxizität)**
Mortalität					
OS	0,2935	0,3194	0,2175	0,2749	0,5332
Morbidität - Symptomatik					
PFS	0,8004	0,1023	0,2043	0,3514	0,0148
Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*; Interaktion basierend auf HR)					
Gesamtscore	0,0487	0,5949	0,7215	0,4806	0,3020
Scores der Subskalen					
Energiemangel	0,0935	0,3762	0,7145	0,9873	0,9260
Übelkeit	0,1572	0,3940	0,9492	0,4217	0,9585
Schmerzen	0,2800	0,6944	0,1451	0,2538	0,8271
Gewichtsverlust	0,0718	0,2006	0,0136	0,1559	0,8299
Rückenschmerzen	0,1730	0,4606	0,4503	0,6038	0,9425
Fatigue	0,2705	0,9434	0,9353	0,6627	0,1266
Ikterus	0,0392	0,3207	0,4598	0,7643	0,9858
Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend	0,7509	0,7853	0,4583	0,7382	0,6223
Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D; Zeit bis zur Verschlechterung; Interaktion basierend auf HR)					
EQ-5D VAS 7 mm	0,2249	0,2033	0,9585	0,8014	0,2105
Sicherheit					
Zeit bis zum Auftreten Unerwünschter Ereignisse					
Jegliches UE	0,2996	0,9628	0,8576	0,2254	0,0801
Jegliches SUE	0,4148	0,5792	0,1201	0,0478	0,6063
Jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3	0,0547	0,3545	0,5331	0,1284	0,2613
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte	0,0547	0,9903	0,7105	0,6415	0,9900
Jegliches AESI	0,6618	0,4657	0,3918	0,2210	0,1223
Zeit bis zum Auftreten individueller Unerwünschter Ereignisse (PT)					
Ödem peripher	0,2989	0,6091	0,1200	0,9287	0,9841
Diarrhoe	0,5360	0,6882	0,3185	0,5422	0,2041
Kopfschmerz	0,8495	0,9895	0,3108	0,1688	0,8038

Zielgröße Endpunkt	**Vorhandensein makro-vaskulärer Invasion (ja vs. nein)**	**Krankheitsschwere (BCLC Score B vs. C)**	**ECOG PS zu Baseline (0 vs. 1)**	**Lokoregionäre Vortherapie (ja vs. nein)**	**Grund für den Abbruch von Sorafenib (Progress vs. Toxizität)**
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; mm: Millimeter; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; PS: Performance Status; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus. Anmerkungen: *Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID); für die Symptomskalen wurde eine Veränderung von mindestens 1 Punkt als relevant angesehen; OS, PFS, FHSI-8, EQ-5D-VAS: Stratifiziert nach Randomisierungsstratum (IVRS); UE: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; grau unterlegte Felder zeigen potentielle Interaktionen an.					

RCT REACH-2

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der p-Werte aus den Interaktionstests aus RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) (Teil 1)

Zielgröße Endpunkt	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)**	**Ethnie (kaukasisch vs. asiatisch vs. alle anderen)**	**Geographische Region (Europa vs. Rest der Welt)**	**Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere)**	**Vorhandensein extrahepatischer Metastasen (ja vs. nein)**
Mortalität						
OS	0,6166	0,2565	0,8211	0,7630	0,6003	0,6926
Morbidität - Symptomatik						
PFS	0,4779	0,4483	0,8582	0,8407	0,9168	0,8457
Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*; Interaktion basierend auf HR)[a]						
Gesamtscore	0,6824	0,8762	0,5182	0,7670	0,7953	0,3897
Scores der Subskalen						
Energiemangel	0,4003	0,5351	0,3640	0,8895	0,6927	0,5065
Übelkeit	0,6603	0,6327	0,2250	0,2665	0,4594	0,8654
Schmerzen	0,3083	0,6721	0,8991	0,9190	0,6968	0,1010
Gewichtsverlust	0,2092	0,4365	0,8265	0,2246	0,2609	0,1896
Rückenschmerzen	0,6249	0,4651	0,1366	0,1468	0,2801	0,9575
Fatigue	0,2347	0,7859	0,7098	0,9748	0,3999	0,4878
Ikterus	0,9914	0,8579	0,2476	0,2839	0,8407	0,3288
Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend	0,4956	0,1546	0,1173	0,0340	0,1146	0,9995
Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D; Zeit bis zur Verschlechterung, Interaktion basierend auf HR)[a]						
EQ-5D VAS 7 mm	0,8948	0,9873	0,3842	0,3575	0,2469	0,2421
Sicherheit						
Zeit bis zum Auftreten Unerwünschter Ereignisse						
Jegliches UE	0,6789	0,6213	0,7537	0,3921	0,0167	0,9000
Jegliches SUE	0,8681	0,2877	0,9538	0,8165	0,8968	0,3845
Jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3	0,0855	0,1237	0,9246	0,9009	0,7934	0,1442
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte	0,8205	0,1606	0,7252	0,6375	0,4731	0,1790
Jegliches AESI	0,2753	0,3210	0,5345	0,2282	0,2387	0,5767
Zeit bis zum Auftreten individueller Unerwünschter Ereignisse (PT)						
Proteinurie	0,8164	0,3595	0,5309	0,2361	0,9211	0,9899

Zielgröße Endpunkt	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)**	**Ethnie (kaukasisch vs. asiatisch vs. alle anderen)**	**Geographische Region (Europa vs. Rest der Welt)**	**Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere)**	**Vorhandensein extrahepatischer Metastasen (ja vs. nein)**
Obstipation	0,2149	0,2324	0,2978	0,9693	0,5547	0,9893
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; mm: Millimeter; n: Anzahl Patienten mit UE; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; RCT: Randomized Controlled Trial; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus. Anmerkungen: *Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID); für die Symptomskalen wurde eine Veränderung von mindestens 1 Punkt als relevant angesehen; OS, PFS, FHSI-8, EQ-5D-VAS: Stratifiziert nach geographischer Region (IWRS), makrovaskulärer Invasion (IWRS), ECOG PS zu Baseline (IWRS); UE: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; grau unterlegte Felder zeigen potentielle Interaktionen an.						

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der p-Werte aus den Interaktionstests aus RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population) (Teil 2)

Zielgröße Endpunkt	**Vorhandensein makro-vaskulärer Invasion (ja vs. nein)**	**Krankheitsschwere (BCLC Score B vs. C)**	**ECOG PS zu Baseline (0 vs. 1)**	**Lokoregionäre Vortherapie (ja vs. nein)**	**Grund für den Abbruch von Sorafenib (Progress vs. Toxizität)**
Mortalität					
OS	0,1114	0,8826	0,8441	0,4367	0,4990
Morbidität - Symptomatik					
PFS	0,5499	0,8850	0,0645	0,5431	0,1709
Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*; Interaktion basierend auf HR)					
Gesamtscore	0,1348	0,1708	0,1397	0,1028	0,6315
Scores der Subskalen					
Energiemangel	0,1191	0,2196	0,2356	0,5997	0,8491
Übelkeit	0,0777	0,4356	0,7913	0,8873	0,0683
Schmerzen	0,3132	0,0420	0,6261	0,1914	0,6291
Gewichtsverlust	0,6962	0,1490	0,9459	0,6754	0,4881
Rückenschmerzen	0,3816	0,6319	0,1575	0,1658	0,0984
Fatigue	0,4875	0,2375	0,4521	0,1147	0,4651
Ikterus	0,9436	0,9372	0,0984	0,2000	0,4211
Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend	0,1296	0,2945	0,9441	0,0525	0,4568
Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D; Zeit bis zur Verschlechterung, Interaktion basierend auf HR)					
EQ-5D VAS 7 mm	0,3114	0,3378	0,3565	0,3138	0,6626
Sicherheit					
Zeit bis zum Auftreten Unerwünschter Ereignisse					
Jegliches UE	0,6707	0,6613	0,0739	0,3090	0,0473
Jegliches SUE	0,9896	0,8433	0,8631	0,8893	0,4893
Jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3	0,6833	0,9882	0,8659	0,2790	0,5119
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte	0,8776	0,9836	0,3144	0,0558	0,7755
Jegliches AESI	0,5137	0,9328	0,5013	0,7907	0,6759
Zeit bis zum Auftreten individueller Unerwünschter Ereignisse (PT)					
Proteinurie	0,6807	0,9732	0,6128	0,8637	0,5829

Zielgröße Endpunkt	**Vorhandensein makro-vaskulärer Invasion (ja vs. nein)**	**Krankheitsschwere (BCLC Score B vs. C)**	**ECOG PS zu Baseline (0 vs. 1)**	**Lokoregionäre Vortherapie (ja vs. nein)**	**Grund für den Abbruch von Sorafenib (Progress vs. Toxizität)**
Obstipation	0,4777	0,7564	0,8859	0,2369	0,3717

Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; PS: Performance Status; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus.
Anmerkungen: *Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID); für die Symptomskalen wurde eine Veränderung von mindestens 1 Punkt als relevant angesehen; OS, PFS, FHSI-8, EQ-5D-VAS: Stratifiziert nach geographischer Region (IWRS), makrovaskulärer Invasion (IWRS), ECOG PS zu Baseline (IWRS); UE: Unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank p-Wert; grau unterlegte Felder zeigen potentielle Interaktionen an.

Gepoolte REACH-STUDIEN (AFP_{high})

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der p-Werte aus den Interaktionstests auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) (Teil 1)

Zielgröße Endpunkt	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)**	**Ethnie (kaukasisch vs. asiatisch vs. alle anderen)**	**Geographische Region (Europa vs. Rest der Welt)**	**Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere)**	**Vorhandensein extrahepatischer Metastasen (ja vs. nein)**
Mortalität						
OS	0,3347	0,3994	0,5225	0,9793	0,2308	0,6816
Morbidität - Symptomatik						
PFS	0,5458	0,2842	0,2121	0,4738	0,3922	0,7879
Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*; Interaktion basierend auf HR)[a]						
Gesamtscore	0,1324	0,9539	0,3089	0,9307	0,5929	0,3465
*Scores der Subskale*n						
Energiemangel	0,2648	0,5862	0,2474	0,3354	0,4292	0,6167
Übelkeit	0,9231	0,3109	0,2643	0,4185	0,4945	0,6637
Schmerzen	0,0891	0,7983	0,3017	0,7391	0,4239	0,4761
Gewichtsverlust	0,3131	0,2784	0,4453	0,2066	0,1596	0,1843
Rückenschmerzen	0,5729	0,4491	0,3600	0,6390	0,2674	0,5453
Fatigue	0,8675	0,5191	0,5596	0,5389	0,8545	0,5314
Ikterus	0,4254	0,4174	0,5618	0,8498	0,8905	0,3869
Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend	0,0644	0,2758	0,0382	0,0293	0,9515	0,4743
Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D; Zeit bis zur Verschlechterung, Interaktion basierend auf HR)[a]						
EQ-5D VAS 7 mm	0,1916	0,3726	0,6040	0,5268	0,1363	0,9709
Sicherheit						
Zeit bis zum Auftreten Unerwünschter Ereignisse						
Jegliches UE	0,5092	0,4241	0,9880	0,7149	0,6774	0,8967
Jegliches SUE	0,8798	0,3891	0,9679	0,4040	0,5930	0,6843
Jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3	0,0267	0,9336	0,3402	0,0769	0,3156	0,2083
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte	0,8327	0,7644	0,6831	0,8540	0,6219	0,0603
Jegliches AESI	0,3090	0,6697	0,5127	0,3997	0,7457	0,8362
Zeit bis zum Auftreten individueller Unerwünschter Ereignisse (PT)						

Zielgröße Endpunkt	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)**	**Ethnie (kaukasisch vs. asiatisch vs. alle anderen)**	**Geographische Region (Europa vs. Rest der Welt)**	**Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere)**	**Vorhandensein extrahepatischer Metastasen (ja vs. nein)**
Ödem peripher	0,0224	0,4333	0,6956	0,4973	0,7143	0,9162
Hypertonie	0,2156	0,9303	0,8011	0,9521	0,1835	0,3265

Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; mm: Millimeter; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; PS: Performance Status; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus.
Anmerkungen: *Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID); für die Symptomskalen wurde eine Veränderung von mindestens 1 Punkt als relevant angesehen; Wald Test der Therapie-Subgruppen-Interaktion basierend auf einem Cox-Modell mit Stratifizierung; stratifiziert nach Studie. Grau unterlegte Felder zeigen potentielle Interaktionen an.

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der p-Werte aus den Interaktionstests auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) (Teil 2)

Zielgröße Endpunkt	**Vorhandensein makro-vaskulärer Invasion (ja vs. nein)**	**Krankheitsschwere (BCLC Score B vs. C)**	**ECOG PS zu Baseline (0 vs. 1)**	**Lokoregionäre Vortherapie (ja vs. nein)**	**Grund für den Abbruch von Sorafenib (Progress vs. Toxizität)**
Mortalität					
OS	0,4781	0,6154	0,3986	0,9360	0,5801
Morbidität - Symptomatik					
PFS	0,6914	0,4464	0,1787	0,7461	0,0130
Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*; Interaktion basierend auf HR)					
Gesamtscore	0,0427	0,0528	0,3995	0,1003	0,8069
Scores der Subskalen					
Energiemangel	0,0525	0,0543	0,3511	0,9615	0,7957
Übelkeit	0,0200	0,5355	0,1637	0,5186	0,1256
Schmerzen	0,1139	0,0269	0,4475	0,2956	0,8241
Gewichtsverlust	0,3379	0,1354	0,3175	0,4525	0,9178
Rückenschmerzen	0,5494	0,4233	0,1990	0,3775	0,2732
Fatigue	0,4952	0,3139	0,4395	0,1821	0,5396
Ikterus	0,2807	0,6396	0,4197	0,2579	0,8719
Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend	0,0261	0,3346	0,8306	0,2816	0,5459
Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D; Zeit bis zur Verschlechterung, Interaktion basierend auf HR)					
EQ-5D VAS 7 mm	0,1124	0,5807	0,5861	0,5901	0,2198
Sicherheit					
Zeit bis zum Auftreten Unerwünschter Ereignisse					
Jegliches UE	0,3476	0,8726	0,3483	0,0751	0,9370
Jegliches SUE	0,9650	0,5836	0,2821	0,1591	0,2849
Jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3	0,1683	0,4679	0,6509	0,9978	0,9489
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte	0,1926	0,9805	0,3999	0,0376	0,3644
Jegliches AESI	0,9291	0,5460	0,2147	0,5157	0,1750
Zeit bis zum Auftreten individueller Unerwünschter Ereignisse (PT)					
Ödem peripher	0,6584	0,8400	0,1507	0,4814	0,5456
Hypertonie	0,2785	0,4841	0,9668	0,5505	0,6947

Zielgröße Endpunkt	**Vorhandensein makro-vaskulärer Invasion (ja vs. nein)**	**Krankheitsschwere (BCLC Score B vs. C)**	**ECOG PS zu Baseline (0 vs. 1)**	**Lokoregionäre Vortherapie (ja vs. nein)**	**Grund für den Abbruch von Sorafenib (Progress vs. Toxizität)**
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; mm: Millimeter; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; PS: Performance Status; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus. Anmerkungen: *Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID); für die Symptomskalen wurde eine Veränderung von mindestens 1 Punkt als relevant angesehen; Wald Test der Therapie-Subgruppen-Interaktion basierend auf einem Cox-Modell mit Stratifizierung; stratifiziert nach Studie. Grau unterlegte Felder zeigen potentielle Interaktionen an.					

Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})

Insgesamt lässt sich anhand der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Basis der individuellen Patientendaten der gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) kein konsistentes Bild für spezifische Vor- oder Nachteile einzelner Subgruppen über eine hinreichende Anzahl von Endpunkten erkennen. Für die Subgruppenanalyse (Tabelle 4-77 bis Tabelle 4-82) individueller UE wurden nur die bevorzugten Begriffe herangezogen, für die es statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Ramucirumab+BSC- und der Placebo+BSC-Gruppe gab.

Insgesamt war die Anzahl potentieller Interaktionen über alle Subgruppen und Endpunkte sehr gering (zehn potentielle Interaktionen bei der Analyse von elf Subgruppen und 19 Endpunkten). Unter Berücksichtigung aller durchgeführten Interaktionstests (diejenigen mit berechenbarem p-Wert des Interaktionstests; n = 209), sind bei einem Niveau von $\alpha = 0,05$ insgesamt circa zehn falsch positive Ergebnisse zu erwarten. Die zehn beobachteten p-Werte < 0,05 entsprechen damit der zu erwartenden Anzahl falsch positiver Ergebnisse.

Wie aus den Zusammenfassungen ersichtlich wird, ergeben sich für keine der ausgewerteten Subgruppen konsistente Ergebnisse für Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte. Aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen lässt sich somit nicht ableiten, dass die für die Gesamtpopulation beobachteten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären.

4.3.1.3.2.2 Detaillierte Subgruppenanalysen für potentielle Interaktionen (p < 0,05)

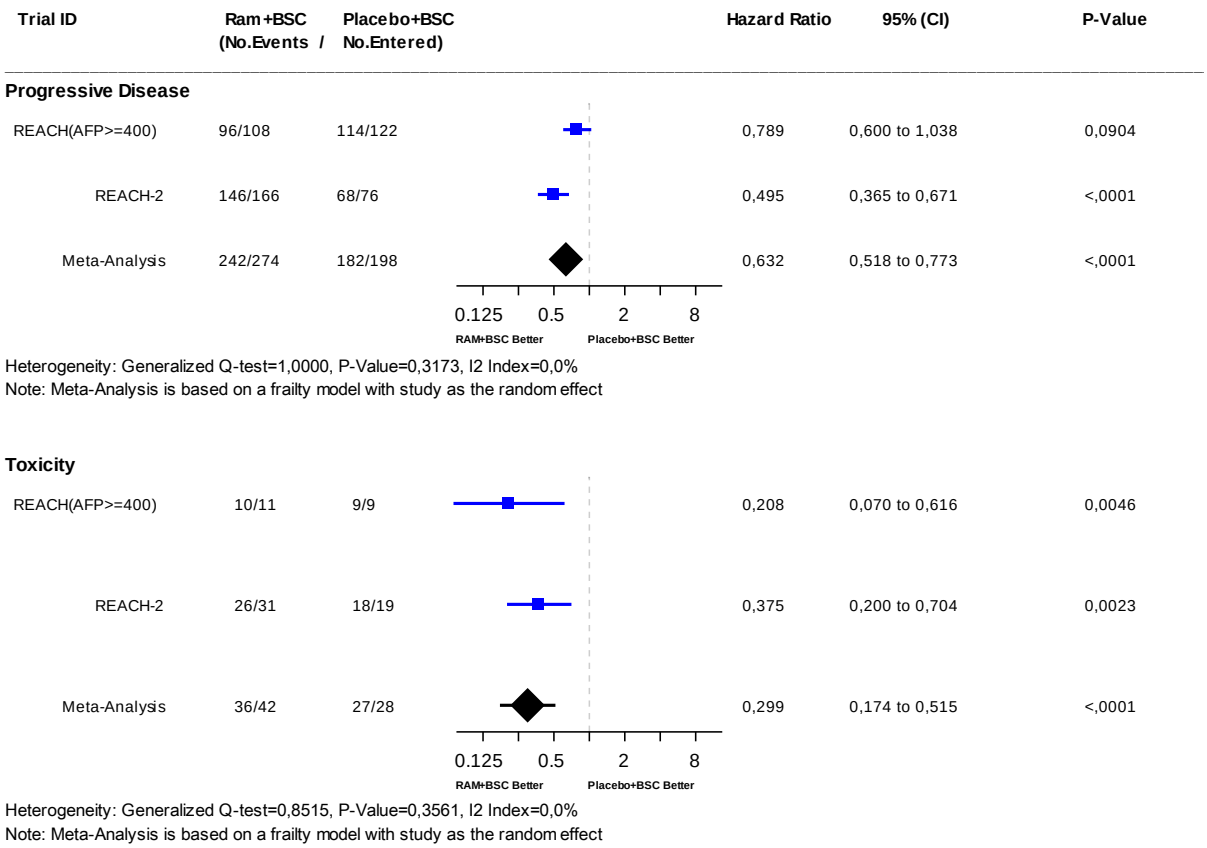
Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des Konfidenzintervalls geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte.

4.3.1.3.2.2.1 Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt PFS auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße - Endpunkt** Merkmal Subgruppe	**Ramucirumab+ BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI][a]** **p-Wert[b]**	**Interaktionstest p-Wert[b]**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)				
Morbidität – Symptomatik – PFS				
Grund für den Abbruch von Sorafenib				
Progress	242 / 274 88,3	182 / 198 92,3	0,642 [0,521; 0,791] < 0,0001	0,0130
Toxizität	36 / 42 85,7	27 / 28 96,4	0,323 [0,188;0,554] < 0,0001	

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; PFS: Progression Free Survival; RCT: Randomized Controlled Trial; vs. versus.
Anmerkungen: [a]: Das Hazard Ratio und das 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt. [b]: Auf Faktorebene wurde der p-Wert aus dem Wald-Test der Interaktion von Behandlung und Subgruppen unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt; auf Ebene der Subgruppe wurde der zweiseitige p-Wert unter Verwendung des stratifizierten Log-Rang-Tests geschätzt.



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio. ID: Studienbezeichnung; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-70: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt PFS nach Grund für den Abbruch von Sorafenib auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Hinsichtlich PFS zeigt sich eine potentielle Interaktion für das Merkmal Grund für den Abbruch von Sorafenib (p = 0,0130) (Tabelle 4-83, Abbildung 4-70).

Die Effekte sind in beiden Subgruppen gleichgerichtet: In der Subgruppe der Patienten, in denen Progress der Grund für den Abbruch von Sorafenib war, zeigt sich eine deutliche, statistisch signifikante Reduktion des Hazards zugunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 0,635; 95%-KI [0,519; 0,776]; p < 0,0001). Auch in der Subgruppe der Patienten, in denen Toxizität der Grund für den Abbruch von Sorafenib war, ergibt sich eine sehr deutliche, statistisch signifikante Reduktion des Hazards zugunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 0,299; 95%-KI [0,174;0,515]; p < 0,0001) (Tabelle 4-83, Abbildung 4-70).

Die beobachteten Effekte entsprechen dem Effekt auf Ebene der Gesamtpopulation.

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hat die Therapie mit Sorafenib wegen Progresses und nicht wegen Toxizität abgebrochen.

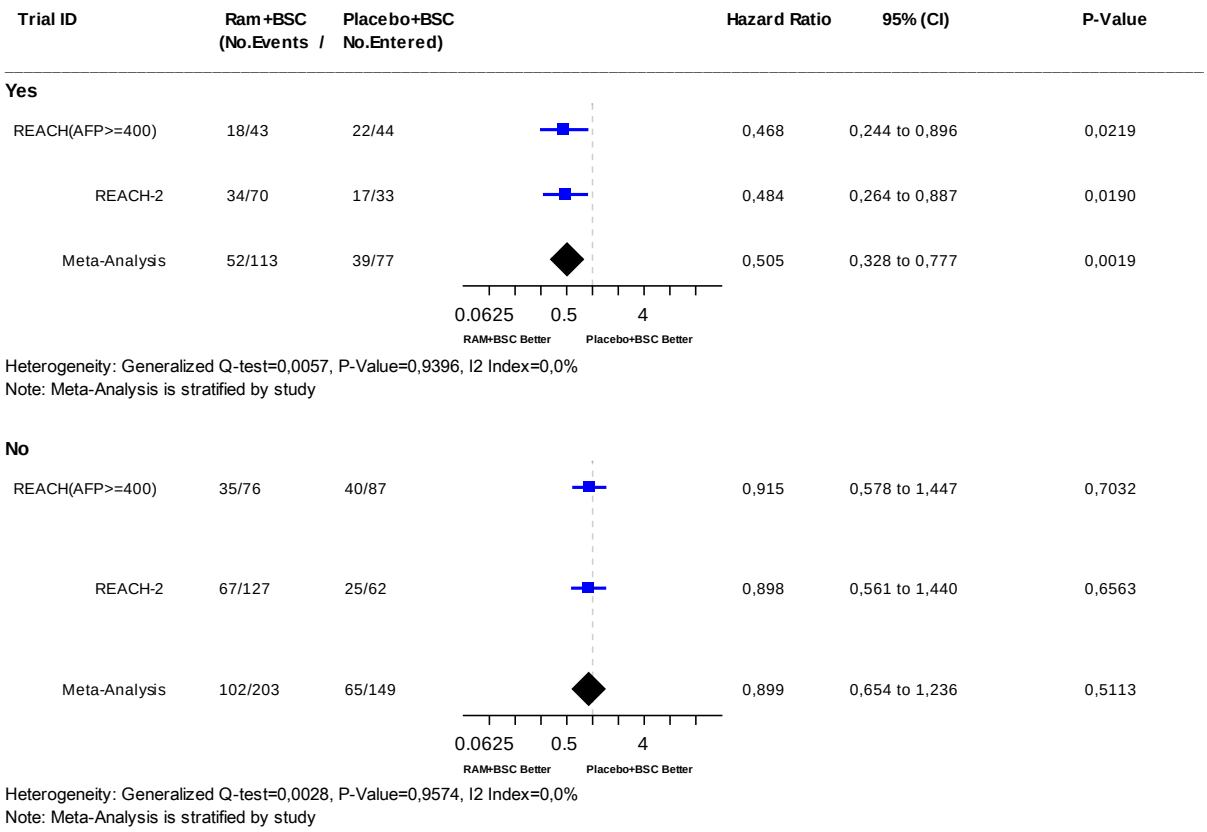
4.3.1.3.2.2.2 Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung)

Gesamtscore des FHSI-8

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße - Endpunkt** Merkmal Subgruppe	**Ramucirumab+ BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI][a]** **p-Wert[b]**	**Interaktionstest p-Wert[b]**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)				
Morbidität – Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*; Interaktion basierend auf HR)				
Gesamtscore				
Vorhandensein makrovaskulärer Invasion				
ja	52 / 113 46,0	39 / 77 52,0	0,505 [0,328; 0,777] 0,0019	0,0427
nein	102 / 203 50,2	65 / 149 43,9	0,899 [0,654; 1,236] 0,5113	

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; vs.: versus.
Anmerkungen: *Für den Gesamtscore gilt in der Literatur eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant (MID). [a]: Das Hazard Ratio und das 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt. [b]: Auf Faktorebene wurde der p-Wert aus dem Wald-Test der Interaktion von Behandlung und Subgruppen unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt; auf Ebene der Subgruppe wurde der zweiseitige p-Wert unter Verwendung des stratifizierten Log-Rang-Tests geschätzt.



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-71: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) nach Vorhandensein makrovaskulärer Invasion auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) zeigt sich eine potentielle Effektmodifikation für das Merkmal Vorhandensein makrovaskulärer Invasion (p = 0,0427) (Tabelle 4-84, Abbildung 4-71).

Die Effekte sind in beiden Subgruppen gleichgerichtet: In der Subgruppe der Patienten mit Vorhandensein makrovaskulärer Invasion zeigt sich eine sehr deutliche, statistisch signifikante Reduktion des Hazards zugunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 0,505; 95%-KI [0,328; 0,777]; p = 0,0019). Auch in der Subgruppe der Patienten ohne makrovaskuläre Invasion zeigt sich eine Reduktion des Hazards zugunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 0,899; 95%-KI [0,654; 1,236]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,5113) (Tabelle 4-84, Abbildung 4-71).

Die beobachteten Effekte entsprechen dem Effekt auf Ebene der Gesamtpopulation.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten lag keine makrovaskuläre Invasion vor.

Scores der Subskalen des FHSI-8

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskalen; MID ≥ 1 Punkt) lassen sich potentielle Effektmodifikationen

- für die Subskala Übelkeit für das Merkmal Vorhandensein makrovaskulärer Invasion (Abbildung 4-72)
- für die Subskala Schmerzen für das Merkmal Krankheitsschwere (Abbildung 4-73) und
- für die Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend für die Merkmale Ethnie, geographische Region und Vorhandensein makrovaskulärer Invasion (Abbildung 4-74, Abbildung 4-75, Abbildung 4-76)

beobachten (Tabelle 4-85).

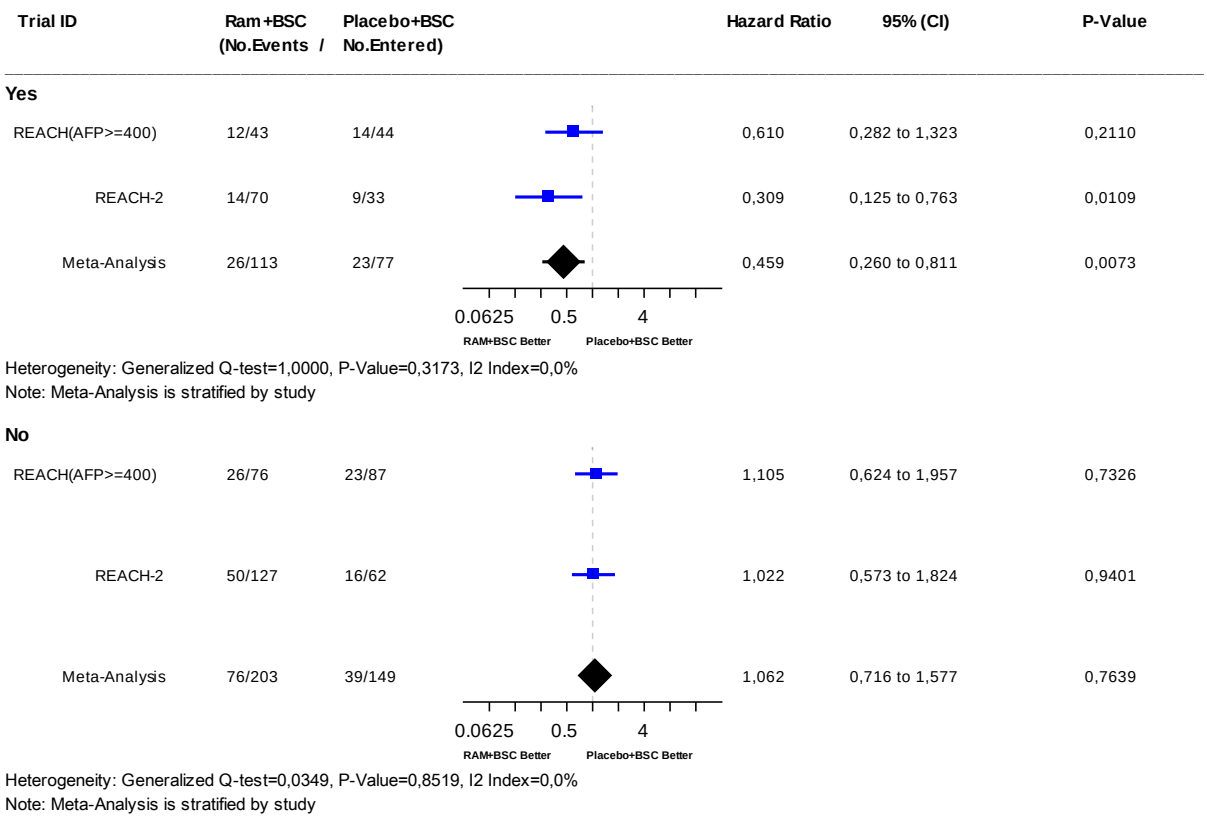
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskalen; MID ≥ 1 Punkt) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße - Endpunkt** Merkmal Subgruppe	**Ramucirumab+ BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI][a]** **p-Wert[b]**	**Interaktionstest p-Wert[b]**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)				
Morbidität – Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung*; Interaktion basierend auf HR)				
Scores der Subskalen				
Übelkeit				
Vorhandensein makrovaskulärer Invasion				
ja	26 / 113 23,0	23 / 77 30,7	0,459 [0,260; 0,811] 0,0073	0,0200
nein	76 / 203 37,4	39 / 149 26,4	1,062 [0,716; 1,577] 0,7639	
Schmerzen				
Krankheitsschwere				
BCLC Score B	72 / 45 60,0	9 / 29 31,0	1,489 [0,726; 5,378] 0,3152	0,0269
BCLC Score C	120 / 271 44,3	90 / 194 46,4	0,648 [0,491; 0,856] 0,0023	

Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend				
Ethnie				
kaukasisch	40 / 110 36,4	30 / 79 38,0	0,843 [0,524; 1,358] 0,4825	0,0382
asiatisch	96 / 168 57,1	43 / 121 35,5	1,330 [0,924; 1,915] 0,1251	
alle anderen	12 / 38 31,6	8 /23 34,8	0,284 [0,098; 0,822] 0,0203	
Geographische Region				
Europa	39 / 125 31,2	32 / 84 38,1	0,661 [0,413; 1,060] 0,0856	0,0293
Rest der Welt	109 / 191 57,1	49 / 139 35,3	1,266 [0,902; 1,777] 0,1728	
Vorhandensein makrovaskulärer Invasion				
ja	49 / 113 43,4	32 / 75 42,7	0,796 [0,449; 1,111] 0,1323	0,0382
nein	99 / 203 48,8	49 / 148 33,1	1,294 [0,915; 1,829] 0,1447	

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: *Für die Symptomskalen wurde eine Veränderung von mindestens 1 Punkt als relevant angesehen. [a]: Das Hazard Ratio und das 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt. [b]: Auf Faktorebene wurde der p-Wert aus dem Wald-Test der Interaktion von Behandlung und Subgruppe unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt; auf Ebene der Subgruppe wurde der zweiseitige p-Wert unter Verwendung des stratifizierten Log-Rang-Tests geschätzt.

Scores der Subskala Übelkeit des FHSI-8



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-72: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Übelkeit; MID ≥ 1 Punkt) nach Vorhandensein makrovaskulärer Invasion auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

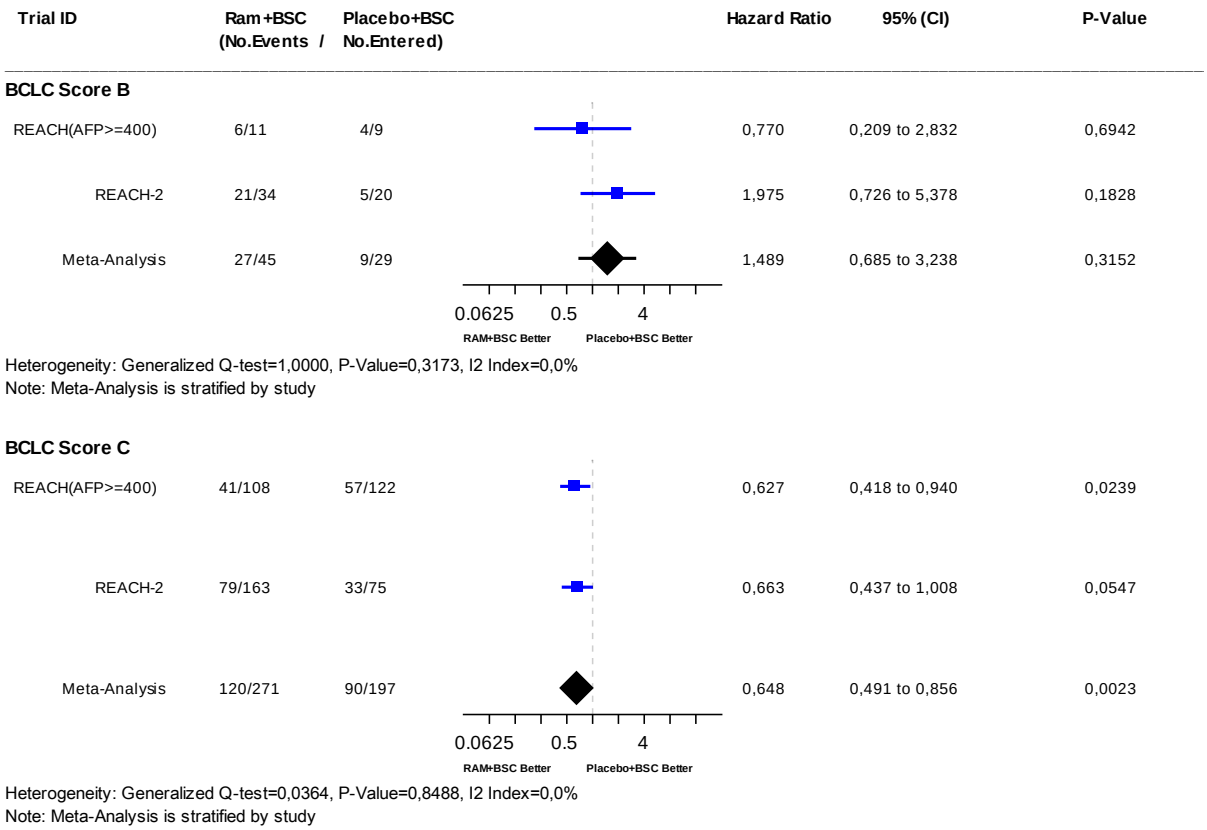
Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Übelkeit; MID ≥ 1 Punkt) zeigt sich eine potentielle Effektmodifikationen für das Merkmal Vorhandensein makrovaskulärer Invasion (p = 0,0200) (Tabelle 4-85, Abbildung 4-72).

Die Effekte sind in beiden Subgruppen entgegengesetzt gerichtet: In der Subgruppe der Patienten mit Vorhandensein makrovaskulärer Invasion zeigt sich eine sehr deutliche, statistisch signifikante Reduktion des Hazards zugunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 0,459; 95%-KI [0,260; 0,811]; p = 0,0073). In der Subgruppe der Patienten ohne makrovaskuläre Invasion zeigt sich ein HR > 1 (HR = 1,062; 95%-KI [0,716; 1,577]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,7639) (Tabelle 4-85, Abbildung 4-72).

Auf Ebene der Gesamtpopulation war für die Subskala Übelkeit des FHSI-8 kein Effekt beobachtet worden.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten lag keine makrovaskuläre Invasion vor.

Scores der Subskala Schmerzen des FHSI-8



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-73: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Schmerzen; MID ≥ 1 Punkt) nach Krankheitsschwere auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Schmerzen; MID ≥ 1 Punkt) zeigt sich eine potentielle Effektmodifikationen für das Merkmal Krankheitsschwere (p = 0,0269) (Tabelle 4-85, Abbildung 4-73).

Die Effekte sind in beiden Subgruppen entgegengesetzt gerichtet: In der Subgruppe der Patienten mit BCLC Score B zeigt sich ein Effekt zuungunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 1,489; 95%-KI [0,685; 3,238]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,3152). In der Subgruppe der Patienten mit BCLC Score zeigt sich eine deutliche, statistisch signifikante Reduktion

des Hazards zugunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 0,648; 95%-KI [0,491; 0,856]; p = 0,0023) (Tabelle 4-85, Abbildung 4-73).

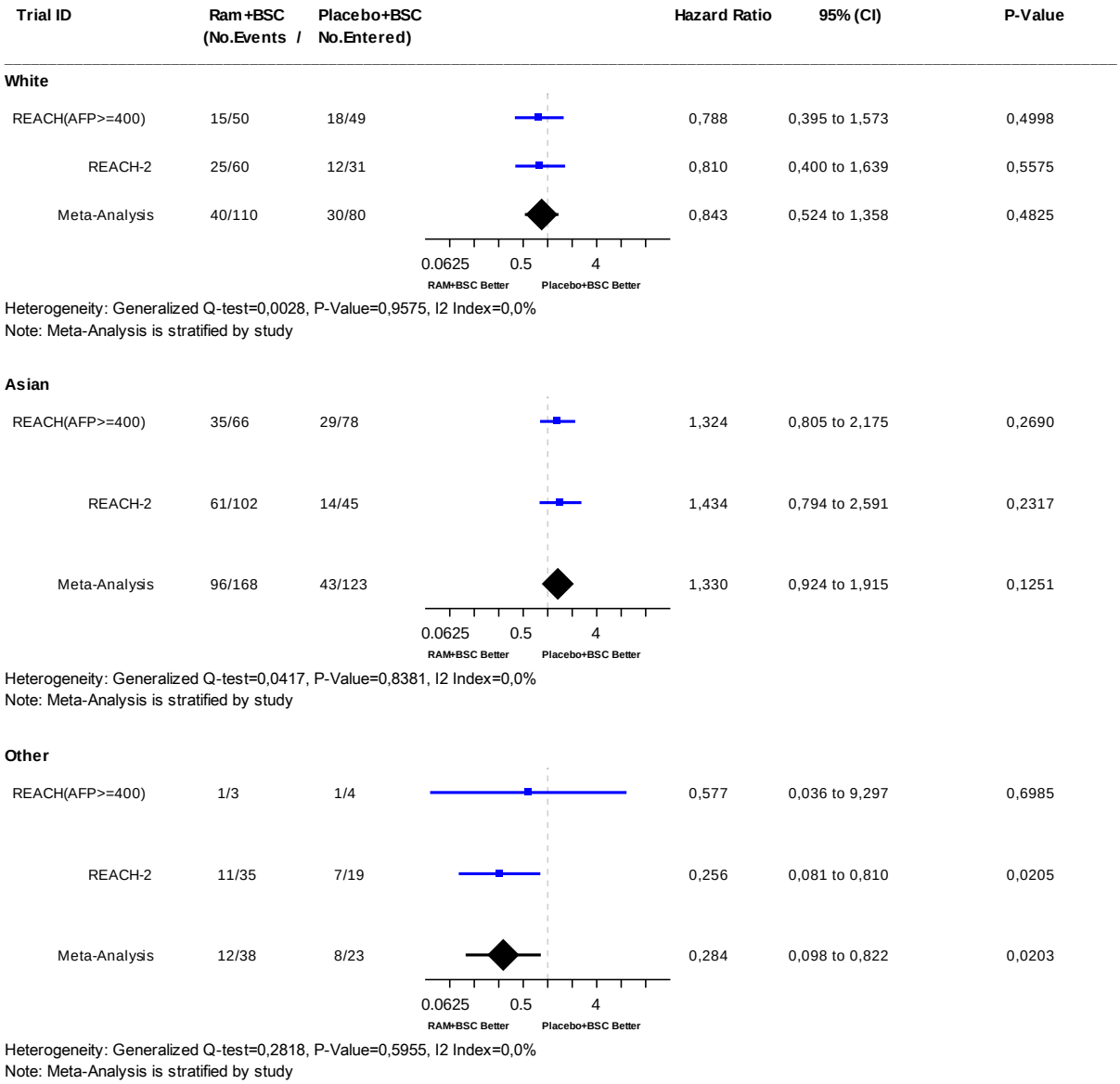
Auf Ebene der Gesamtpopulation war für die Subskala Übelkeit des FHSI-8 kein Effekt beobachtet worden.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten lag ein BCLC Score C vor.

Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend des FHSI-8

Für die Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend des FHSI-8 lagen potentielle Effektmodifikationen zu den Merkmalen Ethnie, geographische Region und Vorhandensein makrovaskulärer Invasion vor.

Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend des FHSI-8 - Merkmal Ethnie



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-74: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) nach Ethnie auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) zeigt sich eine potentielle Interaktion für das Merkmal Ethnie (p = 0,0382) (Tabelle 4-85, Abbildung 4-74).

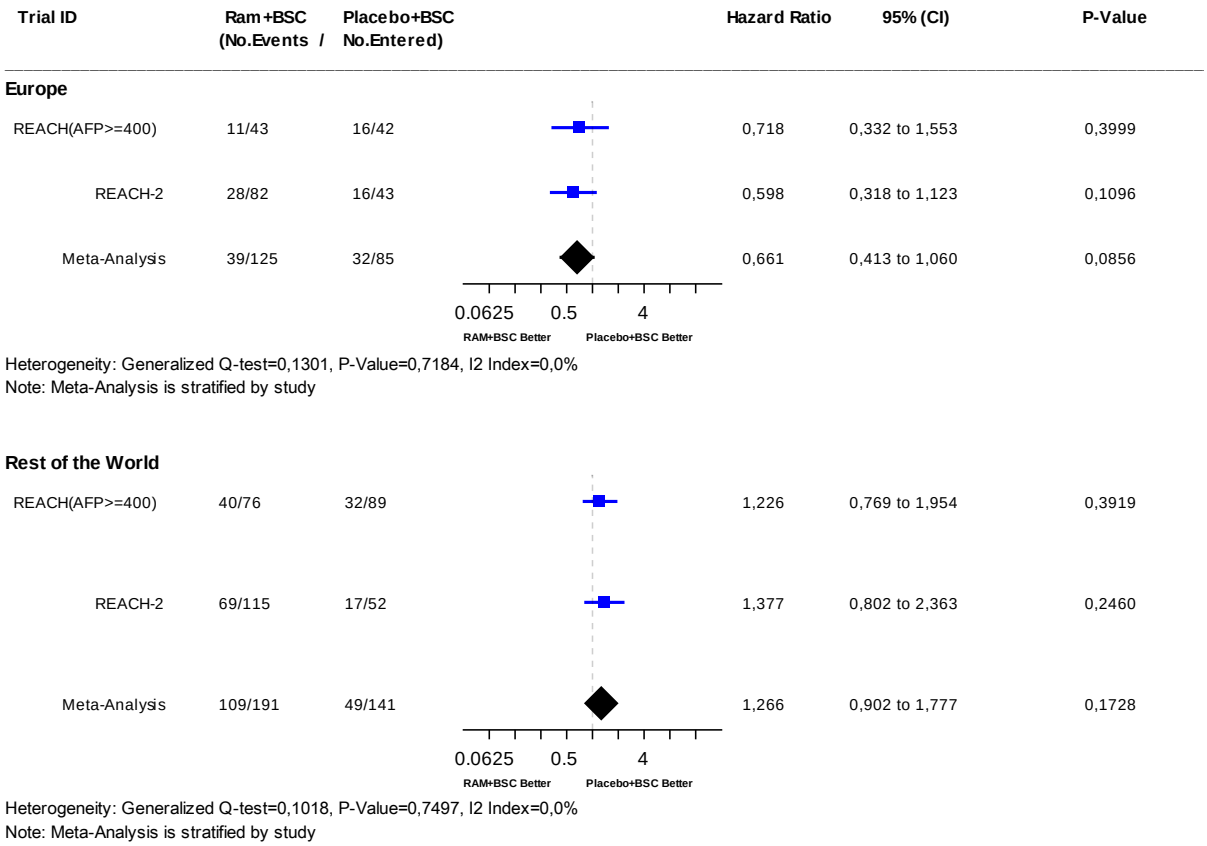
Der Effekt in der Subgruppe der asiatischen Patienten ist denen in den anderen Subgruppen entgegengerichtet: In der Subgruppe der asiatischen Patienten zeigt sich ein HR zuungunsten von Ramucirumab+BSC (HR =1,330; 95%-KI [0,924; 1,915]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,1251) (Tabelle 4-85, Abbildung 4-74).

Die Effekte in den beiden anderen Subgruppen sind gleichgerichtet: In der Subgruppe der kaukasischen Patienten zeigt sich ein HR zugunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 0,843; 95%-KI [0,524; 1,358]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,4825). In der Subgruppe der Patienten aller anderen Ethnien ergibt sich ebenfalls ein HR zugunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 0,284; 95%-KI [0,098; 0,822]); der Effekt ist statistisch signifikant (p = 0,0203) (Tabelle 4-85, Abbildung 4-74).

Auf Ebene der Gesamtpopulation war kein Effekt für Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend beobachtet worden.

Es sind mehr asiatische Patienten als kaukasische Patienten in die Analyse eingegangen, die Anzahl der Patienten anderer Ethnien ist sehr gering.

Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend des FHSI-8 - Merkmal geographische Region



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; RAM: Ramucirumab
Anmerkungen: Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-75: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) nach Geographischer Region auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

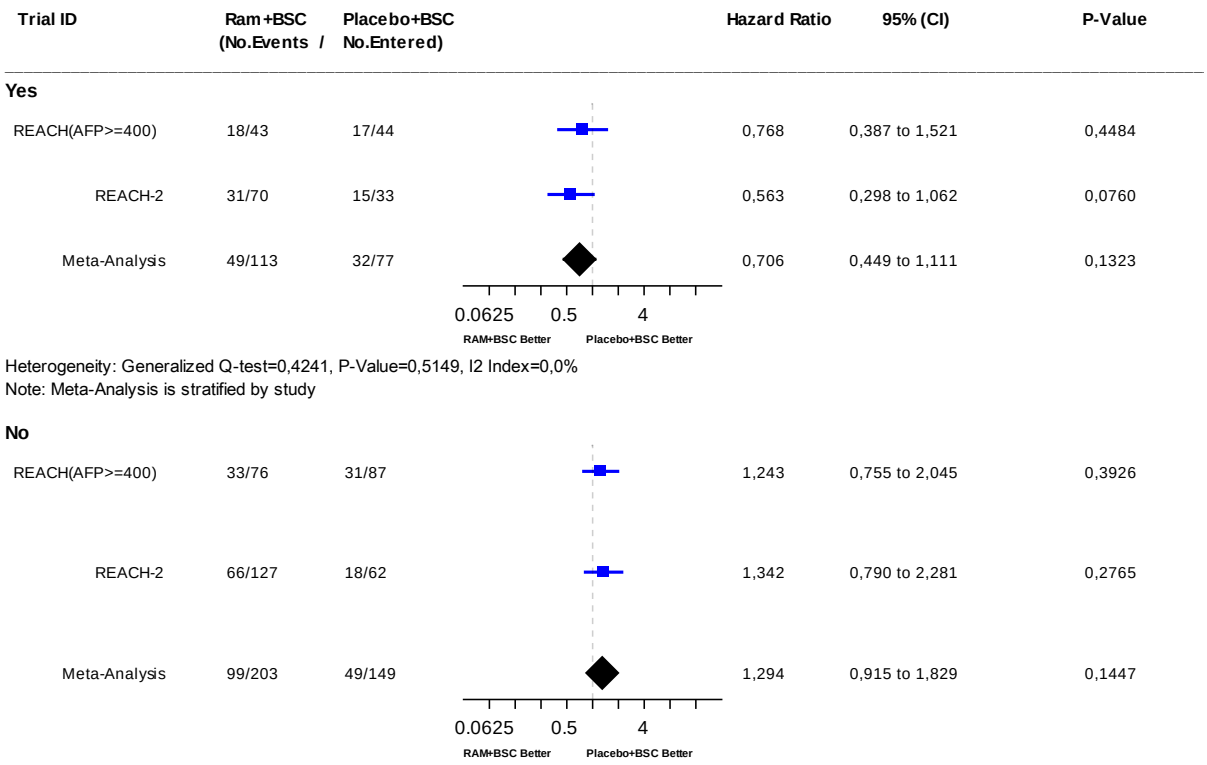
Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) zeigt sich eine potentielle Effektmodifikationen für das Merkmal geographische Region (p = 0,0293) (Tabelle 4-85, Abbildung 4-75).

Die Effekte sind in beiden Subgruppen entgegengesetzt gerichtet: In der Subgruppe der Patienten aus Europa zeigt sich eine Reduktion des Hazards zugunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 0,661; 95%-KI [0,413; 1,060]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,0856). In der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt zeigt sich ein HR zuungunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 1,266; 95%-KI [0,902; 1,777]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,1728) (Tabelle 4-85, Abbildung 4-75).

Auf Ebene der Gesamtpopulation war für die Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend des FHSI-8 kein Effekt beobachtet worden.

Etwas weniger als 40% der Patienten kamen aus Europa, etwas mehr als 60% der Patienten kamen aus dem Rest der Welt.

Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend des FHSI-8 – Merkmal Vorhandensein makrovaskulärer Invasion



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-76: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) nach Vorhandensein makrovaskulärer Invasion auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) zeigt sich eine potentielle Effektmodifikationen für das Merkmal Vorhandensein makrovaskulärer Invasion (p = 0,0382) (Tabelle 4-85, Abbildung 4-76).

Die Effekte sind in beiden Subgruppen entgegengesetzt gerichtet: In der Subgruppe der Patienten mit Vorhandensein makrovaskulärer Invasion zeigt sich eine Reduktion des Hazards

zugunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 0,706; 95%-KI [0,449; 1,111]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,1323). In der Subgruppe der Patienten ohne makrovaskuläre Invasion zeigt sich ein HR zuungunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 1,294; 95%-KI [0,915; 1,829]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,1447) (Tabelle 4-85, Abbildung 4-76).

Auf Ebene der Gesamtpopulation war für die Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend kein Effekt festgestellt worden.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten lag keine makrovaskuläre Invasion vor.

4.3.1.3.2.2.3 Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE lassen sich potentielle Effektmodifikationen

- für jegliche UE CTCAE-Grad ≥ 3 für das Merkmal Geschlecht und
- für jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten, für das Merkmal lokoregionäre Vortherapie

beobachten (Tabelle 4-86).

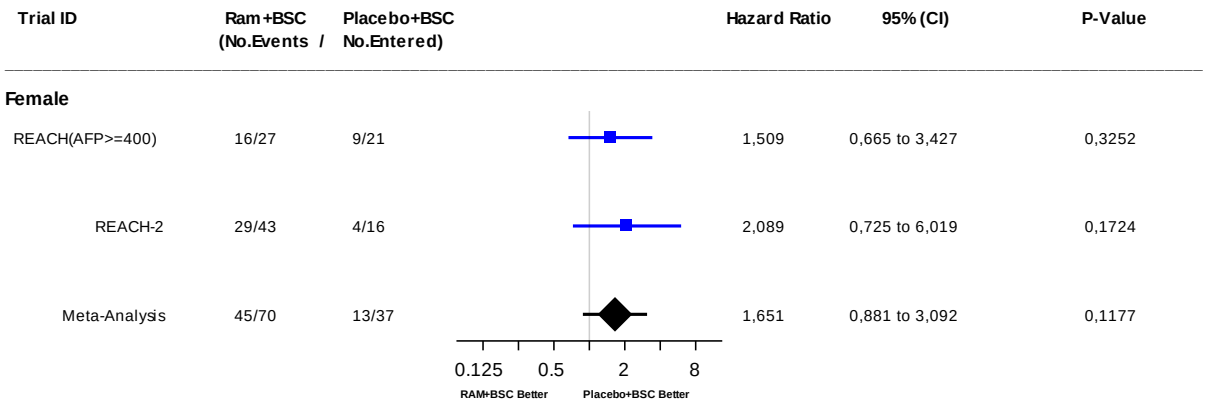
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Studie **Zielgröße - Endpunkt** Merkmal Subgruppe	**Ramucirumab+ BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI][a]** **p-Wert[b]**	**Interaktionstest p-Wert[b]**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} Safety-Population)				
Zeit bis zum Auftreten Unerwünschter Ereignisse				
Jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3				
Geschlecht				
weiblich	45 / 70 64,3	13 / 37 35,1	1,651 [0,881; 3,092] 0,1177	0,0267
männlich	132 / 246 53,7	103 / 186 55,4	0,830 [0,638; 1,079] 0,1640	
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte				
Lokoregionäre Vortherapie				
ja	31 / 216 14,4	8 / 148 5,4	1,782 [0,803; 3,957] 0,1556	0,0376

nein	21 / 100 21,0	15 / 75 20,0	0,755 [0,382; 1,494] 0,4199	

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Das Hazard Ratio und das 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt. [b]: Auf Faktorebene wurde der p-Wert aus dem Wald-Test der Interaktion von Behandlung und Subgruppe unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt; auf Ebene der Subgruppe wurde der zweiseitige p-Wert unter Verwendung des stratifizierten Log-Rang-Tests geschätzt.

Jegliche UE CTCAE-Grad ≥ 3



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-77: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach Geschlecht auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

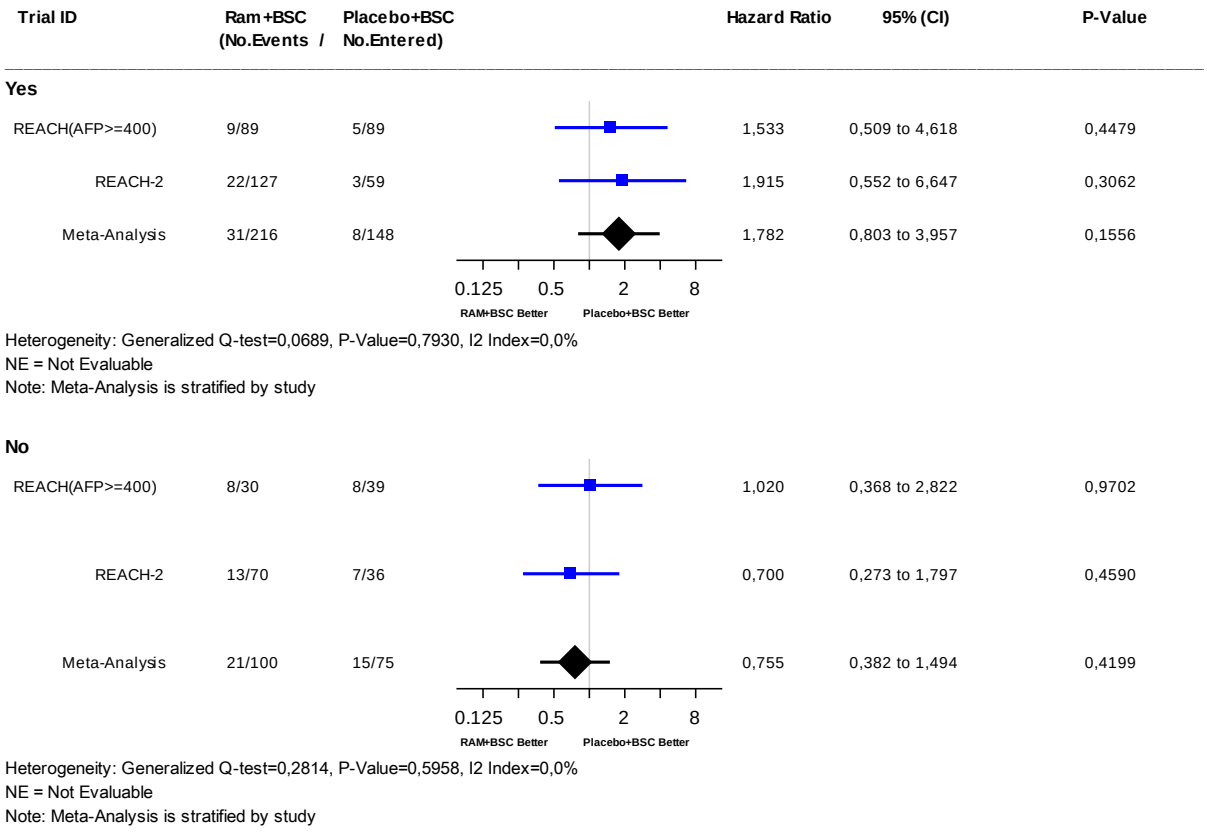
Für den Endpunkt UE CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt sich eine potentielle Interaktion für das Merkmal Geschlecht (p = 0,0267) (Abbildung 4-77, Tabelle 4-86).

Die Effekte in den Subgruppen sind entgegengesetzt gerichtet: In der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigt sich ein HR zuungunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 1,651; 95%-KI [0,881; 3,092]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,1177). In der Subgruppe der männlichen Patienten ergibt sich eine Reduktion des Hazards zugunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 0,830; 95%-KI [0,638; 1,079]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,1640) (Abbildung 4-77, Tabelle 4-86).

Die Effektrichtung in der Subgruppe der männlichen Patienten entspricht der Effektrichtung in der Gesamtpopulation; die Effektrichtung in der Subgruppe der weiblichen Patienten ist der Effektrichtung in der Gesamtpopulation entgegengesetzt gerichtet.

Drei Viertel der Patienten in dieser Analyse sind männlichen Geschlechts (n = 432), nur ein Viertel ist weiblichen Geschlechts (n = 107).

Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-78: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE, das zum Therapieabbruch führte, nach lokoregionärer Vortherapie auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt sich eine potentielle Interaktion für das Merkmal lokoregionäre Vortherapie (p = 0,0376) (Tabelle 4-86, Abbildung 4-78).

Die Effekte in den Subgruppen sind entgegengesetzt gerichtet: In der Subgruppe der Patienten mit lokoregionärer Vortherapie zeigt sich ein HR zuungunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 1,782; 95%-KI [0,803; 3,957]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,1556). In der Subgruppe der Patienten ohne lokoregionäre Vortherapie ergibt sich eine Reduktion des Hazards zugunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 0,755; 95%-KI [0,382; 1,494]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,4199) (Tabelle 4-86, Abbildung 4-78).

Die Effektrichtung in der Subgruppe der Patienten ohne lokoregionärer Vortherapie entspricht der Effektrichtung in der Gesamtpopulation; die Effektrichtung in der Subgruppe der Patienten mit lokoregionärer Vortherapie ist der Effektrichtung in der Gesamtpopulation entgegengesetzt gerichtet.

Lokoregionäre Vortherapie war bei mehr als doppelt so vielen Patienten eingesetzt worden als keine lokoregionäre Vortherapie.

4.3.1.3.2.2.4 Individuelle Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten individueller UE nach PT lassen sich potentielle Effektmodifikationen für

- Ödem peripher: Merkmal Geschlecht (Abbildung 4-79)

beobachten (Tabelle 4-87).

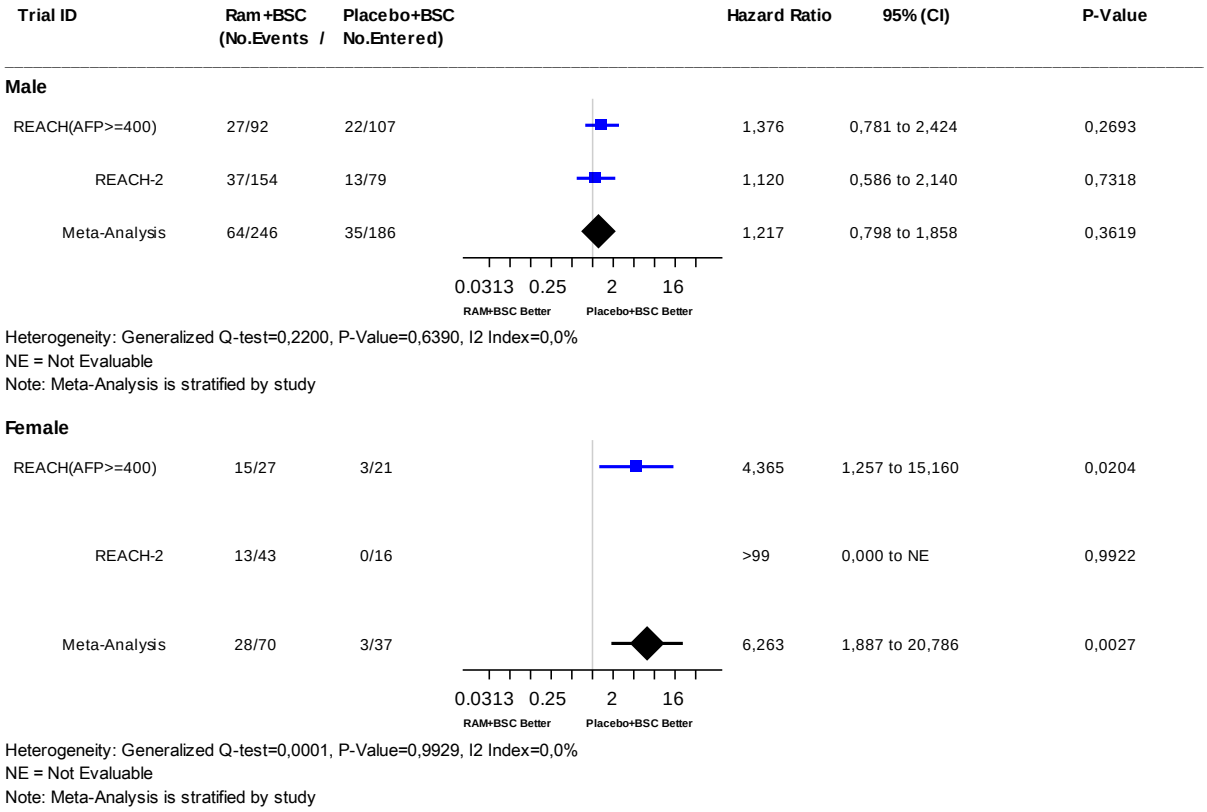
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten individueller UE auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Studie **Zielgröße - Endpunkt** Merkmal Subgruppe	**Ramucirumab+ BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Placebo+BSC** **Patienten mit Ereignis** **n / N** **%**	**Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI][a]** **p-Wert[b]**	**Interaktionstest p-Wert[b]**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} Safety-Population)				
Zeit bis zum Auftreten individueller Unerwünschter Ereignisse				
Ödem peripher				
Geschlecht				
weiblich	28 / 70 40,0	3 / 37 8,1	6,263 [1,887; 20,786] 0,0027	0,0224

männlich	62 / 246 25,2	35 / 186 18,8	1,217 [0,798; 1,858] 0,3619	

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus.
Anmerkungen: [a]: Das Hazard Ratio und das 95%-KI (Wald) wurden unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt. [b]: Auf Faktorebene wurde der p-Wert aus dem Wald-Test der Interaktion von Behandlung und Subgruppen unter Verwendung des stratifizierten Cox-Modells geschätzt; auf Ebene der Subgruppe wurde der zweiseitige p-Wert unter Verwendung des stratifizierten Log-Rang-Tests geschätzt.

Ödem peripher



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio. ID: Studienbezeichnung; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Random Effects Model).

Abbildung 4-79: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE: Ödem peripher nach Geschlecht auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Hinsichtlich Ödem peripher zeigt sich eine potentielle Interaktion für das Merkmal Geschlecht (p = 0,0224) (Tabelle 4-87, Abbildung 4-79).

Die Effekte in den Subgruppen sind gleichgerichtet: In der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigt sich ein HR zuungunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 6,263; 95%-KI [1,887; 20,786]); der Effekt ist statistisch signifikant (p = 0,0027). In der Subgruppe der männlichen Patienten ergibt sich ebenfalls ein HR zuungunsten von Ramucirumab+BSC (HR = 1,217; 95%-KI [0,798; 1,858]); der Effekt ist nicht statistisch signifikant (p = 0,3619) (Tabelle 4-87, Abbildung 4-79).

Drei Viertel der Patienten in dieser Analyse sind männlichen Geschlechts.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Studiendesign

Die vorliegende Nutzenbewertung für Ramucirumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit HCC basiert

- auf der pivotalen RCT REACH-2 (14T-IE-JVDE; Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib) (8) und

- auf der supportiven RCT REACH (14T-IE-JVBF; Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib) (7)

bzw. auf der Analyse patientenindividueller Daten aus diesen beiden Studien.

Bei den REACH-Studien handelt es sich um globale, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studien im Parallelgruppen-Design (Abschnitt 4.3.1.2.1) zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab im Vergleich zu BSC bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Das Randomisierungsverhältnis (Ramucirumab+BSC : Placebo+BSC) beträgt in der RCT REACH 1:1, in der RCT REACH-2 beträgt es 2:1. Im Unterschied zur RCT REACH werden in der RCT REACH-2 nur Patienten eingeschlossen, die AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml aufwiesen. Auch die Stratifikationsfaktoren unterscheiden sich zwischen den Studien (RCT REACH: Geographische Region und Ätiologie; RCT REACH-2: Geographische Region, makrovaskuläre Invasion und ECOG PS).

Als methodisch hochwertige RCT sind die REACH-Studien der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen RCT REACH und RCT REACH-2 wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Meta-Analyse

Vor dem Hintergrund,

- dass die RCT REACH und die RCT REACH-2 im Hinblick auf medizinische (z. B. Patientengruppen, siehe folgender Abschnitt) und methodische (z. B. Studiendesign, siehe vorhergehender Abschnitt) Aspekte ausreichend vergleichbar sind,
- dass die Operationalisierung der Endpunkte in beiden Studien identisch ist und
- dass Homogenität der Behandlungseffekte vorliegt (die durchgeführten Heterogenitätstests sind nicht signifikant),

werden die Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst.

Spezifisch werden die Teilpopulation der Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml der RCT REACH (präspezifizierte Subgruppe der RCT REACH; im Folgenden: RCT REACH (AFP_{high})) sowie die gesamte Population der RCT REACH-2 (Einschlusskriterium der RCT REACH-2: Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml) meta-analytisch ausgewertet (im Folgenden: Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})). Die Meta-Analyse erfolgt auf Basis patientenindividueller Daten (IPD-Meta-Analyse).

IPD-Meta-Analysen werden von der Cochrane Collaboration als Goldstandard für die Zusammenfassung klinischer Daten angesehen (47). Auch das IQWiG stuft Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten als das effizientere Auswertungsverfahren ein (6).

Um Unterschiede zwischen den beiden Studien - insbesondere die unterschiedlichen Randomisierungsverhältnisse und die unterschiedlichen Stratifikationsfaktoren - zu berücksichtigen, werden alle gepoolten Analysen nach Studie stratifiziert.

Entsprechend der Vorgehensweise in den Zulassungsunterlagen wird in diesem Dossier ein statistisches Modell mit zufälligen Effekten (Random Effects Frailty Model) zur Visualisierung der Ergebnisse in Forest-Plots verwendet. Zusätzlich sind Forest-Plots basierend auf einem statistischen Modell mit festem Effekt (Fixed Effect Model) in Anhang 4-K dargestellt.

Studienpopulation

Die Studienpopulation der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die AFP-Serumspiegel $\geq$ 400 ng/ml aufweisen und zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, entspricht exakt der Zielpopulation.

Das Behandlungsregime für den Ramucirumab+BSC-Arm der REACH-Studien ist wie folgt definiert: 8 mg Ramucirumab pro Kilogramm Körpergewicht alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Studienmedikation erhalten alle Patienten Infusionen eines entsprechenden Placebos (Double-Dummy-Design). BSC ist in beiden Studienarmen vergleichbar (Intervention operationalisiert als Ramucirumab+BSC; ZVT operationalisiert als Placebo+BSC).

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten des Ramucirumab+BSC-Arms bzw. des Placebo+BSC-Arms sind vergleichbar (Pooled AFP_{high} ITT-Population). Das mediane Alter der Patienten im Placebo+BSC-Arm betrug 62 Jahre, dasjenige der Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm betrug 64 Jahre. Circa 80% der Patienten in beiden Behandlungsarmen sind männlich. Etwa ein Drittel der Patienten in beiden Behandlungsarmen ist kaukasisch, etwa die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen ist asiatisch. Circa die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen wies zu Baseline einen ECOG PS von 0 auf, die übrigen Patienten wiesen einen ECOG PS von 1 auf.

Etwa 60% der Patienten in beiden Behandlungsarmen weisen zu Baseline einen Child-Pugh Score von 5 Punkten, knapp 40% wiesen einen Child-Pugh Score von 6 Punkten auf. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen (> 85%) befindet sich zu Baseline im BCLC Stadium C.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Patientenrelevante Endpunkte

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse für die folgenden Endpunktkategorien / patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst:

- Mortalität (Gesamtüberleben),
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben
  - Symptomatik
    - Gesamtscore des FHSI-8 (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik gegenüber Baseline)
    - Scores der Subskalen des FHSI-8 (Energiemangel, Übelkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Rückenschmerzen, Fatigue, Ikterus, Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik gegenüber Baseline)

- Gesundheitszustand

  EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gegenüber Baseline)

– Sicherheit
  - Zeit bis zum ersten UE (jegliche [nur ergänzend] und nach PT)
  - Zeit bis zum ersten SUE (jegliche und nach PT)
  - Zeit bis zum ersten UE CTCAE-Grad ≥ 3 (jegliche und nach PT)
  - Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte (jegliche und nach PT)
  - Zeit bis zum ersten AESI (jegliche [nur ergänzend] und nach PT).

Die Ereigniszeitanalysen beziehen sich auf die Zeit bis zum *initialen* Auftreten eines Ereignisses.

Mortalität

Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt ein stratifiziertes HR = 0,694 (95%-KI [0,571; 0,842]). Der Behandlungsunterschied zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC ist statistisch signifikant (p = 0,0002). Das Gesamtüberleben ist für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (8,1 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (5,0 Monate) im Median um 3,1 Monate verlängert.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse (Visualisierung in Form von Forest-Plots, Modell mit zufälligen Effekten) ergeben bei homogener Datenlage ein konsistentes Ergebnis für das Gesamtüberleben.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt ein stratifiziertes HR = 0,572 (95%-KI [0,472; 0,694]). Der Behandlungsunterschied zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC ist statistisch signifikant (p < 0,0001). Das Progressionsfreie Überleben ist für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,5 Monate) im Median um 1,3 Monate verlängert.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Symptomatik

Der FHSI-8 ist ein etablierter, validierter, krankheitsspezifischer, von den Patienten selbst auszufüllender Fragebogen zur Erfassung der Symptomatik der vergangenen sieben Tage. Die acht Subskalen des FHSI-8 stellen auf die wichtigsten Symptome von hepatobiliären Malignitäten ab. Die Bewertung der einzelnen Symptome erfolgt auf der entsprechenden Subskala anhand von fünf Kategorien (0 – 4 Punkte), wobei ein höherer Wert eine schwerere Symptomatik widerspiegelt. Durch Addition der Punkte der einzelnen Subskalen kann ein maximaler Gesamtscore von 32 Punkten erreicht werden; dabei entspricht ein höherer Score einer höheren Belastung der Patienten durch die Symptome.

Gesamtscore des FHSI-8 (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 3 Punkte). Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt ein stratifiziertes HR = 0,725 (95%-KI [0,559; 0,941]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC ist statistisch signifikant (p = 0,0152). Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ist für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (3,3 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,9 Monate) im Median um 1,4 Monate verlängert.

Die Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Symptomatik (FHSI-8 Gesamtscore; MID 2 Punkte und MID 4 Punkte) für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) unterstützen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC; mit stratifizierten HR zwischen 0,632 und 0,836 sind die Ergebnisse als robust anzusehen.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Symptomatik (Gesamtscore des FHSI-8) zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Scores der Subskalen des FHSI-8 (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt). Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Symptomatik in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC für drei der acht Symptomskalen:

- Schmerzen: Stratifiziertes HR = 0,736 (95%-KI [0,563; 0,961]; p = 0,0248),
- Gewichtsverlust: Stratifiziertes HR = 0,687 (95%-KI [0,496; 0,952]; p = 0,0231) und
- Rückenschmerzen: Stratifiziertes HR = 0,652 (95%-KI [0,485; 0,878]; p = 0,0044).

Für vier der acht Symptome (Energiemangel, Übelkeit, Fatigue, Ikterus) tritt eine numerische (nicht statistisch signifikante) Verringerung des stratifizierten HR zugunsten von Ramucirumab+BSC auf. Nur für eines der acht Symptome (Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend) wird eine numerische (nicht statistisch signifikante) Erhöhung des stratifizierten HR zuungunsten von Ramucirumab+BSC beobachtet.

In der Subgruppenanalyse zeigt sich zum Endpunkt Symptomatik (Scores der Subskalen des FHSI-8) keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Gesundheitszustand

Der EQ-5D ist ein etablierter, validierter, generischer, vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen zur Messung des Gesundheitszustands. Die Bewertung des aktuellen Gesundheitszustands erfolgt anhand einer VAS (0 – 100 mm), auf der ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

Die Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) in den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} ITT-Population) ergibt ein stratifiziertes HR = 0,769 (95%-KI [0,596; 0,991]). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC (p = 0,0388). Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands ist für Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm (2,8 Monate) im Vergleich zu Patienten im Placebo+BSC-Arm (1,6 Monate) im Median um 1,2 Monate verlängert.

Die Sensitivitätsanalyse (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 10 mm) zum Endpunkt Gesundheitszustand für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) unterstützt die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigt die Überlegenheit von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC; mit beobachteten stratifizierten HR zwischen 0,769 und 0,782 sind die Ergebnisse als robust anzusehen.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Sicherheit

Jegliche UE (jeglicher Grad; Ereigniszeitanalyse)

In den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) trat jegliches UE jeglichen Grads bei 96,8% der Patienten Ramucirumab+BSC-Arm und bei 92,4% der Patienten im Placebo+BSC-Arm auf.

Die Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ergibt ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten jeglicher UE (HR = 1,364; 95%-KI [1,138; 1,634]; p = 0,0009) bzw. jeglicher AESI (HR = 1,346; 95%-KI [1,081; 1,676]; p = 0,0080) unter Ramucirumab+BSC-Therapie versus Placebo+BSC-Therapie.

Für jegliche SUE, UE CTCAE-Grad ≥ 3 und für UE, die zum Therapieabbruch führten, ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt jegliche UE zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Individuelle UE nach PT (Ereigniszeitanalyse)

Die Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ergibt für die individuellen UE nach PT (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ödem peripher sowie von Hypertonie unter Ramucirumab+BSC-Therapie versus Placebo+BSC-Therapie (**Ödem peripher**: HR = 1,730; 95%-KI [1,172; 2,554]; p = 0,0054; **Hypertonie**: HR = 1,952; 95%-KI [1,172; 3,253]; p = 0,0090).

Für die individuellen UE Fatigue, Appetit vermindert und Aszites ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen treten periphere Ödeme häufig auf. Unter Ramucirumab+BSC-Therapie hatten nur drei (0.9%) Patienten ein peripheres Ödem von CTCAE-CTC Grad 3, kein Patient hatte ein Grad 4 oder Grad 5 Ereignis (41).

Hypertonie ist ein bekanntes UE bei Substanzen, die in den Signalweg des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) bzw. den des VEGF-Rezeptors (VEGFR) eingreifen und wurde auch in den abgeschlossenen Studien zu Ramucirumab in anderen Anwendungsgebieten beobachtet.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt individuelle UE zeigt sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Jegliches SUE nach PT (Ereigniszeitanalyse)

In den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) trat jegliches SUE bei 34,5% der Patienten Ramucirumab+BSC-Arm und bei 33,2% der Patienten im Placebo+BSC-Arm auf.

In der Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ist für keines der SUE nach PT (Ereignisse mit ≥ 1,5% in jeglichem Behandlungsarm) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten; die analysierten SUE nach PT sind Progression einer bösartigen Neubildung, blutende Ösophagusvarizen, Aszites, Abdominalschmerz, hepatische Enzephalopathie, Pneumonie, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands und Fieber.

Jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach PT (Ereigniszeitanalyse)

In den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) trat jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3 bei 57,3% der Patienten Ramucirumab+BSC-Arm und bei 52,0% der Patienten im Placebo+BSC-Arm auf.

Für die UE (PT) nach CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) ergibt sich in der Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für **Hypertonie** (HR = 2,869; 95%-KI [1,319; 6,241]; p = 0,0056) zuungunsten von Ramucirumab+BSC sowie ein jeweils statistisch signifikant verringertes Risiko für das Auftreten von

Aspartataminotransferase erhöht (HR = 0,393; 95%-KI [0,198; 0,783]; p = 0,0061), Bilirubin im Blut erhöht (HR = 0,285; 95%-KI [0,119; 0,679]; p = 0,0028) und Hyperbilirubinämie (HR = 0,219; 95%-KI [0,061; 0,781]; p = 0,0104) zugunsten von Ramucirumab+BSC gegenüber Placebo+BSC. Da es sich bei Aspartataminotransferase, Bilirubin und Transaminasen um Laborparameter handelt werden diese Ereignisse als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft und gehen daher nicht in die Quantifizierung des Zusatznutzens ein.

Für CTCAE-Grad ≥ 3 Hyponatriämie (PT) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Jegliches UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT (Ereigniszeitanalyse)

In den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) trat jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte, bei 16,5% der Patienten Ramucirumab+BSC-Arm und bei 10,3% der Patienten im Placebo+BSC-Arm auf.

Die Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) ergibt für keines der UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm), einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei den UE handelt es sich um Proteinurie, blutende Ösophagusvarizen, Hyperbilirubinämie und hepatische Enzephalopathie.

AESI (Ereigniszeitanalyse)

In den gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) trat jegliches AESI bei 73,7% der Patienten Ramucirumab+BSC-Arm und bei 58,7% der Patienten im Placebo+BSC-Arm auf.

Für die AESI ergibt sich in der Ereigniszeitanalyse für die gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko zuungunsten von Ramucirumab+BSC für **Hypertonie** (HR = 2,039; 95%-KI [1,226; 3,391]; p = 0,0052) sowie für **Proteinurie** (HR = 2,946; 95%-KI [1,564; 5,551]; p = 0,0005).

Da es sich bei Proteinurie nicht um ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis handelt, ging dieses UE nicht in die Quantifizierung des Zusatznutzens ein.

Das Ergebnis für Hypertonie nach AESI spiegelt die Analyse von Hypertonie nach PT wider, und wurde im entsprechenden Abschnitt diskutiert.

Es ergibt sich ein statistisch signifikant verringertes Risiko zugunsten von Ramucirumab+BSC für das Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen (HR = 0,252; 95%-KI [0,059; 1,079]; p = 0,0482).

Für die AESI arterielle thromboembolische Ereignisse, Bluten / Blutung (Epistaxis, gastrointestinale Blutungsereignisse, hepatische Blutungsereignisse, pulmonale Blutungsereignisse),

kongestives Herzversagen, Fistel, gastrointestinale Perforation,. Leberschädigung / Leberversagen, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Wundkomplikation und RPLS ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Subgruppen

Die Anzahl der potentiellen Interaktionen bei den Subgruppenanalysen bewegt sich im Rahmen des statistisch Erwartbaren; die potentiellen Interaktionen sind nicht als kritisch anzusehen.

Die Subgruppenanalysen auf Basis der individuellen Patientendaten der gepoolten REACH-Studien (Pooled AFP_{high} Safety-Population) ergeben für keine der ausgewerteten Subgruppen konsistente Ergebnisse für Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte. Aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen lässt sich somit nicht ableiten, dass die für die Gesamtpopulation beobachteten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären.

Somit liefern die Ergebnisse der Subgruppenanalysen insgesamt ein homogenes Bild, und es liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt*** *4.3.1.2* ***und stellen Sie Informationen analog Abschnitt*** *4.3.1.2* ***zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt*** *4.3.1.1* ***(Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt*** *4.3.1.1* ***zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt*** *4.3.1.2* ***und stellen Sie Informationen analog Abschnitt*** *4.3.1.2* ***zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt** 4.3.1.2 **und stellen Sie Informationen analog Abschnitt** 4.3.1.2 **zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Bei der pivotalen klinischen Studie REACH-2 (7) und der supportiven Studie REACH (8) handelte es sich um globale, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studien im Parallelgruppen-Design (Abschnitt 4.3.1.2.1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab im Vergleich zu BSC (Intervention operationalisiert als Ramucirumab+BSC; ZVT operationalisiert als Placebo+BSC).

Als RCT entsprechen die REACH-Studien der Evidenzstufe Ib der Evidenzklassifizierung nach § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV.

Die im vorliegenden Dossier erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Ramucirumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, AFP

≥ 400 ng/ml und Vortherapie mit Sorafenib basieren auf der IPD-Meta-Analyse der beiden REACH-Studien (AFP_{high}).

Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse beider Studien auf Studien- und auf Endpunktebene wird als „niedrig" eingestuft. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (Anhang 4-F, Tabelle 4-97).

Tabelle 4-97: Zusammenfassung zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den berichteten Endpunkten für die RCT REACH (AFP_{high}) und die RCT REACH-2

Endpunkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Symptomatik erhoben mittels FHSI-8	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sicherheit (UE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index-8; ITT: Intention To Treat; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analogue Scale

Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert (Abschnitt 4.2.5.2)

Aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen lässt sich nicht ableiten, dass die für die Gesamtpopulation beobachteten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Weiterhin können die Ergebnisse der REACH-Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Fazit

Aufgrund der Evidenzstufe der Studien, des niedrigen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene, des niedrigen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene und da es sich bei allen Endpunkten ausschließlich um etablierte und patientenrelevante Endpunkte handelt, besitzen die im vorliegenden Dossier erbrachten Nachweise eine hohe Aussagekraft.

Die Ergebnisse der beiden REACH-Studien (AFP_{high}) wurden mithilfe einer IPD-Meta-Analyse (die Aussagen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten; das Modell mit festem Effekt

ist in Anhang 4-K dargestellt) zu gemeinsamen Effektschätzern zusammengefasst. Bei hoher Aussagekraft der Ergebnisse der einzelnen Studien ($n \geq 2$) und bei Vorliegen von Homogenität und statistischer Signifikanz der meta-analytischen Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt ist nach dem Methodenpapier des IQWiG grundsätzlich von einem Beleg für einen Zusatznutzen auszugehen (6).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Therapeutischer Bedarf

Die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet Ramucirumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurdenPatienten mit fortgeschrittenem HCC, bei denen eine systemische Erstlinien-Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor versagt hat, steht in Deutschland aktuell neben BSC nur der Proteinkinase-Inhibitor Cabozantinib als Behandlungsoption zur Verfügung. Angesichts der limitierten Therapieoptionen in der Zweitlinie und des immer noch ungedeckten

medizinischen Bedarfs von Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Intoleranz gegenüber oder Progress während einer vorausgegangenen Therapie mit Proteinkinase-Inhibitoren (Sorafenib oder Lenvatinib), insbesondere von Patienten mit hohen AFP-Serumspiegeln und einer damit einhergehenden ungünstigen Prognose, schließt Ramucirumab als wirksames und gut verträgliches Medikament eine bestehende Versorgungslücke. Ramucirumab ist der erste Wirkstoff, der in einer auf einem Biomarker basierenden, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie positive Ergebnisse geliefert hat (109).

Die Ergebnisse der REACH-Studien (AFP_{high}) deuten darauf hin, dass Ramucirumab eine wichtige neue Therapieoption zur Deckung des medizinischen Bedarfs von Patienten mit HCC darstellt. Dies gilt vor allem für Patienten nach Intoleranz gegenüber oder Progress während einer vorausgegangenen Therapie mit Sorafenib, für die Ramucirumab in der Zweitlinien-Therapie eine verträglichere Alternative als weitere Proteinkinase-Inhibitoren darstellen könnte (8). Dies gilt insbesondere für die prognostisch ungünstigeren Patienten mit einem hohen AFP-Wert, auf deren Untersuchung – anders als in den Studien zu den Proteinkinase-Inhibitoren – die beiden REACH-Studien beschränkt wurden.

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens

Die folgende Tabelle 4-98 gibt eine Übersicht über das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien bzw. Endpunkten einschließlich der Wahrscheinlichkeit dieses Zusatznutzens für Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (ZVT). Die Darstellung beschränkt sich auf die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse aus den REACH-Studien (AFP_{high}).

Unter BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (1).

Die in den REACH-Studien verwendeten supportiven Therapeutika bzw. Begleitmedikationen (z. B. Analgetika, Antibiotika, Diuretika) und nicht-medikamentösen supportiven Maßnahmen (z. B. Transfusionen) entsprechen den von Trojan und Kollegen (2017 und 2018) für den deutschen Versorgungskontext als BSC beschriebenen Wirkstoffen und Maßnahmen (110, 111).

Die Gruppierung in die Zielgrößenkategorien schwerwiegend bzw. nicht schwerwiegend erfolgte nach den Baseline-Werten des FHSI-8 bzw. der EQ-5D VAS; für Sicherheitsvariablen erfolgte die Gruppierung nach dem vorherrschenden Schweregrad des jeweiligen UE (UE CTCAE Grad ≤ 2 nicht schwerwiegend, UE CTCAE Grad ≥ 3 schwerwiegend).

Tabelle 4-98: Ableitung des Zusatznutzens (Ausmaß und Wahrscheinlichkeit) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI]** **p-Wert** **Mediane Zeit bis zum Ereignis** **Absolute Differenz (AD)[c]**	**Zielgrößenkategorie /** Ausmaß[a] des Zusatznutzens / Wahrscheinlichkeit[b] des Zusatznutzens
RCT REACH und REACH-2		
Mortalität (Pooled AFP_{high} ITT-Population)		
Gesamtüberleben *Primäre Analyse (stratifiziert)*	0,694 [0,571; 0,842] 0,0002 8,1 Monate vs. 5,0 Monate 3,1 Monate	**Gesamtmortalität** Erheblicher Zusatznutzen Beleg
Morbidität – Symptomatik (Pooled AFP_{high} ITT-Population)		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben *Primäre Analyse (stratifiziert)*	0,572 [0,472; 0,694] < 0,0001 2,8 Monate vs. 1,5 Monate 1,3 Monate	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Erheblicher Zusatznutzen Beleg
Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung)		
Gesamtscore: FHSI-8, Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 3 Punkte	0,725 [0,559; 0,941] 0,0152 3,3 Monate vs. 1,9 Monate 1,4 Monate	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Geringer Zusatznutzen Beleg
Scores der Subskalen: FHSI-8, Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt		
Energiemangel	0,935 [0,720; 1,216] 0,6005 2,8 Monate vs. 2,2 Monate 0,6 Monate	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Kein Zusatznutzen belegt
Übelkeit	0,935 [0,720; 1,216] 0,6005 7,8 Monate vs. 4,4 Monate 3,4 Monate	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Kein Zusatznutzen belegt
Schmerzen	0,736 [0,563; 0,961] 0,0248 4,2 Monate vs. 2,6 Monate	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Geringer Zusatznutzen Beleg

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI]** **p-Wert** **Mediane Zeit bis zum Ereignis** **Absolute Differenz (AD)[c]**	**Zielgrößenkategorie /** Ausmaß[a] des Zusatznutzens / Wahrscheinlichkeit[b] des Zusatznutzens
RCT REACH und REACH-2		
	1,6 Monate	
Gewichtsverlust	0,687 [0,496; 0,952] 0,0231 6,0 Monate vs. 3,3 Monate 2,7 Monate	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Geringer Zusatznutzen Beleg
Rückenschmerzen	0,652 [0,485; 0,878] 0,0044 5,7 Monate vs. 2,8 Monate 2,9 Monate	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Beträchtlicher Zusatznutzen Beleg
Fatigue	0,797 [0,614; 1,035] 0,0868 2,9 Monate vs. 1,9 Monate 1,0 Monate	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Kein Zusatznutzen belegt
Ikterus	0,715 [0,407; 1,257] 0,2394 NE vs. NE NE	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Kein Zusatznutzen belegt
Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend	1,026 [0,774; 1,362] 0,8603 3,0 vs. 3,1 Monate -0,1 Monate	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm)		
Gesundheitszustand	0,769 [0,596; 0,991] 0,0388 2,8 Monate vs. 1,6 Monate 1,2 Monate	**Schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Geringer Zusatznutzen Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	In den REACH-Studien nicht erhoben	Kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit (Pooled AFP_{high} Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse (Zeit bis zum Auftreten)		
Jegliches UE	1,364 [1,138; 1,634] [d] 0,0009	**Nicht schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen**

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI]** **p-Wert** **Mediane Zeit bis zum Ereignis** **Absolute Differenz (AD)[c]**	**Zielgrößenkategorie /** Ausmaß[a] des Zusatznutzens / Wahrscheinlichkeit[b] des Zusatznutzens
RCT REACH und REACH-2		
	0,26 Monate vs. 0,43 Monate 0,17 Monate	Kein höherer oder geringerer Nutzen belegt[e]
Jegliches SUE	0,878 [0,643; 1,199] [d] 0,4126 14,5 Monate vs. 6,7 Monate 7,8 Monate	**Schwerwiegende Nebenwirkungen** Kein höherer oder geringerer Nutzen belegt
Jegliches UE CTCAE-Grad ≥ 3	0,957 [0,750; 1,221] [d] 0,7125 3,6 Monate vs. 3,1 Monate 0,5 Monate	**Schwere Nebenwirkungen** Kein höherer oder geringerer Nutzen belegt
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte	1,076 [0,639; 1,810] [d] 0,7832 19,6 Monate vs. NE NE	**Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen** Kein höherer oder geringerer Nutzen belegt
Jegliches AESI	1,346 [1,081; 1,676] [d] 0,0080 1,4 Monate vs. 1,9 Monate 0,5 Monate	**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen** Kein höherer oder geringerer Nutzen belegt[e]
Individuelle UE nach PT (jeglicher Grad; Zeit bis zum Auftreten)		
Ödem peripher	1,730 [1,172; 2,554][d] 0,0054 16,6 vs. NE	**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen** Geringerer Nutzen Beleg
Hypertonie	1,952 [1,172; 3,253] [d] 0,0090 NE vs. NE	**Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen** Geringerer Nutzen Beleg
Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; AESI: Adverse Event of Special Interest; AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; NE: Nicht errechenbar, nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE:		

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC** **HR [95%-KI]** **p-Wert** **Mediane Zeit bis zum Ereignis** **Absolute Differenz (AD)[c]**	**Zielgrößenkategorie /** Ausmaß[a] des Zusatznutzens / Wahrscheinlichkeit[b] des Zusatznutzens
RCT REACH und REACH-2		
Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus. Anmerkungen: [a]: Angaben zur Absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied. [b]: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. [c]: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls. [d]: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens. [e]: jegliche UE und jegliche AESI enthalten auch Ereignisse, welche für den Patienten nicht unmittelbar von Relevanz sind (z. B. Laborwerte) sowie UE / AESI mit CTCAE-Grad ≤ 2, daher fließen diese nicht in die Quantifizierung des Zusatznutzens ein.		

Mortalität

Für das Gesamtüberleben ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität – Symptomatik

Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität wurde anhand der Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8, Gesamtscore und Scores der Subskalen) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) bewertet.

Progressionsfreies Überleben

Für das Progressionsfreie Überleben ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT.

Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8)

Für den Gesamtscore des FHSI-8 Fragebogens (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 3 Punkte) ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT.

Für den Score der Subskala Rückenschmerzen des FHSI-8 Fragebogens (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT**.**

Für die Scores der Subskalen Schmerzen und Gewichtsverlust des FHSI-8 Fragebogens (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT**.**

Für die Scores der Subskalen Energiemangel, Übelkeit, Fatigue, Ikterus sowie Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend ist **ein Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT **nicht belegt**.

Aufgrund der gegenüber der ZVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (Abschwächung schwerwiegender (Schmerz-)Symptome) ist in der Gesamtschau des Gesamtscores und der Scores der Subskalen des FHSI-8 von einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT auszugehen.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für die EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT (1, 22).

Auch wenn die EQ-5D VAS vom G-BA nicht als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen wird, zeigt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse doch eindrücklich, dass die Behandlung mit Ramucirumab im Vergleich zur Behandlung mit der ZVT zu keiner Beeinträchtigung des Gesundheitszustands der Patienten führt, beispielsweise durch Nebenwirkungen der Intervention.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben, ein **Zusatznutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist **nicht belegt**.

Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse)

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Sicherheit wurde unter Berücksichtigung jeglicher SUE, jeglicher UE CTCAE-Grad ≥ 3, jeglicher UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie individueller UE vorgenommen (Zeit bis zum Auftreten).

In Bezug auf jegliche SUE, jegliche UE CTCAE-Grad ≥ 3 und jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten, sind Ramucirumab und die ZVT vergleichbar; für die genannten UE-Kategorien ist **kein höherer oder geringerer Nutzen** von Ramucirumab gegenüber der ZVT ableitbar. Dies ist besonders vor dem Hintergrund bemerkenswert, dass es sich bei ZVT um Placebo(+BSC) handelte; Ramucirumab(+BSC) war also in der Summe nicht mit mehr SUE, jeglichen UE CTCAE-Grad ≥ 3 bzw. jeglichen UE, die zum Therapieabbruch führten, assoziiert, als Placebo(+BSC).

In Bezug auf Ödem peripher und Hypertonie liegt ein **Beleg** für einen **geringeren Nutzen** vor. Aufgrund der generell guten Behandelbarkeit und Reversibilität der Ereignisse stellen diese den Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der verbesserten Symptomatik von Ramucirumab nicht infrage:

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und fortgeschrittenem HCC tritt das periphere Ödem sehr häufig auf, wie an der hohen Inzidenz (als PT jeglichen Grades) von 17% der Patienten in der Placebo+BSC-Gruppe zu erkennen ist. Trotz der höheren Inzidenz waren auch die im Ramucirumab+BSC-Arm beobachteten peripheren Ödeme fast ausschließlich niedriggradig und blieben ohne therapeutische Konsequenz.

Hypertonie ist ein bekanntes UE bei Substanzen, die in den Signalweg des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) bzw. den des VEGF-Rezeptors (VEGFR) eingreifen und wurde auch in den abgeschlossenen Studien zu Ramucirumab in anderen Anwendungsgebieten beobachtet. Das in den REACH-Studien (AFP_{high}) beobachtete vermehrte Auftreten von Hypertonie im Ramucirumab+BSC-Arm war somit zu erwarten. In der Gesamtschau ist die klinische Relevanz einer üblicherweise einfach und gut behandelbaren Hypertonie mit größtenteils CTCAE-Grad 1 - 3 bei Patienten mit einer ungünstigen Prognose nicht bekannt und nur schwer einzuschätzen.

Fazit

Beim HCC handelt es sich um eine seltene Erkrankung („Orphan Disease“, ORPHA-Nummer 88673), d. h., um eine Erkrankung mit einer Prävalenz von ≤ 5/10.000 (Prävalenz des HCC in Europa laut Orphanet Report Series 10/100.000 (112)).

Die meisten Patienten mit HCC erhalten erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine Diagnose; ihre Prognose ist in diesem Stadium bereits sehr ungünstig (96). Die Prognose der Patienten mit HCC wird aber nicht nur vom Tumorleiden, sondern auch von der häufig assoziierten Lebererkrankung (Leberzirrhose) bestimmt (113, 114). Nicht selten versterben die Patienten an Leberversagen und nicht unbedingt an der hepatozellulären Malignität.

Patienten mit HCC und zusätzlich mit AFP-Serumspiegeln ≥ 400 ng/ml wiesen in verschiedenen Behandlungssituationen konsistent eine besonders ungünstige Prognose auf (8); AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml sind ein prognostischer Faktor für ein schlechteres Gesamtüberleben (115).

In der RCT REACH (8) wurde AFP als prädiktiver Biomarker für die Effektivität von Ramucirumab identifiziert (explorative Studie, Hypothesen-generierend); in der RCT REACH-2 (116) wurde diese Hypothese bestätigt (konfirmatorische Studie). Aufgrund der Vorauswahl von Patienten mit AFP-Serumspiegeln ≥ 400 ng/ml wurden in die REACH-Studien (AFP_{high}) ausschließlich Patienten mit einer ungünstigen Prognose eingeschlossen; in den Studien zu den Proteinkinase-Inhibitoren wurde eine solche Vorauswahl von Patienten mit einer besonders ungünstigen Prognose nicht getroffen.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen (IPD) meta-analytischen Ergebnisse der Studien REACH (AFP_{high}) und REACH-2 weisen auf Studien- und auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft / hohe qualitative Ergebnissicherheit auf. Die Ergebnisse der Studien sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zu den Wirksamkeitsendpunkten, aus denen sich ein Zusatznutzen ableiten lässt, liegen über beide Studien homogene meta-analytische Ergebnisse vor. Hinweise, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für einzelne Endpunkte notwendig erscheinen lassen, liegen nicht vor. Aus den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse der beiden REACH-Studien

(AFP_{high}) lässt sich somit ein **Beleg** für einen Zusatznutzen von Ramucirumab gegenüber der ZVT ableiten.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Ramucirumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die AFP-Serumspiegel ≥ 400 ng/ml aufweisen und zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Insbesondere führt die Behandlung mit Ramucirumab zu einer erheblichen Verlängerung der Lebensdauer (Gesamtüberleben) und zu einer langfristigen Vermeidung des Krankheitsprogresses (Progressionsfreien Überleben). Hinzu kommt eine Verringerung von Symptomen der Erkrankung, insbesondere von Rückenschmerzen (Symptomatik, erhoben mittels FHSI-8), aber auch von Schmerzen und Gewichtsverlust. Außerdem lässt sich eine Verzögerung der Verschlechterung des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) beobachten (Tabelle 4-99).

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ramucirumab sind als insgesamt gut zu bezeichnen. In Bezug auf jegliche SUE, jegliche UE CTCAE-Grad ≥ 3 und jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten, sind Ramucirumab und die ZVT vergleichbar; nur Ödem peripher und Hypertonie treten unter Ramucirumab häufiger auf als unter der ZVT. Aufgrund der generell guten Behandelbarkeit und Reversibilität der Ereignisse stellen diese UE den Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der verbesserten Symptomatik von Ramucirumab nicht infrage.

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC

Zusatznutzen für Ramucirumab+BSC nach Endpunkt	**Geringerer Nutzen für Ramucirumab+BSC nach Endpunkt**
Mortalität	
Endpunkt: Gesamtüberleben Ausmaß des Zusatznutzens: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg	.
Morbidität - schwerwiegende bzw. schwere Symptome	
Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Ausmaß des Zusatznutzens: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg	
Endpunkt Symptomatik (FHSI-8 Gesamtscore; Zeit bis zur Verschlechterung) Ausmaß des Zusatznutzens: Gering Wahrscheinlichkeit: Beleg	
Endpunkt Symptomatik (FHSI-8 Score der Subskala Schmerzen; Zeit bis zur Verschlechterung) Ausmaß des Zusatznutzens: Gering Wahrscheinlichkeit: Beleg	

Endpunkt Symptomatik (FHSI-8 Score der Subskala Gewichtsverlust; Zeit bis zur Verschlechterung) Ausmaß des Zusatznutzens: Gering Wahrscheinlichkeit: Beleg	
Endpunkt Symptomatik (FHSI-8 Score der Subskala Rückenschmerzen; Zeit bis zur Verschlechterung) Ausmaß des Zusatznutzens: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg	
Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung) Ausmaß des Zusatznutzens: Gering Wahrscheinlichkeit: Beleg	
Sicherheit – nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen	
	Ödem peripher, Hypertonie (Zeit bis zum Auftreten) Ausmaß des Nutzens: Geringerer Wahrscheinlichkeit: Beleg
Abkürzungen: AESI: Adverse Event of Special Interest; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien ist eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festzustellen, die insbesondere auf einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer beruht. Dem steht ein geringerer Nutzen in der Endpunktkategorie Sicherheit entgegen. Allerdings zeigen patientenberichtete Endpunkte zum Gesundheitszustand, dass dieser geringere Nutzen der Intervention im Vergleich zur ZVT in der Endpunktkategorie Sicherheit (Nebenwirkungen der Intervention) nicht zu einer Beeinträchtigung des Gesundheitszustands führt.

Entsprechend § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ist für Ramucirumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HCC und AFP ≥ 400 ng/ml, nach vorausgegangener Sorafenib-Therapie, im Vergleich zu BSC von einem **erheblichem Zusatznutzen** auszugehen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom (HCC), die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ml: Millimeter; ng: Nanogramm.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienberichte und zusätzliche Auswertungen zur RCT REACH und RCT REACH-2

Studie	**Titel**	**Datenquelle**
REACH (I4T-IE-JVBF)	Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib.	– Studienbericht (38) – Studienregistereinträge (78-81) – Publikation (8) – *Post hoc* Analysen (103)
REACH-2 (4T-MC-JVDE)	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib.	– Studienbericht (39) – Studienregistereinträge (76, 85-87) – Publikation (7) – *Post hoc* Analysen (117)*
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care. Anmerkungen: Zusatzanalyse zu den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) (118).		

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2017-B-056). 2017.

2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza (Stand August 2019). 2019. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/pdf/020486.

3. Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, Gurtler J, Sun W, Schwartz JD, et al. A phase II and biomarker study of ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer. Clin Cancer Res. 2013;19(23):6614-23.

4. Zhu A, Ryoo B, Yen C, Kudo A, Poon D, Pastorelli D, et al. Ramucirumab (RAM) as second-line treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Analysis of patients with elevated α-fetoprotein (AFP) from the randomized phase III REACH study. J Clin Oncol. 2015;33(suppl 3; abstr 232).

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 16. August 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 05.03.2019 B2, in Kraft getreten am 6. März 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba de/informationen/richtlinien/42. 2019.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden (Version 5.0). 2017.

7. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019.

8. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(7):859-70.

9. EASL-EORTC. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012(4):908-43.

10. Easl. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236.

11. IqwiG. IQWiG-Berichte – Nr. 694 - Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.

12. Llovet JM, Montal R, Villanueva A. Randomized trials and endpoints in advanced HCC: Role of PFS as a surrogate of survival. J Hepatol. 2019.

13. Ema. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man (draft) (ema/chmp/205/95 Rev.5)2016 06.03.2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf.

14. Ema/Chmp. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline [EMA/768937/2012]. 2012.

15. Enzmann H, Broich K. Krebs-alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2013;107(2):120-8.

16. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N. AHRQ Methods for Effective Health Care. Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life? Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.

17. Shanbhogue AK, Karnad AB, Prasad SR. Tumor response evaluation in oncology: current update. J Comput Assist Tomogr. 2010;34(4):479-84.

18. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391(10127):1301-14.

19. Lange S. Besonderheiten von Onkologischen Studien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2015;109(6):417-30.

20. Yount S, Cella D, Webster K, Heffernan N, Chang C, Odom L, et al. Assessment of patient-reported clinical outcome in pancreatic and other hepatobiliary cancers: the FACT Hepatobiliary Symptom Index. J Pain Symptom Manage. 2002;24(1):32-44.

21. Heffernan N, Cella D, Webster K, Odom L, Martone M, Passik S, et al. Measuring health-related quality of life in patients with hepatobiliary cancers: the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary questionnaire. J Clin Oncol. 2002;20(9):2229-39.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2018-B-103). 2018.

23. Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, Malfertheiner P, Seitz JF, Park JO, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. Eur J Cancer. 2017;81:17-25.

24. Fan SY, Eiser C, Ho MC. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(7):559-64.e1-10.

25. Facit.org. FHSI-8. 2007.

26. Forster D, Warburton L, O'Flynn N. Diagnosis and management of spondyloarthritis in the over-16s: NICE guideline. Br J Gen Pract. 2017;68(672):346-7.

27. Steel JL, Eton DT, Cella D, Olek MC, Carr BI. Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. Ann Oncol. 2006;17(2):304-12.

28. Euroqol. EQ-5D-5L 2017 [updated 18.04.2017. Verfügbar unter: https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/.

29. Janssen MF, Birnie E, Haagsma JA, Bonsel GJ. Comparing the standard EQ-5D three-level system with a five-level version. Value Health. 2008;11(2):275-84.

30. Van Hout B, Janssen M, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value in Health. 2012;15(5):708-15.

31. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. Qual Life Res. 1993;2(3):169-80.

32. The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health policy. 1990;16(3):199-208.

33. Pickard AS, De Leon MC, Kohlmann T, Cella D, Rosenbloom S. Psychometric comparison of the standard EQ-5D to a 5 level version in cancer patients. Med Care. 2007;45(3):259-63.

34. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10064):56-66.

35. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017;389(10088):2492-502.

36. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018;391(10126):1163-73.

37. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

38. ImClone LLC. I4T-IE-JVBF (CP12-0919; REACH) Clinical Study Report. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2014.

39. Eli Lilly and Company. JVDE (REACH-2) Clinical Study Report. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2018.

40. Eli Lilly and Company. REACH-2/REACH Clinical Health Technology Assessment Toolkit - Assessment of Clinical Efficacy and Safety for LY3009806 Pivotal Study (REACH-2) and Pooled Studies (REACH-2 and REACH). 2018.

41. Eli Lilly and Company. 2.7.4. Summary of Clinical Safety - CYRAMZA (Ramucirumab) - Hepatocellular Carcinoma. 2018.

42. Eli Lilly and Company. Protocol I4T-MC-JVDE. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2015.

43. Eli Lilly and Company. Clinical Overview CYRAMZA (Ramucirumab) Hepatocellular Carcinoma. 2018.

44. Ema/Cpmp. Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study (CPMP/EWP/2330/99). 2001.

45. ImClone LLC. Statistical Analysis Plan. IMCL CP12-0919; I4T-IE-JVBF; REACH. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) versus Placebo and BSC as Second-line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-line Therapy With Sorafenib. Version 4.0. 2013.

46. Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan I4T-MC-JVDE: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. Version 2.0. 2017.

47. Cochrane Collaboration. Individual patient data 2018 [Verfügbar unter: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_7/7_4_3_individual_patient_data.htm.

48. Hougaard P. Frailty models for survival data. Lifetime Data Anal. 1995;1(3):255-73.

49. Abdel-Rahman O, ElHalawani H. Risk of cardiovascular adverse events in patients with solid tumors treated with ramucirumab: A meta analysis and summary of other VEGF targeted agents. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;102:89-100.

50. Silva JP, Gorman RA, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, et al. The prognostic utility of baseline alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma patients. J Surg Oncol. 2017;116(7):831-40.

51. Kudo M. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update. Oncology. 2017;93 Suppl 1:135-46.

52. Ema. ICH Topic E 7 - Studies in Support of Special Populations: Geriatrics1994; (01.08.2018). Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf.

53. Medscape. Hepatocellular Carcinoma. 2017.

54. Ema. ICH gender considerations in the conduct of clinical trials. 2005.

55. Ema. ICH Topic E5 (R1) - Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (CPMP/ICH/289/95). 1998.

56. Ema. ICH Topic E 3 - Structure and Content of Clinical Study Reports (CPMP/ICH/137/95)1996 02.08.2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf.

57. Gmuer A, Kolly P, Knoepfli M, Dufour JF. FACT-Hep increases the accuracy of survival prediction in HCC patients when added to ECOG Performance Status. Liver Int. 2018.

58. El-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y, Yamaguchi M, Igarashi M, Yamamoto A, et al. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. Hepatology. 1998;27(6):1554-62.

59. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16018.

60. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55.

61. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2004;10(2 Suppl 1):S115-20.

62. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Version 1.0 (Langfassung) - Mai 2013 (AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL). 2013.

63. NCCN. Hepatobiliary cancers (Version April 2017).2017 12.01.2018. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.

64. Chiang DY, Villanueva A, Hoshida Y, Peix J, Newell P, Minguez B, et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. Cancer Res. 2008;68(16):6779-88.

65. Raoul JL, Gilabert M, Adhoute X, Edeline J. An in-depth review of chemical angiogenesis inhibitors for treating hepatocellular carcinoma. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(14):1467-76.

66. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2008;24(2):170-7.

67. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):753-67.

68. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. British Medical Journal. 2009;338:b1147.

69. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. Journal of Clinical Epidemiology. 2009;62(8):857-64.

70. Kudo M, Hatano E, Ohkawa S, Fujii H, Masumoto A, Furuse J, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Japanese subgroup analysis of the REACH trial. J Gastroenterol. 2017;52(4):494-503.

71. Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Kudo M, Yang L, Abada PB, et al. Second-line ramucirumab therapy for advanced hepatocellular carcinoma (REACH): an East Asian and non-East Asian subgroup analysis. Oncotarget. 2016;7(46):75482-91.

72. Zhu AX, Baron AD, Malfertheiner P, Kudo M, Kawazoe S, Pezet D, et al. Ramucirumab as Second-Line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Analysis of REACH Trial Results by Child-Pugh Score. JAMA Oncol. 2017;3(2):235-43.

73. Chau I, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Alpha-fetoprotein kinetics in patients with hepatocellular carcinoma receiving ramucirumab or placebo: an analysis of the phase 3 REACH study. Br J Cancer. 2018.

74. Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, Malfertheiner P, Seitz JF, Park JO, et al. Corrigendum to 'Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study' [Eur J Canc 81 (2017) 17-25]. Eur J Cancer. 2018;100:135-6.

75. EU-CTR. EUCTR2010-019318-26-NO - REACH: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2010 [Verfügbar unter: Http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx?Trialid=euctr2010.

76. REACH-2 N-. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line

Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib 2018 [updated 17.05.2019. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435433.

77. ICTRP. EUCTR2014-005068-13-AT - REACH-2: A Study of Ramucirumab (LY3009806) and best supportive care in Participants with Hepatic Cancer. 2014 [Verfügbar unter: http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx?Trialid=euctr2014.

78. ClinicalTrials.gov. A Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product (DP) and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as 2nd-Line Treatment in Participants With Hepatocellular Carcinoma After 1st-Line Therapy With Sorafenib (REACH). 2018.

79. EU-CTR. NCT01140347 - REACH - EudraCT 2010-019318-26: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2018 [

80. PharmNet.Bund. NCT01140347 - REACH - EudraCT 2010-019318-26A: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2018 [

81. ICTRP. NCT01140347 - REACH - EudraCT 2010-019318-26: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib (REACH). 2018.

82. ICTRP. JPRN-JapicCTI-101318 - REACH: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2019 [Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101318.

83. ICTRP. DRKS00003671 - REACH: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2019 [Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003671.

84. ClinicalTrials.gov. A Study of Ramucirumab (LY3009806) Versus Placebo in Participants With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (REACH-2)2018 05.01.2018. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435433?term=ramucirumab&cond=Hepatocellular+Carcinoma&rank=1.

85. EU-CTR. NCT02435433 - REACH-2 - EudraCT 2014-005068-13: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib (EU-CTR reference). 2018 [

86. PharmNet.Bund. NCT02435433- REACH-2 - EudraCT 2014-005068-13: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2018.

87. Ictrp. NCT02435433 - REACH-2 - EudraCT 2014-005068-13: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib (ICTRP reference). 2018.

88. ICTRP. JPRN-JapicCTI-152971 - REACH-2: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2019 [updated 22.06.2019 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID= JPRN-JapicCTI-152971.

89. Peng SY, Chen WJ, Lai PL, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. Int J Cancer. 2004;112(1):44-50.

90. Liu C, Xiao GQ, Yan LN, Li B, Jiang L, Wen TF, et al. Value of α-fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2013;19(11):1811-9.

91. Zhu AX, Galle PR, Kudo M, Finn R, Yang L, Abada P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma and elevated baseline alpha-fetoprotein following first-line sorafenib (REACH-2). Annals of Oncology. 2016;27(suppl_6).

92. Clark T, Maximin S, Meier J, Pokharel S, Bhargava P. Hepatocellular Carcinoma: Review of Epidemiology, Screening, Imaging Diagnosis, Response Assessment, and Treatment. Curr Probl Diagn Radiol. 2015;44(6):479-86.

93. ImClone LLC. JVBF Full Clinical Study Report Alpha Fetoprotein Analyses Addendum. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients with Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. 2015.

94. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/20142017. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017 /krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile.

95. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-90.

96. Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Clin Oncol. 2018.

97. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379(1):54-63.

98. Ganten TM, Stauber RE, Schott E, Malfertheiner P, Buder R, Galle PR, et al. Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma—Results of the Observational INSIGHT Study. Clinical Cancer Research. 2017;23(19):5720-8.

99. Park J-W, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen P-J, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. Liver International. 2015;35(9):2155-66.

100. Marquardt JU, Saborowski A, Czauderna C, Vogel A. The Changing Landscape of Systemic Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: New Targeted Agents and Immunotherapies. Target Oncol. 2019.

101. ClinicalTrials.gov. Results: A Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product (DP) and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as 2nd-Line Treatment in Participants With Hepatocellular Carcinoma After 1st-Line Therapy With Sorafenib (REACH)2018 11.04.2018. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01140347?term=ramucirumab&cond=Hepatocellular+Carcinoma&rank=2.

102. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Supplementary appendix to : Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019.

103. Eli Lilly and Company. Zusatzanalysen für die RCT REACH (AFP_{high}). 2019.

104. Ema/Chmp. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 REV. 3). Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for registration. 2008;201.

105. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2008;100(10):698-711.

106. K. A-AG, Cheng A-L, Meyer T, El-Khoueiry AB, Ikeda M, Chun HG, et al. Phase 3 randomized, double-blind, controlled study of cabozantinib (XL184) versus placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib (CELESTIAL; NCT01908426). Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15_suppl):TPS4150-TPS.

107. Leitlinienprogramm Onkologie. Leberkrebs - Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten (1. Auflage, November 2014)2014 26.06.2018. Verfügbar unter: https://www.krebshilfe.de/informieren/ueber-krebs/infothek/infomaterial-kategorie/patientenleitlinien/.

108. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60(8):646-9.

109. Kudo M. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Latest Advances. Cancers (Basel). 2018;10(11).

110. Trojan J. Supportive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom. Der Onkologe. 2018;24(9):720-4.

111. Trojan J, Berg T, Buggisch P, Schott E, Tamm I, Welslau M, et al. Beste supportive Behandlung bei Patienten mit therapie-refraktärem, hepatozellulären Karzinom (HCC)– Ergebnisse einer Delphi-Studie. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2017;55(08):KV 263.

112. Orphanet Report Series. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - Januar 2018 - Nummer 1. 2018.

113. Brizzi MP, Pignataro D, Tampellini M, Scagliotti GV, Di Maio M. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: why so many failures in the development of new drugs? Expert Rev Anticancer Ther. 2016;16(10):1053-62.

114. Kudo M. Molecular Targeted Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Where Are We Now? Liver Cancer. 2015;4(3):I-vii.

115. Bruix J, Cheng A-L, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. Journal of Hepatology. 2017;67(5):999-1008.

116. Zhu AX, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Kudo M. Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma in REACH-2: the true value of alpha-fetoprotein. Lancet Oncol. 2019;20(4):e191.

117. Eli Lilly and Company. Zusatzanalysen für RCT REACH-2. 2019.

118. Eli Lilly and Company. Zusatzanalysen für die gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}). 2019.

119. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Es wurde weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

In EMBASE und MEDLINE wurde mithilfe von validierten Filtern eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. In der Cochrane-Datenbank wurde gemäß Hinweis in der Fußnote kein Studienfilter verwendet. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to July 02, 2019	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.11.2018/03.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) (119) Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(ramucirumab or cyramza or imc*1121B or imc 1121 B or imc 1121B or imc1121B or imc-1121B or LY3009806 or LY 3009806).af.	1.372
2	carcinoma, hepatocellular.sh.	79.531
3	liver neoplasm/	140.579
4	("Hepatocarcinoma*" or "Hepatoma*" or "HCC" or ((liver or "hepatic*" or "hepatocellular*") and ("cancer*" or "tumo*r*" or "neoplas*" or "carcinoma*" or "adenocarcinoma*" or "malignan*"))).ab,kw,ti.	257.388
5	2 or 3 or 4	292.915
6	1 and 5	107
7	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	854.232
8	6 and 7	29*
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2019 July 02	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.11.2018/03.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) (119) Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp ramucirumab/	2.132
2	("cyramza" or "imc 1121 b" or "imc 1121b" or "imc1121b" or "imc-1121b" or "ly3009806" or "ly 3009806").ab,kw,ti.	71
3	1 or 2	2.141
4	exp liver cell carcinoma/	148.534
5	exp liver cancer/	236.380
6	"liver tumo*r*".ab,kw,ti.	20.271
7	("Hepatocarcinoma*" or "Hepatoma*" or "HCC" or ((liver or "hepatic*" or "hepatocellular*") and ("cancer*" or "tumo*r*" or "neoplas*" or "carcinoma*" or "adenocarcinoma*" or "malignan*"))).ab,kw,ti.	391.194
8	4 or 5 or 6 or 7	442.326
9	3 and 8	523
10	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.700.388
11	9 and 10	230*
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers (EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to June 26, 2019, EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to May 2019, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers June 2019, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2019, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012, EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.11.2018/03.07.2019
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Kein Filter

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(ramucirumab or cyramza or imc*1121B or imc 1121 B or imc 1121B or imc1121B or imc-1121B or LY3009806 or LY 3009806).af.	391
2	carcinoma, hepatocellular.sh.	1.630
3	liver neoplasm/	2.205
4	("Hepatocarcinoma*" or "Hepatoma*" or "HCC").ab,kw,ti.	3.320
5	(liver or "hepatic*" or "hepatocellular*").ab,kw,ti.	52.228
6	("cancer*" or "tumo*r*" or "neoplas*" or "carcinoma*" or "adenocarcinoma*" or "malignan*").ab,kw,ti.	203.429
7	((liver or "hepatic*" or "hepatocellular*") and ("cancer*" or "tumo*r*" or "neoplas*" or "carcinoma*" or "adenocarcinoma*" or "malignan*")).ab,kw,ti.	16.508
8	("Hepatocarcinoma*" or "Hepatoma*" or "HCC" or ((liver or "hepatic*" or "hepatocellular*") and ("cancer*" or "tumo*r*" or "neoplas*" or "carcinoma*" or "adenocarcinoma*" or "malignan*"))).ab,kw,ti.	16.919
9	2 or 3 or 8	17.407
10	1 and 9	63*

Abkürzungen: ACP: American College of Physicians; CCA: Clinica Chimica Acta; CCTR: Center for Clinical and Translational Research; CMR: Centre for Medicines Research; DSR: Database of Systematic Reviews; DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects; EBM: Evidence Based Medicine; HTA: Health Technology Assessment; NHSEED: NHS Economic Evaluation Database.

* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	14.11.2018/03.07.2019
Suchstrategie	Ramucirumab | Hepatocellular Carcinoma
Treffer	8

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	14.11.2018/03.07.2019
Suchstrategie	((((ramucirumab) OR cyramza) OR imc*1121B) OR LY3009806) AND (hepatocellular carcinoma)
Treffer	2

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	14.11.2018/03.07.2019
Suchstrategie	FT=Ramucirumab? AND FT=Hepatocellular carcinoma?
Treffer	2

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	14.11.2018/03.07.2019
Suchstrategie	ramucirumab AND hepatocellular carcinoma
Treffer	32 Einträge für 9 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschluss grund (Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT00627042	Study of IMC-1121B (Ramucirumab) in Participants With Liver Cancer Who Have Not Previously Been Treated With Chemotherapy. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627042 [Zugriff: 14.11.2018/03.07.2019].	**E5 / A5 – keine RCT**
2.	NCT01246986	A Study of LY2157299 in Participants With Hepatocellular Carcinoma. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246986 [Zugriff: 14.11.2018/03.07.2019].	**E2 / A2 – andere Intervention**
3.	NCT02069041	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Liver Cancer. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069041 [Zugriff: 14.11.2018/03.07.2019].	**E5 / A5 – keine RCT**
4.	NCT02082210	A Study of Emibetuzumab in Combination With Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Cancer. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082210 [Zugriff: 14.11.2018/03.07.2019].	**E2 / A2 – andere Intervention**
5.	NCT02572687	A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus MEDI4736 in Participants With Advanced Gastrointestinal or Thoracic Malignancies. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572687 [Zugriff: 14.11.2018/03.07.2019].	**E5 / A5 – keine RCT**
6.	NCT03652467	The Safety and Efficacy of Deferoxamine for Treating Unresectable Hepatocellular Carcinoma. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652467 [Zugriff: 14.11.2018/03.07.2019].	**E2 / A2 – andere Intervention**
EU Clinical Trials Register			
Es wurden keine klinischen Studien ausgeschlossen.			
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
Es wurden keine klinischen Studien ausgeschlossen.			

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-2)
ICTRP			
7.	NCT00627042	Study of IMC-1121B (Ramucirumab) in Participants With Liver Cancer Who Have Not Previously Been Treated With Chemotherapy. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00627042 [Zugriff: 14.11.2018/03.07.2019]	**E5 / A5 – keine RCT**
8.	NCT01246986	A Study of LY2157299 in Participants With Hepatocellular Carcinoma. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01246986 [Zugriff: 14.11.2018/03.07.2019]	**E2 / A2 – andere Intervention**
9.	NCT02069041	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Liver Cancer. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02069041 [Zugriff: 14.11.2018/03.07.2019]	**E5 / A5 – keine RCT**
10.	NCT02572687	A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus MEDI4736 in Participants With Advanced Gastrointestinal or Thoracic Malignancies. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572687 [Zugriff: 14.11.2018/03.07.2019]	**E5 / A5 – keine RCT**

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-102 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-102 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REACH

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Studienziele** ***Primäres Studienziel*** Vergleich der Wirksamkeit von Ramucirumab+BSC mit Placebo+BSC im Hinblick auf OS (OS; Zeit von der Randomisierung bis zum Tod) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Intoleranz gegenüber oder Progress während einer vorausgegangenen Behandlung mit Sorafenib. ***Sekundäre Studienziele*** Die sekundären Ziele dieser Studie bestanden in der Evaluation folgender Parameter: • Progression Free Survival (PFS) • Objective Response Rate (ORR) • Time to Radiographic Progression (TTP) • Patientenberichtete Endpunkte krankheitsspezifischer Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) • Sicherheitsprofil von Ramucirumab • Pharmakokinetik (PK) von Ramucirumab • Immunogenität von Ramucirumab. ***Explorative Studienziele*** Es wurde eine explorative Evaluation der Pharmakodynamik von Ramucirumab durchgeführt. Explorative Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit wurden bei Patienten im Child-Pugh Stadium B (CP-B) durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fragestellung Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab+BSC mit Placebo+BSC bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Intoleranz gegenüber oder Progress während einer vorausgegangenen Erstlinien-Behandlung mit Sorafenib. **Hypothese** Überlegenheit von Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC bezüglich OS in der ITT-Population.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelte sich um eine globale, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie. Das Randomisierungsverhältnis von Ramucirumab zu Placebo betrug 1:1. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region und Ätiologie der Lebererkrankung.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment (Version 2.0) vom 22.12.2010** **Amendment (Version 3.0) vom 18.10.2011** **Amendment (Version 4.0) vom 25.05.2012** **Amendment (Version 5.0) vom 04.09.2012** **Amendment (Version 6.0) vom 31.05.2013** Eine besonders relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn erfolgte in Version 5.0 des Protokolls. Laut den Versionen 1.0 – 4.0 des Protokolls wurden Patienten mit Child-Pugh Score < 9 in die Studie eingeschlossen (CP-A oder CP-B). In Version 5.0 des Protokolls wurde festgelegt, dass Patienten im CP-B von der Aufnahme in die Studie auszuschließen seien. Diese Änderung der Methode beruhte unter anderem auf der Empfehlung des IDMC, Patienten im CP-B von der Aufnahme in die Studie und von der ITT-Population auszuschließen. Der Grund für diese Empfehlung waren Imbalancen bei hepatischen UE im Ramucirumab+BSC-Arm. Außerdem hatten Daten aus den klinischen Studien mit Sorafenib gezeigt, dass Patienten im CP-B eine distinkte Patientenpopulation mit einer schlechteren Prognose sind als Patienten im CP-A.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Weitere Details zu Protokolländerungen finden sich in Abschnitt 9.8 des Studienberichts. **Änderungen an den geplanten Analysen** Alle präspezifizierten Analysen wurden gemäß SAP (Version 4.0) durchgeführt, mit Ausnahme der folgenden Änderungen / Ergänzungen: • Es wurden studienspezifische konsolidierte Begriffe für Leberereignisse ("Hepatische Enzephalopathie", "Hepatorenales Syndrom", "Aszites") hinzugefügt, um Leberereignisse beim HCC mittels eines fokussierten Ansatzes darzustellen. • Die Kategorie "unbekannt / fehlend" der im SAP spezifischen Subgruppen-Variablen "Tumordifferenzierung" wurde weiter in zwei Gruppen unterteilt: "Grad kann nicht beurteilt werden" und "fehlend", da diese zwei Gruppen nach medizinischem Ermessen unterschiedliche Patientenpopulationen darstellen und daher getrennt werden sollten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Der Patient hatte die Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie unterzeichnet und war bereit zur Einhaltung der Zeitpläne und Tests. • Der Patient war mindestens 18 Jahre alt oder im Einklang mit lokalen Vorschriften in einem akzeptablen Alter, je nachdem, in welchem Fall das Alter höher war. • Der Patient hatte einen ECOG PS von 0 oder 1. • Der Patient hatte einen Child-Pugh Score < 7 (ausschließlich CP-A). • Der Patient war bei Randomisierung im BCLC Stadium C; ein Patient im BCLC Stadium B konnte geeignet sein, sofern seine Erkrankung nicht für eine lokoregionäre Therapie in Frage kam oder nicht auf eine lokoregionäre Therapie ansprach (z. B. sehr große oder diffus infiltrative Tumoren und intrahepatische Tumoren, die refraktär

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gegenüber TACE waren oder für TACE nicht geeignet waren). • Der Patient hatte eine histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines HCC (exklusive fibrolamelläres HCC); bei Fehlen eines histologischen Befunds erfüllte der Patient jede der folgenden Bedingungen (bei Einschluss in die Studie): o Jeglicher klinische Befund, Labor- oder Röntgenbefund im Einklang mit einer Diagnose von Leberzirrhose o Herd von mindestens 2 cm mit charakteristischer Vaskularisierung in der triphasischen Computertomographie (CT) oder in der Magnetresonanztomographie (MRT) mit Gadolinium. • Der Patient hatte mindestens eine messbare oder auswertbare Läsion, die lebensfähig (d. h., vaskularisiert) war, und der Patient war nicht zuvor mit lokoregionärer Therapie behandelt worden. Eine Läsion, die zuvor behandelt worden war, erfüllte die Kriterien einer messbaren oder auswertbaren Läsion, sofern es einen nachweisbaren Progress nach lokoregionärer Therapie gab. • Der Patient war zuvor mit Sorafenib behandelt worden und hatte mindestens 14 Tage vor der Randomisierung die Behandlung mit Sorafenib abgesetzt. Dies schloss Patienten ein, die zuvor o unter der Behandlung mit Sorafenib oder nach Absetzen von Sorafenib einen radiologisch dokumentierten Progress erlitten hatten o Sorafenib abgesetzt hatten aufgrund einer Nebenwirkung (Fatigue, Hand-Fuß-Syndrom, Desquamation / Ausschlag, Durchfall, reversible Leberfunktionsstörung, abdominale Schmerzen, Anorexie oder Leukopenie), trotz Dosisreduktion um 1 bis 2 Level und BSC. • Der Patient erhielt Sorafenib als einzige systemische Therapie für sein fortgeschrittenes HCC. Jegliche vor Sorafenib verabreichte hepatische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		lokoregionäre Therapie (einschließlich Bestrahlung, Operation, hepatische arterielle Embolisation, Chemoembolisation, Radiofrequenzablation, Kryoablation, perkutane Ethanolinjektion) war erlaubt, aber keine lokoregionäre Therapie nach Sorafenib. Die Bestrahlung von Metastasen (z. B. Knochenmetastasen) nach Behandlung mit Sorafenib war erlaubt. • Sofern in den Einschlusskriterien nichts anderes angegeben war, hatte der Patient eine Resolution auf NCI-CTCAE ≤ 1 (Version 4.0) aller klinisch signifikanten toxischen Effekte einer vorausgegangenen lokoregionären Therapie, Operation, Chemoembolisation oder einer Sorafenib-Therapie. • Der Patient hatte eine ausreichende Organfunktion definiert als: o Gesamtbilirubin < 3,0 mg/dl (51,3 µmol/l), Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) ≤ 5 × ULN (Upper Limit of Normal) o Serumkreatinin ≤ 1,2 × ULN oder berechnete Kreatinin-Clearance > 50 ml/min o absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1,0 × 10^3/µl (1,0 × 10^9/l), Hämoglobin ≥ 9 g/dl (5,58 mmol/l; Transfusionen von Erythrozyten-Konzentrat waren nicht erlaubt im Zeitraum von 1 Woche vor dem hämatologischen Profil zu Baseline), und Thrombozyten ≥ 75 × 10^3/µl (75 × 10^9/l) o International Normalized Ratio (INR) ≤ 1,5 und Partielle Thromboplastinzeit (PTT) ≤ 5 Sekunden über ULN. Patienten, die niedrig dosierte Antikoagulantien zur Prophylaxe erhielten, waren geeignet, sofern sie eine INR ≤ 1,5 und eine PTT ≤ 5 Sekunden über ULN aufwiesen. • Proteinurie ≤ 1+ bei Messung mit Teststreifen oder bei der routinemäßigen Urinanalyse. Wenn die Messung mit Teststreifen oder die routinemäßige Urinanalyse Proteinurie ≥ 2+ anzeigten, musste Urin über 24 Stunden gesammelt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und eine Proteinurie < 1.000 mg Protein/24 Stunden nachgewiesen werden, um die Teilnahme an der Studie zu erlauben. • Patientinnen mussten chirurgisch sterilisiert oder postmenopausal sein oder mit einer hochwirksamen Methode (Versagerquote <1%) verhüten, und zwar während des Behandlungszeitraums und 12 Wochen danach (orale hormonale Kontrazeption allein wurde nicht als hochwirksam angesehen und wurde in Kombination mit einer Barrieremethode verwendet). Männliche Patienten mussten chirurgisch sterilisiert sein oder mit einer hochwirksamen Methode verhüten, und zwar während des Behandlungszeitraums und 12 Wochen danach (die Anforderungen in Bezug auf die Methoden und die Dauer der Kontrazeption während und nach der Behandlung konnten sich zwischen den Ländern unterscheiden. Nationale Anforderungen wurden nur umgesetzt, wenn sie strenger waren als die im Protokoll festgelegten Anforderungen). • Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest (serumbasiert) im Zeitraum von 7 Tagen vor der Randomisierung vorweisen können.
		Ausschlusskriterien • Der Patient hatte sich innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung einer größeren Operation unterzogen oder hatte innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung einen zentralen Venenzugang gelegt bekommen. • Der Patient hatte sich innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung einer hepatischen lokoregionären Therapie (einschließlich Bestrahlung, hepatische arterielle Embolisation, Chemoembolisation, Radiofrequenzablation, Kryoablation oder perkutane Ethanolinjektion) unterzogen. • Der Patient hatte sich innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung einer Bestrahlung von nicht-hepatischen Geweben (z. B. Knochenmetastasen) unterzogen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Patient hatte innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung Sorafenib erhalten. • Der Patient hatte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung jegliche investigationelle Therapie oder ein nicht zugelassenes Medikament erhalten oder nahm gleichzeitig an jeglicher anderen Art von medizinischer Forschung teil, die mit der vorliegenden Studie wissenschaftlich oder medizinisch nicht kompatibel war. • Der Patient hatte zur Behandlung des HCC jegliche vorausgegangene systemische Therapie mit VEGF-Inhibitoren oder VEGF-Rezeptor-Inhibitoren erhalten (einschließlich Prüfpräparaten), außer Sorafenib. • Der Patient hatte ein fibrolamelläres HCC. • Der Patient hatte innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung jegliche Transfusion, ein Präparat mit Blutkomponenten, Erythropoietin, ein Albumin-Präparat oder „Granulocyte Colony-Stimulating Factors“ (G-CSFs) erhalten. • Der Patient erhielt eine therapeutische Antikoagulation mit Warfarin, mit niedermolekularem Heparin oder ähnlichen Agentien. Patienten, die eine prophylaktische Therapie mit niedrig dosierten Antikoagulantien erhielten, waren geeignet, sofern die in den Einschlusskriterien definierten Koagulationsparameter (INR $\leq$ 1,5 und PTT $\leq$ 5 Sekunden über ULN) eingehalten wurden. • Der Patient erhielt eine kontinuierliche Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR, z. B. Indomethacin, Ibuprofen, Naproxen, Nimesulid, Celecoxib, Etoricoxib oder ähnliches) oder anderen Thrombozyten-Aggregationshemmern (z. B. Clopidogrel, Ticlopidin, Prasugrel, Dipyridamol, Picotamid, Indobufen, Anagrelid, Triflusal). Aspirin in Dosen bis zu 100 mg/Tag war zulässig. • Der Patient hatte eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, eine instabile Angina pectoris oder symptomatische oder schlecht kontrollierte Herzrhythmusstörungen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Patient hatte innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung jegliches arterielle thrombotische Ereignis erlitten, einschließlich Myokardinfarkt, instabile Angina, ein zerebrovaskuläres Ereignis oder eine transitorische ischämische Attacke. • Der Patient hatte trotz medizinischem Management nach dem geltenden Standard eine unkontrollierte arterielle Hypertonie ≥ 150/≥ 90 mm Hg. • Der Patient hatte in den 3 Monaten vor der Randomisierung jegliche Blutung des Grads 3 - 4 im Gastrointestinaltrakt oder eine Blutungsepisode aus Ösophagusvarizen, die eine Transfusion, eine endoskopische oder eine operative Intervention erforderte (Patienten mit jeglicher Blutungsepisode innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung, die als lebensbedrohlich eingestuft wurde, wurden von der Studie ausgeschlossen, unabhängig vom Transfusions- oder Interventionsstatus). • Der Patient hatte Varizen des Ösophagus oder des Magens, die eine sofortige Intervention erforderten (z. B. Banding, Sklerotherapie), oder er hatte nach Einschätzung des Prüfarztes oder des beratenden Gastroenterologen bzw. Hepatologen ein hohes Blutungsrisiko. Patienten mit Belegen für portale Hypertension (einschließlich Splenomegalie) oder für Varizenblutungen in der Anamnese mussten sich innerhalb 3 Monaten vor der Randomisierung einer endoskopischen Untersuchung unterzogen haben. Patienten mit Anzeichen einer portalen Hypertension (wie im vorherigen Satz definiert) waren zu einer Teilnahme an der Studie berechtigt, sofern die endoskopische Untersuchung keinen Hinweis auf Varizen des Ösophagus oder des Magens lieferte, die eine sofortige Intervention erforderten oder die ein hohes Blutungsrisiko aufwiesen; diese teilnahmeberechtigten Patienten erhielten allerdings während ihrer Teilnahme an der Studie eine supportive Therapie (z. B. Betablocker) nach institutionellen Standards und klinischen Leitlinien. Zusätzliche endoskopische Untersuchungen während der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnahme wurden nach Ermessen des beratenden Gastroenterologen oder Hepatologen durchgeführt, wie es klinisch indiziert war. • Der Patient hatte Metastasen im zentralen Nervensystem oder eine Meningitis carcinomatosa. • Der Patient hatte eine schwere Krankheit oder einen medizinischen Zustand, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Folgendes: o Bestätigte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder AIDS-bedingte Erkrankung o Aktive oder unkontrollierte klinisch schwerwiegende Infektion (Patienten mit chronischer Virushepatitis waren teilnahmeberechtigt) o Klinische Anzeichen einer akuten Hepatitis o Andere akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Erkrankung oder eine Laborabnormalität, die das Risiko erhöht haben könnten, das mit der Teilnahme an der Studie oder der Verabreichung der Studienmedikation verbunden war, oder die möglicherweise die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt haben könnten, und die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten für die Aufnahme in die vorliegende Studie ungeeignet gemacht haben könnten o Unkontrollierte thrombotische oder hämorrhagische Störung o Elektive oder geplante größere Operation im Verlauf der klinischen Studie o Schwere oder nicht heilende Wunde, Geschwür oder Knochenbruch innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung o Bekannte Allergie oder Hypersensitivität gegen monoklonale Antikörper oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		andere Inhaltsstoffe des Ramucirumab-Präparats o Jegliche andere schwerwiegende unkontrollierte medizinische Störung nach Einschätzung des Prüfarztes. • Schwangerschaft (Nachweis von humanem Choriongonadotropin im Urin oder im Serum [β-HCG–Test]) oder Laktation. • Der Patient hatte in der Anamnese oder aktuell eine Malignität, mit Ausnahme von Basaliom oder Plattenepithelkarzinom und / oder eines *in situ* Karzinoms des Gebärmutterhalses oder mit Ausnahme eines anderen soliden Tumors, der kurativ behandelt worden war, und der Patient war für mindestens 2 Jahre vor der Randomisierung ohne Anzeichen eines Rezidivs (Hinweis: Das Protokoll gab bezüglich dieses Kriteriums fälschlicherweise "mit Nachweis eines Rezidivs" an). • Der Patient hatte eine vorausgegangene Lebertransplantation. • Der Patient hatte entweder in der Anamnese oder aktuell eine hepatische Enzephalopathie oder hatte aktuell klinisch relevanten Aszites. Klinisch relevanter Aszites wurde definiert als Aszites aufgrund einer Zirrhose, der eine laufende Behandlung mit Diuretika und / oder eine Parazentese erforderte. • Der Patient nahm an einer weiteren interventionellen klinischen Studie teil. An Umfragen oder Beobachtungsstudien teilnehmende Patienten konnten an der vorliegenden klinischen Studie teilnehmen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in 154 Zentren in 27 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor, Eli Lilly and Company (Lilly). Die Studie wurde in folgenden Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea (Republik), Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Portugal, Rumänien, Spanien, Schweden, Schweiz, Taiwan, Thailand,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigte Staaten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	An Tag 1 jedes Zyklus von 2 Wochen erhielt jeder Patient eine der folgenden Interventionen (basierend auf der Behandlungsgruppe, zu der er randomisiert worden war): • Ramucirumab (8 mg/kg IV) über circa 60 Minuten oder • das äquivalente Volumen Placebo (IV) über circa 60 Minuten, jeweils + BSC. Die initiale Dosis von Ramucirumab bzw. Placebo hing vom Körpergewicht (in kg) des Patienten zu Baseline ab. Eine Neuberechnung dieser Dosis war erforderlich, wenn die Änderung des Körpergewichts mehr als 10% des Körpergewichts bei der vorausgegangenen Dosisberechnung betrug; eine Neuberechnung der Dosis war erlaubt, wenn die Änderung des Körpergewichts weniger als 10% betrug. Ramucirumab bzw. Placebo wurden alle 2 Wochen verabreicht bis zum Krankheitsprogress, bis zur Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, bis zur Noncompliance oder dem Entzug der Einwilligung durch den Patienten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Zielkriterien** ***Primärer Endpunkt:*** • OS (Zeit von der Randomisierung bis zum Tod). Primäres Ziel dieser Studie war es, den Effekt von Ramucirumab+BSC bzw. von Placebo+BSC auf OS von Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Intoleranz gegenüber oder Progress während einer vorausgegangenen Therapie mit Sorafenib zu evaluieren. ***Sekundäre Endpunkte:*** • Progression Free Survival (PFS) • Objective Response Rate (ORR) • Time to Radiographic Progression (TTP) • Patientenberichtete Endpunkte krankheitsspezifischer Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Sicherheitsprofil von Ramucirumab • Pharmakokinetik (PK) von Ramucirumab • Immunogenität von Ramucirumab. ***Explorative Endpunkte:*** Ein exploratives Ziel dieser Studie war es, die Pharmakodynamik von Ramucirumab zu untersuchen. Zusätzliche explorative Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit sollten bei Patienten im CP- B durchgeführt werden. **Erhebungszeitpunkte** ***Wirksamkeit*** Die Messungen des Tumors wurden mittels CT-Scan oder gleichwertiger Methoden durchgeführt; die Bilder wurden nach RECIST (Version 1.1, ergänzt um 3 weitere Kriterien) evaluiert. Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren sollten während der ersten 6 Monate alle 6 Wochen (± 3 Tage) nach der ersten Dosis durchgeführt werden und danach alle 9 Wochen (± 3 Tage). ***Sicherheit*** Sicherheitsdaten wurden laufend erhoben. ***Immunogenität*** Blutproben für Analysen bezüglich der Immunogenität von Ramucirumab sollten vor der Infusion in Zyklus 1, Zyklus 4 und Zyklus 7 und zur 30 Tage Follow-up-Untersuchung gesammelt werden. ***Pharmakodynamik*** Blutproben für die pharmakokinetischen Analysen sollten vor und nach den Infusionen von Verum bzw. Placebo gesammelt werden zu Zyklus 1, Zyklus 4, Zyklus 7 und zur 30 Tage Follow-up-Untersuchung. **Erhebungszeitpunkte** siehe Anhang 4-G.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Änderungen in Version 2.0 des Prüfplans** Klärung der Definition von "progressive Erkrankung" (in Bezug auf lebensfähige („enhancing“) Zielläsionen). Aufnahme zusätzlicher zirkulierender Moleküle in die vorhergehende Liste der zirkulierenden Moleküle, die für die Pharmakodynamik analysiert werden sollten. **Änderungen in Version 4.0 des Prüfplans** Aufnahme eines AESI (RPLS).
7	Fallzahl	Geplant: 544 Patienten im CP-A zu Baseline (erhoben per IVRS / IWRS)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisiert: 565 Patienten (283 Ramucirumab+BSC; 282 Placebo+BSC; ITT-Population) Behandelt (mindestens 1 Dosis): 553 Patienten (277 Ramucirumab+BSC; 276 Placebo+BSC; Safety-Population)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde auf 544 Patienten (CP-A zu Baseline) mit 438 Ereignissen geschätzt unter den folgenden Annahmen: OS ist exponentiell verteilt; das HR beträgt 0,75 (d. h., medianes OS beträgt im Placebo+BSC-Arm 8,0 Monate und im Ramucirumab+BSC-Arm 10,67 Monate). Die Power der Studie betrug 85% auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025. Die Fallzahl wurde unter Verwendung einer Gruppen-sequentiellen Analysemethodik bestimmt und basierte auf den folgenden Annahmen: • Variabler Zugang von Patienten über einen Zeitraum von circa 35 Monaten • HR (Ramucirumab+BSC / Placebo+BSC) von 0,75 mit einem medianen OS im Placebo+BSC-Arm von 8,0 Monaten und im Ramucirumab+BSC-Arm von 10,67 Monaten • Randomisierungsverhältnis 1:1 (Ramucirumab+BSC : Placebo+BSC) • Zwei Interimsanalysen zur Futility von OS, sobald etwa 25% bzw. 50% der erwarteten OS-Ereignisse beobachtet wurden. Die nicht-bindende Futility-Grenze wurde unter Verwendung einer Beta-Spending-Function Gamma(-5) bestimmt. • Eine Interimsanalyse zur eindeutigen Wirksamkeit des primären Endpunkts OS, sobald 75% der erwarteten OS-Ereignisse beobachtet wurden. Dazu wurde eine benutzerdefinierte Alpha-Spending-Function verwendet. • Fehler 1. Art einseitig 0,025 bzw. zweiseitig 0,05 • Fehler 2. Art 15% (d. h., Power 85%, um einen Unterschied von klinischem Interesse aufzudecken). Basierend auf den genannten Annahmen sollte die endgültige Analyse nach Beobachtung von 438 OS-Ereignissen in der ITT-Population durchgeführt werden. Um

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		438 OS-Ereignisse beobachten zu können, wurden circa 544 Patienten im CP-A zu Baseline zur Randomisierung vorgesehen, um Zensierungen aufgrund von Daten-Cut-off und Drop-out zu berücksichtigen. Der Zeitraum für die Aufnahme von Patienten in die Studie wurde auf ungefähr 35 Monate geschätzt und die Gesamtdauer der Studie auf etwa 43 Monate. Die Aufnahme von Patienten in die Studie wurde abgeschlossen, nachdem 565 Patienten im CP-A randomisiert worden waren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein IDMC wurde vor der Aufnahme des ersten Patienten in die Studie konstituiert. Die Interimsanalysen zur Sicherheit und zur Wirksamkeit wurden entsprechend den Spezifika einer separaten IDMC-Charta von einem entblindeten Statistiker durchgeführt (unabhängig von Sponsor und Studienteam). Das IDMC führte am 21.06.2011, 03.11.2011, 23.04.2012, 02.08.2012, 10.11.2012, 11.04.2013 und 10.10.2013 nicht verblindete Sicherheitsüberprüfungen durch. Die IDMC-Sitzung am 02.08.2012 war eine Ad-hoc-Sitzung, die vom Sponsor aufgrund des Ergebnisses einer internen Sicherheitsüberprüfung anberaumt wurde; diese Überprüfung hatte ein numerisches Ungleichgewicht bezüglich Leberschädigungen im Ramucirumab+BSC-Arm im Vergleich zum Placebo+BSC-Arm ergeben. Basierend auf der Überprüfung dieser Sicherheitsdaten und zusätzlichen unverblindeten Sicherheitsdaten von 400 Patienten, die bis zum Cut-off-Datum des 18.07.2012 mit Ramucirumab+BSC oder Placebo+BSC behandelt worden waren, empfahl das IDMC die Fortsetzung der Studie nach Modifikationen des Protokolls. Der Sponsor implementierte die IDMC-Empfehlungen innerhalb von einer Woche nach dem Treffen am 02.08.2012 und innerhalb eines Monats nach der Sitzung (d. h., am 04.09.2012) wurde die überarbeitete Protokollversion 5.0 genehmigt. Das abschließende IDMC-Meeting, bei dem der Sponsor die Studienergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bekanntgab, fand am 25.06.2014 statt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zufallssequenz wurde durch einen Computer generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgte nach geographischer Region und Ätiologie der Lebererkrankung. Bei der Randomisierung wurden die Patienten stratifiziert nach geographischen Regionen (Region 1 vs. Region 2 vs. Region 3, keine Übereinstimmung mit den Regionen in REACH-2) und nach der Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere Ätiologien). *Region 1: Kanada, USA, Brasilien* *Region 2: Europa (Belgien, Bulgarien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn), Australien, Neuseeland und Israel* *Region 3: Hong Kong, Japan, Philippinen, Südkorea, Taiwan, Thailand.*
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden mittels IVRS / IWRS im Verhältnis 1:1 zu Ramucirumab+BSC bzw. zu Placebo+BSC randomisiert. Jeder Patient erhielt eine eindeutige Identifizierungsnummer, die auf allen Fragebögen (eCRF) und auf der Korrespondenz bezüglich des Patienten anstelle seines Namens verwendet wurde. Es wurden Sicherheitsmaßnahmen getroffen, um den Code der Behandlungsgruppe und andere Variablen, die die Zuordnung der Patienten zu einem Behandlungsarm ermöglichen könnten, in der Datenbank zu verblinden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studienzentren registrierten die Patienten via IVRS / IWRS für die Studie. Das System teilte die Patienten zufällig Ramucirumab+BSC bzw. Placebo+BSC zu, im Einklang mit der unter Punkt 8b genannten Stratifizierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja verblindete Zuteilung mittels IVRS / IWRS und passendes Placebo.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Aussehen und äquivalentes Volumen von Ramucirumab bzw. von Placebo IV über 60 Minuten.

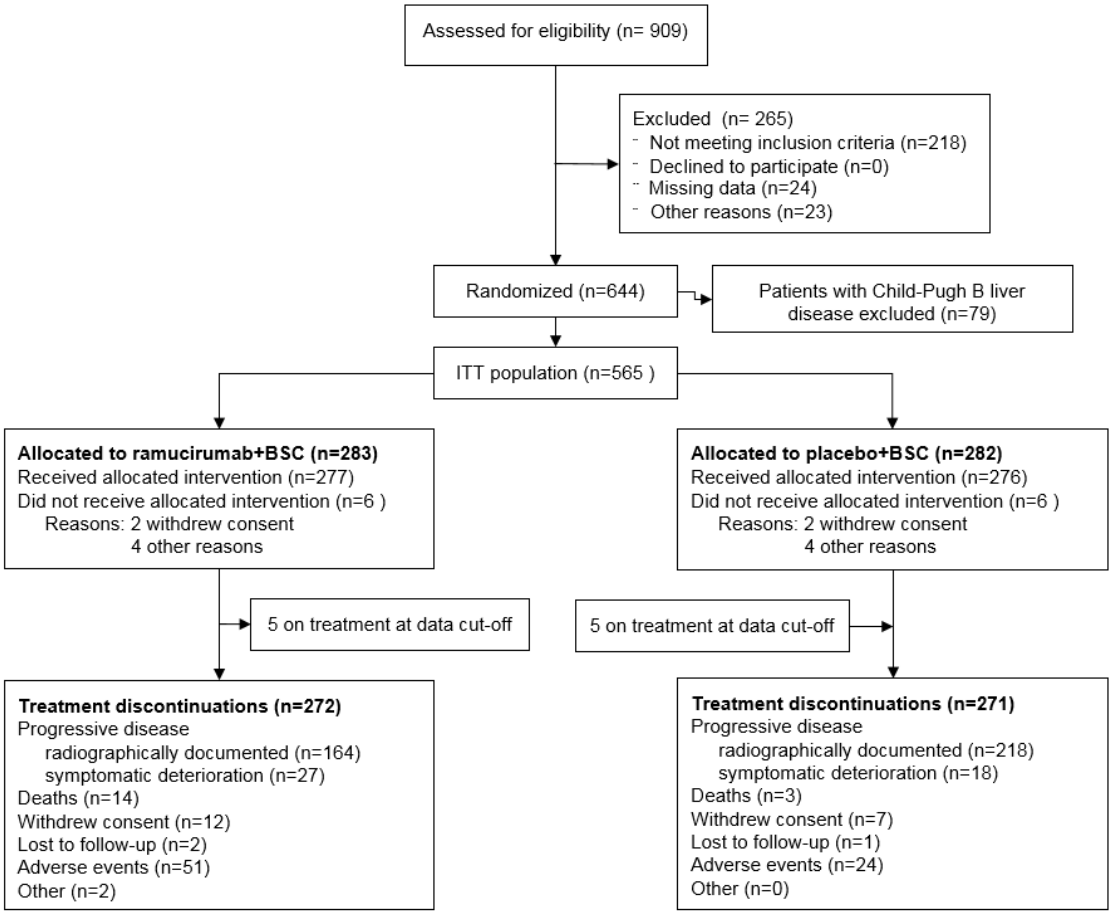
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeit** Die primären und sekundären Analysen wurden nach geographischer Region und Ätiologie der Krankheit stratifiziert. Es wurde eine Gatekeeping-Strategie verwendet, um den Gesamtfehler 1. Art für die Analyse des primären (OS) und ausgewählter sekundärer Endpunkte auf Grundlage der ITT-Population (zuerst PFS, dann ORR) bei 0,05 (zweiseitig) zu kontrollieren. Der primäre Endpunkt, OS, wurde unter Verwendung eines Log-Rank-Tests getestet, der durch Randomisierungsstrata stratifiziert war. Die OS-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 438 Ereignisse in der ITT-Population beobachtet worden waren; dabei wurde ein einseitiges nominales Signifikanzniveau von 0,0241 verwendet, um das geplante Signifikanzniveau von 0,025 zu erhalten. Das Signifikanzniveau von 0,0241 war eine Adjustierung, um der Analyse zur Wirksamkeit Rechnung zu tragen. Ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell wurde verwendet, um das HR und sein 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] zu schätzen. Die medianen 6-Monats- und 12-Monats-OS-Raten, zusammen mit dem 95%-KI für jeden Behandlungsarm, wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Für OS wurde auch ein „restricted mean“ berechnet, um den Unterschied des durchschnittlichen OS zwischen den Behandlungsarmen zu schätzen. PFS und TTP auf Grundlage der ITT-Population wurden unter Verwendung der gleichen Verfahren analysiert, wie für OS beschrieben. Die mediane, 3-Monats- und 6-Monats-PFS-Raten wurden berechnet, ebenso die 6-Monats-und 9-Monats-PFS-Raten. Zusätzliche Analysen von OS und PFS umfassten eine multivariate Cox-Regressionsanalyse, die für potentielle prognostische Faktoren adjustierte, und einen unstratifizierten Log-Rank-Test. ORR und DCR wurden unter Verwendung eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests analysiert, der für die Stratifikationsfaktoren adjustierte. Sensitivitätsanalysen für OS und PFS basierten auf der Per-Protokoll (PP)-Population, neben anderen präspezifizierten Subgruppen. Analysen zur Wirksamkeit wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt. Explorative Analysen zur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeit wurden auf Grundlage der CP-B Wirksamkeitspopulation durchgeführt; die Ergebnisse dieser Analysen sind im CSR enthalten. **Sicherheit** Analysen der Sicherheitsdaten waren deskriptiver Art. **PRO** Patientenberichtete Endpunkte (FHSI-8 und EQ-5D) wurden für die ITT-Population zusammenfassend beschrieben. Für FHSI-8 wurde der Anteil der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm mit einer Verschlechterung des Scores, einem stabilen Score bzw. einer Verbesserung des Scores zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten deskriptiv und graphisch zusammengefasst. Für EQ-5D wurden die Häufigkeit und der Prozentsatz des Ansprechens der Patienten, der Indexwert und der Wert auf der VAS für den jeweiligen Behandlungsarm und zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären (OS) bzw. sekundären (PFS) Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt, sofern genügend Ereignisse in den einzelnen Subgruppen vorlagen. Die folgenden potentiellen Subgruppen wurden im SAP definiert und beinhalteten die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren und andere nachfolgend beschriebene Faktoren: • Geschlecht (Männer vs. Frauen) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Ethnie (kaukasisch vs. asiatisch vs. alle anderen) • Geographische Region (Region 1: Brasilien, Kanada und die Vereinigten Staaten vs. Region 2: Europa, Israel, Australien und Neuseeland vs. Region 3: Hong Kong, Japan, Philippinen, Südkorea, Taiwan, Thailand) • Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere) nach IVRS / IWRS • Vorhandensein / Fehlen von extrahepatischen Metastasen • Vorhandensein / Fehlen einer makrovaskulären Invasion • BCLC Stadium (B vs. C)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• ECOG PS zu Baseline (0 vs. 1) • Dauer der vorausgegangenen Sorafenib-Behandlung (< 5 Monate vs. ≥ 5 Monate) • Vorausgegangene lokoregionäre Therapie vor Sorafenib • Grund für das Absetzen von Sorafenib (PD vs. Toxizität) (Hinweis: Wenn als Grund "anderes" angekreuzt war, wurden die Daten in PD oder Toxizität auf der Grundlage einer manuellen Überprüfung der Spezifikation kategorisiert). Zusätzlich sollten folgende Subgruppen untersucht werden: • Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) • Vorhandensein / Fehlen einer histologischen / zytologischen Bestätigung der Diagnose • Differenzierung des Tumors (gut / mäßig, schlecht / undifferenziert, unbekannt / fehlend) • Zeit von der letzten Behandlung mit Sorafenib bis zur Randomisierung (< 1 Monat vs. ≥ 1 Monat) • AFP zu Baseline (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml) • Patienten, die unter Version 3.0 des Studienprotokolls oder höher aufgenommen wurden vs. Patienten, die unter Version 1.0 oder Version 2.0 des Studienprotokolls aufgenommen wurden (um die Auswirkungen der überarbeiteten Anforderung eines Thorax-CT-Scans zu beurteilen) • Patienten im CP-A zu Baseline (erhoben per IVRS / IWRS), die vor Version 5.0 des Studienprotokolls in die Studie aufgenommen worden waren vs. nach Version 5.0 des Studienprotokolls in die Studie aufgenommene Patienten • Patienten nur mit vorausgegangener Behandlung mit Sorafenib im Vergleich zu vorausgegangener Behandlung mit anderen Wirkstoffe (Hinweis: Basierend auf einer vorausgegangenen systemischen Therapie für HCC) • Patienten mit Erstlinien-Behandlung vs. Patienten mit mehr als einer Linie vorausgegangener systemischer Therapie für HCC.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurden stratifizierte und nicht stratifizierte Cox-Regressionen berechnet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Ramucirumab+BSC; Placebo+BSC a) 283; 282 b) 277; 276 c) 283; 282.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-80)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Patienten in die Studie: 04.11.2010 Datenschnitt für die finale Analyse: 18.03.2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

Abkürzungen: β-HCG: Humanes Choriongonadotropin beta; µl: Mikroliter; µmol: Mikromol; AESI: Adverse Event of Special Interest; AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; ALT: Alaninaminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best Supportive Care; CP: Child Pugh; CSR: Clinical Study Report; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; d. h.: das heißt; dl: Deziliter; DCR: Disease Control Rate: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: Electronic Case Report Form; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Index-8; g: Gramm; G-CSFs: Granulocyte Colony-Stimulating Factors; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health Related Quality of Life; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; INR: International Normalized Ratio; ITT: Intention To Treat; IV: Intravenös; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Miligramm; ml: Milliliter; mm HG: Millimeter Quecksilbersäule; mmol: millimol; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI: National Cancer Institute; ng: Nanogramm; NSAR: Nicht-steroidales Antirheumatika; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PD: Progressive Disease; PFS: Progression Free Survival; PK: Pharmakokinetik; PP: Per Protocol; PS: Performance Status; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RPLS: Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome; SAP: Statistical Analysis Plan; TACE: Transarterielle Chemoembolisation; TTP: Time To Progression; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; VAS: Visual Analogue Scale; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; vs.: versus; z. B.: zum Beispiel.
Anmerkungen: a: Nach CONSORT 2010.



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der entsprechenden Kategorie.

Abbildung 4-80 (Anhang): Patientenfluss in der REACH Studie (ITT-Population)

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REACH-2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Studienziele** ***Primäres Studienziel*** Vergleich der Wirksamkeit von Ramucirumab+BSC mit Placebo+BSC im Hinblick auf OS (Zeit von der Randomisierung bis zum Tod) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HCC und AFP ≥ 400 ng/ml zu Baseline nach Intoleranz gegenüber oder Progress während einer vorausgegangenen Behandlung mit Sorafenib. ***Sekundäre Studienziele*** Die sekundären Ziele dieser Studie bestanden in der Evaluation folgender Parameter: • Progression Free Survival (PFS) • Time to Radiographic Progression (TTP) • Objective Response Rate (ORR) • Sicherheitsprofil von Ramucirumab • Pharmakokinetik (PK) von Ramucirumab • Immunogenität von Ramucirumab • Zeit bis zur Verschlechterung bezüglich FHSI-8 • Zeit bis zur Verschlechterung bezüglich ECOG PS • Andere patientenberichtete Endpunkte krankheitsspezifischer Symptome (FHSI-8) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels [EQ-5D-5L]). ***Explorative Studienziele*** Die exploratorischen Studienziele bestanden in der Erforschung von Biomarkern mit Relevanz für Ramucirumab, für die Angiogenese und für den Krankheitszustand, sowie darin, eine Korrelation zwischen diesen Biomarkern und dem klinischen Outcome herzustellen. **Fragestellung** Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab+BSC mit Placebo+BSC bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Intoleranz

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gegenüber oder Progress während einer vorausgegangenen Erstlinien-Behandlung mit Sorafenib. **Hypothese** Überlegenheit von Ramucirumab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC bezüglich OS in der ITT-Population.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelte sich um eine globale, randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie. Das Randomisierungsverhältnis von Ramucirumab zu Placebo betrug 2:1. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region, makrovaskulärer Invasion und ECOG PS.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment (a) vom 06.10.2015** **Amendment (b) vom 13. 05.2016** **Amendment (c) vom 24. 04.2017** Relevante Änderungen sind im Folgenden aufgeführt. **Amendment (a)** • Revisionen der Einschlusskriterien, um Patienten die Teilnahme an der Studie zu ermöglichen, wenn sie eine oder mehrere Läsionen aufwiesen, die zuvor mit lokoregionärer Therapie behandelt worden waren; die Läsion(en) musste(n) nach lokoregionärer Behandlung einen dokumentierten Progress aufweisen und messbar sein • Aufnahme eines Kriteriums für den Studienabbruch, wenn eine Patientin während der Behandlung schwanger wurde • Patientenregistrierung und Stratifizierung wurden geändert, um über das IWRS gesammelt zu werden **Amendment (b)** Aufnahme einer Interimanalyse zur eindeutigen Wirksamkeit; die Durchführung dieser Analyse war bei etwa 60% der geplanten OS-Ereignisse (191 Ereignisse) in der ITT-Population geplant. Das geplante nominelle Signifikanzniveau für die Analyse zur Wirksamkeit betrug 0,0044 (zweiseitig). Diese Interimsanalyse wurde nicht durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment (c) • Entfernung der Interimsanalyse zur Wirksamkeit, um eine Konsolidierung zu einer einzigen finalen OS-Analyse mit einer Power von 80% zu erreichen; dabei wurde ein HR für OS von 0,67 angenommen, die eine Reduktion der Studiengröße von 399 auf 279 Patienten zur Folge hatte (dadurch sinkt die Wahrscheinlichkeit eines statistisch signifikanten OS-Vorteils, der klinisch nicht relevant ist). o Obwohl mit der verringerten Studiengröße die Annahme bezüglich des HR = 0,7 auf 0,67 reduziert wurde, wurde das daraus resultierende Studiendesign als ausreichend gewertet, um einen Behandlungseffekt zu beobachten, der konsistent mit den Ergebnissen der Phase 3Studie REACH war. ▪ Für REACH wurde ein robuster und aussagekräftiger OS-Vorteil beobachtet bei Patienten (n = 250), die zu Baseline AFP ≥ 400 ng/ml aufwiesen (Todesfälle = 215; HR = 0,674; medianes OS für Ramucirumab 7,8 Monate im Vergleich zu Placebo 4,2 Monate; p = 0,0059). o Einbezug der TTD für FHSI-8 und ECOG PS in die Gatekeeping-Strategie, um die Kontrolle des Gesamtfehlers 1. Art auch für diese Endpunkte zu sichern.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die wesentlichen Einschlusskriterien waren die folgenden: • Der Patient hatte eine histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines HCC. Bei Fehlen eines histologischen Befunds war eine Diagnose von Leberzirrhose und HCC mittels klassischer bildgebender Verfahren akzeptabel. • Der Patient war im Child-Pugh Stadium A (CP-A) (Child-Pugh Score < 7) und im BCLC Stadium C. Patienten im BCLC Stadium B waren geeignet, sofern ihre Erkrankung nicht für eine lokoregionäre Therapie in Frage kam

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder nicht mehr auf eine lokoregionäre Therapie ansprach. • Der Patient hatte ≥ 1 messbare Läsion gemäß RECIST (Version 1.1), die zuvor nicht mit lokoregionärer Therapie behandelt worden war. Patienten mit (einer) Läsion(en), die zuvor mit lokoregionärer Therapie behandelt worden war(en), waren geeignet, sofern die Läsion(en) einen dokumentierten Progress aufwies(en) und messbar war(en). • Der Patient hatte zuvor für mindestens 14 Tage Sorafenib als einzige systemische Therapie für sein fortgeschrittenes HCC erhalten und hatte ≥ 14 Tage vor der Randomisierung die Behandlung mit Sorafenib abgesetzt. Der Patient erlitt unter der Behandlung mit Sorafenib oder nach Absetzen von Sorafenib einen radiologisch dokumentierten Progress oder setzte Sorafenib wegen Unverträglichkeit trotz angemessenem medizinischen Management und supportiver Behandlung ab. • Der Patient hatte zu Baseline einen AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml, der durch ein lokales Labor bestimmt worden war. • Der Patient hatte einen ECOG PS von 0 oder 1 und eine ausreichende Organfunktion. • Der Patient war mindestens 18 Jahre alt oder im Einklang mit lokalen Vorschriften in einem akzeptablen Alter; der Patient stimmte lokalen Anforderungen an Methoden und Dauer einer Kontrazeption zu.
		• Ausschlusskriterien • Die wesentlichen Ausschlusskriterien waren die folgenden: • Die Patienten hatten aktuell oder in der Anamnese ein fibrolamelläres HCC oder ein gemischtes hepatozelluläres Cholangiokarzinom. • Die Patienten hatten aktuell oder in der Anamnese eine Malignität. Patienten mit in situ Karzinom jeglicher Herkunft und Patienten mit früheren Malignitäten, die in Remission waren und bei denen die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs sehr niedrig war, waren für die Studie geeignet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit dokumentierten Hirnmetastasen, leptomeningealer Erkrankung oder unkontrollierter Rückenmarkskompression. • Patienten mit hepatischer Enzephalopathie in der Anamnese oder mit klinisch bedeutsamem Aszites. Patienten, deren Aszites durch eine dauerhafte medizinische Behandlung (für ≥ 3 Monate) kontrolliert wurde, waren geeignet, wenn sie bei der klinischen Untersuchung keinen Aszites aufwiesen, der eine weitere Intervention erforderte. • Patienten mit einem bestätigten hepatorenalen Syndrom im Zeitraum von 6 Monaten vor der Randomisierung. • Die Patienten hatten eine Lebertransplantat. • Patienten, die zur Behandlung ihres HCC eine systemische Therapie mit VEGF-Inhibitoren oder VEGF-Rezeptor-Inhibitoren (außer Sorafenib) erhielten. • Patienten, die nach der Behandlung mit Sorafenib oder innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung eine hepatische lokoregionäre Therapie (einschließlich Bestrahlung, Operation, hepatische arterielle Embolisation, Chemoembolisation, Radiofrequenzablation, Kryoablation, perkutane Ethanolinjektion) erhalten hatten. • Patienten mit gastrointestinaler Perforation und / oder Fisteln in der Anamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor der Randomisierung, oder Patienten mit Darmverschluss, entzündlicher Enteropathie oder ausgedehnter Darmresektion oder Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder chronischem Durchfall in der Anamnese. • Patienten mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz (New York Heart Association II – IV) oder symptomatischen oder schlecht kontrollierten Herzrhythmusstörungen. • Patienten, die sich im Zeitraum von 28 Tagen vor der Randomisierung einer größeren Operation unterzogen hatten oder die im Zeitraum von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation einen zentralen Venenzugang gelegt bekommen hatten, waren von der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ausgeschlossen, außer das Verfahren war minimal invasiv und der Prüfarzt erwartete keine signifikanten Blutungen. • Patienten, die im Zeitraum von 6 Monaten vor der Randomisierung jegliches arterielle thrombotische Ereignis (ATE) erlitten hatten, einschließlich Myokardinfarkt, instabile Angina, ein zerebrovaskuläres Ereignis oder eine transitorische ischämische Attacke. • Patienten, die vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine kontinuierliche Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika oder anderen Thrombozyten-Aggregationshemmern erhielten. Aspirin in Dosen bis zu 100 mg/Tag war zulässig. • Patienten, die vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation trotz antihypertensiver Intervention unkontrollierte Hypertonie aufwiesen. • Patienten, die in den 3 Monaten vor der Randomisierung jegliche Blutungsepisode erlebt hatten, die als lebensbedrohlich eingestuft worden war, oder die jegliche Blutung des Grads 3 - 4 im Gastrointestinaltrakt oder aus Ösophagusvarizen erlebt hatten, die eine Transfusion, eine endoskopische oder eine operative Intervention erforderte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in 92 Zentren in 20 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor, Eli Lilly and Company (Lilly). Die Studie wurde in folgenden Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea (Republik), Österreich, Polen, Schweiz, Spanien, Taiwan, Tschechien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	An Tag 1 jedes Zyklus von 2 Wochen erhielt jeder Patient eine der folgenden Interventionen (basierend auf der Behandlungsgruppe, zu der er randomisiert worden war): • Ramucirumab (8 mg/kg IV) über ungefähr 60 Minuten oder • das äquivalente Volumen Placebo (IV) über ungefähr 60 Minuten, jeweils + BSC.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die initiale Dosis von Ramucirumab bzw. Placebo hing vom Körpergewicht (in kg) des Patienten zu Baseline ab. Eine Neuberechnung dieser Dosis war erforderlich, wenn die Änderung des Körpergewichts mehr als 10% des Körpergewichts bei der vorausgegangenen Dosisberechnung betrug; eine Varianz der verabreichten Dosis von der berechneten Dosis in Höhe von ± 5% war zur Vereinfachung der Verabreichung der Medikation erlaubt. Ramucirumab bzw. Placebo wurden alle 2 Wochen verabreicht bis zum Krankheitsprogress, bis zur Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, bis zur Noncompliance oder dem Entzug der Einwilligung durch den Patienten, oder bis andere Kriterien des Behandlungsabbruchs erfüllt waren.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Zielkriterien** ***Primärer Endpunkt:*** • OS (Zeit von der Randomisierung bis zum Tod). Primäres Ziel dieser Studie war es, den Effekt von Ramucirumab+BSC bzw. von Placebo+BSC auf OS von Patienten mit fortgeschrittenem HCC und AFP ≥ 400 ng/ml zu Baseline nach Intoleranz gegenüber oder Progress während einer vorausgegangenen Therapie mit Sorafenib zu evaluieren. ***Sekundäre Endpunkte:*** • Progression Free Survival (PFS) • Time to Radiographic Prrogression (TTP) • Objective Response Rate (ORR) • Sicherheitsprofil von Ramucirumab • Pharmakokinetik (PK) von Ramucirumab • Immunogenität von Ramucirumab • Zeit bis zur Verschlechterung bezüglich FHSI-8 • Zeit bis zur Verschlechterung bezüglich ECOG PS • Patientenberichtete Endpunkte krankheitsspezifischer Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Endpunkte: Die exploratorischen Studienziele bestanden in der Erforschung von Biomarkern mit Relevanz für Ramucirumab, für die Angiogenese und für den Krankheitszustand, sowie darin, eine Korrelation zwischen diesen Biomarkern und dem klinischen Outcome herzustellen. **Erhebungszeitpunkte** ***Wirksamkeit*** Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren (CT Scan oder MRT) sollten während der ersten 6 Monate alle 6 Wochen (± 3 Tage) nach der ersten Dosis durchgeführt werden und danach alle 9 Wochen (± 3 Tage). ***Sicherheit*** Sicherheitsdaten wurden laufend erhoben. ***Immunogenität*** Blutproben für Analysen bezüglich der Immunogenität von Ramucirumab sollten vor der Infusion in Zyklus 1, Zyklus 4 und Zyklus 7 und zur 30 Tage Follow-up-Untersuchung gesammelt werden. ***Pharmakodynamik*** Blutproben für die pharmakokinetischen Analysen sollten vor der Infusion von Verum bzw. Placebo und eine Stunde nach dem Ende der Infusion zu den Zyklen 1, 2, 4, 7 und 10 gesammelt werden. **Erhebungszeitpunkte** siehe Anhang 4-G.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Da AFP zu Baseline einer der wichtigsten prognostischen Faktoren ist und da nach Datenbankschluss bezüglich des medianen AFP zu Baseline Imbalancen zwischen den beiden Behandlungsarmen auftraten, wurden die folgenden zusätzlichen Analysen durchgeführt, die eine Adjustierung für AFP zu Baseline (als kontinuierliche Variable mit einer $\log_{10}$-Transformationen) ermöglichten. • OS-Analysen, die mittels Cox-Modellen (stratifiziert und unstratifiziert) bezüglich AFP zu Baseline adjustieren und AFP-adjustierte Überlebenszeitanalysen. • Für die schrittweise Analyse, die für Kovariablen adjustiert war, wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt, um AFP zu Baseline in den Pool der selektierbaren Kovariablen einzuschließen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl basierte auf den folgenden Annahmen: • HR (Ramucirumab+BSC / Placebo+BSC) von 0,67, mit einem medianen OS im Placebo+BSC-Arm von 4,5 Monaten und im Ramucirumab+BSC-Arm von 6,7 Monaten • Randomisierungsverhältnis 2:1 (Ramucirumab+BSC : Placebo+BSC) • Fehler 1. Art einseitig 0,025 bzw. zweiseitig 0,05 • Fehler 2. Art 20%. Es war geplant, dass etwa 279 Patienten randomisiert werden sollten (entsprechend einer Zensierungsrate von 20% einschließlich Dropouts), wobei circa 186 Patienten auf den Ramucirumab-BSC-Arm und 93 Patienten auf den Placebo+BSC-Arm randomisiert werden sollten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein IDMC wurde konstituiert, um die Durchführung der Studie zu überwachen. Für die Studie wurde keine Interimanalyse zur Wirksamkeit durchgeführt. Die ersten zwei Interimanalysen zur Sicherheit wurden durchgeführt, nachdem etwa 50 und 150 Patienten 3 Zyklen der Studienbehandlung erhalten hatten, verstorben waren oder die Behandlung abgebrochen hatten. Danach wurden Überprüfungen der Sicherheit zweimal jährlich oder auf Anfrage des IDMC durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zufallssequenz wurde durch einen Computer generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgte nach geographischer Region (Region 1 vs. Region 2 vs. Region 3, keine Übereinstimmung mit den Regionen in REACH), ECOG PS (0 vs. 1) und makrovaskulärer Invasion (ja vs. nein). *Region 1: Australien, Brasilien, Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Polen, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich), Israel, Kanada, USA*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Region 2: China, Hong Kong, Korea, Taiwan *Region 3: Japan.*
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Bei der Registrierung der Patienten über das IWRS wurde jedem Patienten eine eindeutige Identifizierungsnummer zugeteilt, und er wurde zu Ramucirumab+BSC bzw. zu Placebo+BSC randomisiert. Patienten, Prüfärzte und alle anderen an der Durchführung der Studie beteiligten Personen waren für die Dauer der Behandlung bezüglich der Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studienzentren registrierten die Patienten via IWRS für die Studie. Das System teilte die Patienten zufällig Ramucirumab+BSC bzw. Placebo+BSC zu, im Einklang mit der unter Punkt 8b genannten Stratifizierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja verblindete Zuteilung mittels IWRS und passendes Placebo.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Aussehen und äquivalentes Volumen von Ramucirumab bzw. von Placebo; darüber hinaus gab es keine antizipierten bzw. bekannten Toxizitäten von Ramucirumab, die die Prüfärzte bezüglich der Zuordnung der Patienten zu einem Behandlungsarm entblinden konnten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeit** Die OS-Analyse basierte auf einem stratifizierten Log-Rank-Test, der nach Randomisierungsstrata (geographische Region, makrovaskuläre Invasion, ECOG PS) stratifiziert war; die Randomisierungsstrata wurden über das IWRS erhoben. Zusätzlich wurden die OS-Kurven für den jeweiligen Behandlungsarm unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt, zusammen mit einer Zusammenfassung der dazugehörigen statistischen Parameter. Die HR mit ihren zweiseitigen 95%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurde eine Gatekeeping-Strategie für ausgewählte sekundäre Endpunkte verwendet, um den Gesamtfehler 1. Art zu kontrollieren und um inferenzstatistische Aussagen zu ermöglichen. Jede Hypothese wurde nur dann inferenzstatistisch getestet, wenn die vorangehenden Hypothesen verworfen worden waren. Die Reihenfolge der sequentiellen Tests in der ITT-Population im Anschluss an die OS-Analyse war wie folgt: (1) PFS; (2) (TTD) für FHSI-8; und (3) TTD für ECOG PS. Sekundäre Endpunkte wurden auf dem gleichen Signifikanzniveau analysiert wie OS. PFS wurde unter Verwendung eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert, der durch nach den gleichen Stratifikationsfaktoren stratifiziert war, die auch bei der Analyse des primären Endpunkts OS verwendet wurden. Das HR wurde mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Zusätzlich wurde eine PFS-Analyse mit einem unstratifizierten Log-Rank-Test durchgeführt. Die mediane sowie die 3- und die 6-Monats-PFS-Rate mit den entsprechenden 95%-KI und Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das ORR wurde berechnet als die Anzahl der Patienten, die ein bestes Gesamtansprechen („best overall response“) des Kompletten Ansprechens (CR) oder des Partiellen Ansprechens (PR) erzielten, dividiert durch die Gesamtzahl der Patienten, die auf die entsprechende Behandlung randomisiert wurden. Die Krankheitsheits-kontrollrate wurde berechnet als die Anzahl der Patienten, die ein bestes Ansprechen des CR, PR oder der stabilen Erkrankung (SD) erzielten, dividiert durch die Gesamtzahl der Patienten, die auf die entsprechende Behandlung randomisiert wurden. ORR und DCR des jeweiligen Behandlungsarms wurden mittels eines exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verglichen, der für die Stratifikationsfaktoren adjustierte, wie sie durch das IWRS erhoben wurden. Die Häufigkeiten für das beste Gesamtansprechen wurden für den jeweiligen Behandlungsarm dargestellt, ebenso wie ORR und DCR im jeweiligen Behandlungsarm zusammen mit den entsprechenden 95%-KI.

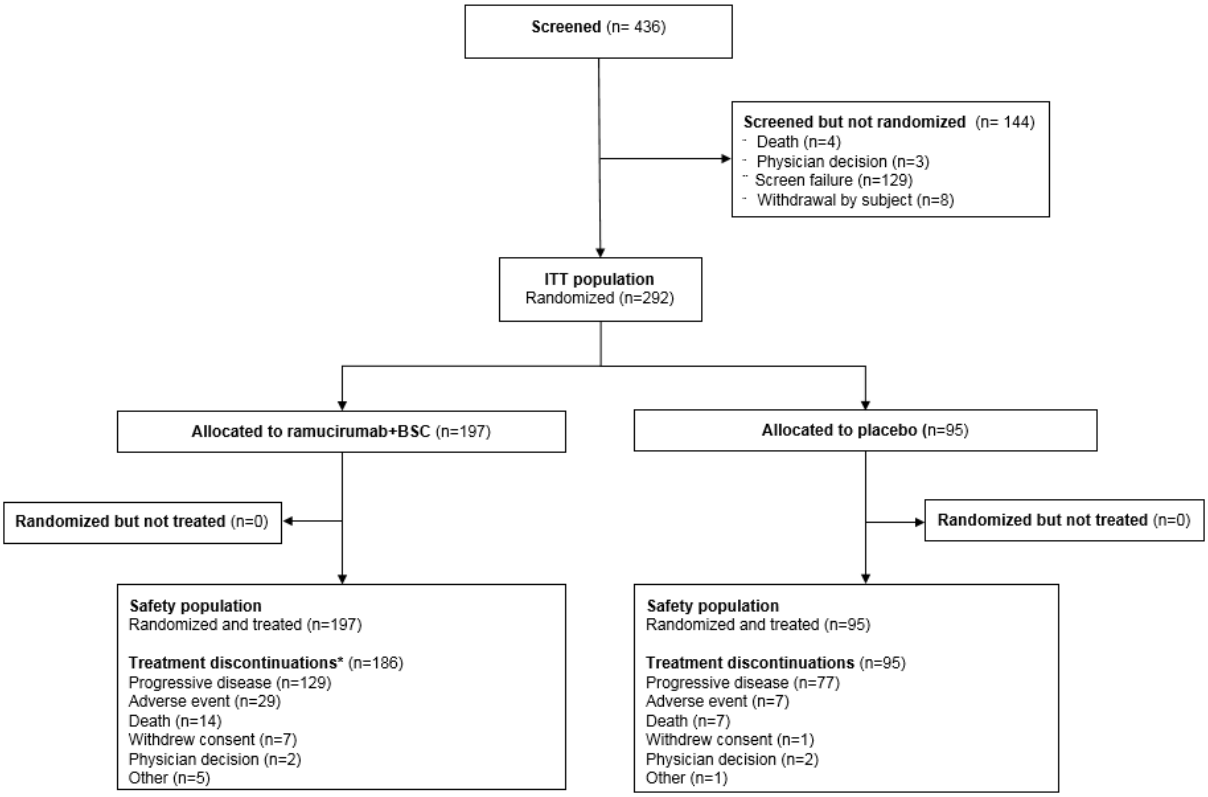
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheit Analysen der Sicherheitsdaten waren deskriptiver Art. **PRO** Patientenberichtete Endpunkte (FHSI-8, (ECOG PS) und EQ-5D-5L) wurden für die ITT-Population zusammenfassend beschrieben. TTD von FHSI-8 (Abnahme um ≥ 3 Punkte (Gesamtscore) bzw. ≥ 1 Punkt (Scores der Subskalen)) für den jeweiligen Behandlungsarm wurde mit stratifizierten und unstratifizierten Log-Rank-Tests ermittelt. Kaplan-Meier-Kurven für den jeweiligen Behandlungsarm wurden dargestellt. Die HR mit ihren 95%-KI wurden anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt; Kovariablen schlossen die zugeteilte Behandlung und den Score zu Baseline ein.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären (OS) bzw. den sekundären (PFS) Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt: • Geschlecht (Männer vs. Frauen) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Ethnie (kaukasisch vs. asiatisch vs. alle anderen) • Geographische Region (Region 1 (Australien, Brasilien, Europa) vs. Region 2 (China, Hong Kong, Korea, Taiwan) vs. Region 3 (Japan)) • Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B vs. Hepatitis C vs. andere) • Vorhandensein / Fehlen von extrahepatischen Metastasen • Vorhandensein / Fehlen einer makrovaskulären Invasion • BCLC Stadium (B vs. C) • ECOG PS zu Baseline (0 vs. 1) • Grund für das Absetzen von Sorafenib (PD vs. Toxizität) • Vorausgegangene lokoregionäre Therapie vor Sorafenib.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	Ramucirumab+BSC; Placebo+BSC a) 197; 95

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) 197; 95 c) 197; 95
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-81)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Patienten in die Studie: 26.07.2015 Datenschnitt für die finale Analyse: 15.03.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; ATE: Arterielle thromboembolische Ereignisse; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best Supportive Care; bzw. beziehungsweise; CP: Child Pugh; CR: Complete Response; CT: Computertomographie; DCR: Disease Control Rate; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Index-8; HCC: Hepatozelluläres Carcinoma; HR: Hazard Ratio; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; ITT: Intention To Treat; IV: Intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MRT: Magnetresonanztomographie; ng: Nanogramm; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PD: Progressive Disease; PFS: Progression Free Survival; PK: Pharmakokinetik; PR: Partial Response; PS: Performance Status; SD: Stable Disease; TTD: Time To Deterioration; TTP: Time To Progression; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; z. B.: zum Beispiel.

Anmerkungen: a: Nach CONSORT 2010.

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



Abkürzungen: BSC: best Supportive Care: N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der entsprechenden Kategorie.

Anmerkung: *11 Patienten im Ramucirumab+BSC-Arm erhielten zum Data Cut-off Datum weiterhin ihre Behandlung

Abbildung 4-81 (Anhang): Patientenfluss in der REACH-2 Studie (ITT-Population)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REACH

Studie: _REACH

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
ImClone LLC (a wholly-owned subsidiary of Eli Lilly and Company, Inc.). I4T-IE-JVBF (CP12-0919; REACH) Clinical Study Report. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. Oktober 2014.	REACH CSR, 2014 (38)
ImClone LLC (a wholly-owned subsidiary of Eli Lilly and Company). Statistical Analysis Plan. IMCL CP12-0919; I4T-IE-JVBF; REACH. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) versus Placebo and BSC as Second-line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-line Therapy With Sorafenib. August 2013.	REACH SAP (Version 4.0), 2013 (45)
Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T, Kubackova K, Trojan J, Sastre J, Chau I, Chang SC, Abada PB, Yang L, Schwartz JD, Kudo M; REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):859-70.	Zhu et al. (2015) (8)
Abkürzung: BSC: Best Supportive Care; Clinical Study Report; SAP: Statistical Analysis Plan.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierungssequenz wurde durch einen Computer generiert.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt durch eine zentrale unabhängige Einheit per IVRS oder IWRS.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt durch eine zentrale unabhängige Einheit (IVRS / IWRS), d. h., die Patienten waren bezüglich der Behandlung verblindet. Außerdem wurde ein zur Intervention passendes Placebo (identisches Aussehen und äquivalentes Volumen) verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt durch eine zentrale unabhängige Einheit (IVRS / IWRS), d. h., die behandelnden Personen waren bezüglich der Behandlung verblindet. Außerdem wurde ein zur Intervention passendes Placebo (identisches Aussehen und äquivalentes Volumen) verwendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es sind keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, ersichtlich.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: OS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie. Das Ereignis Tod wäre nicht von der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflussbar gewesen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PFS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen (erhoben als ORR bzw. als DCR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik (erhoben mittels EQ-5D; Zeit bis zur Verschlechterung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzials für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft

Endpunkte zur Sicherheit: Jegliches UE (jeglicher Grad); jegliches SUE;UE CTCAE-Grad ≥ 3; jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte; UE, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REACH-2

Studie: REACH-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Eli Lilly and Company. JVDE (REACH-2) Clinical Study Report. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. Juni 2018.	REACH-2 CSR, 2018 (39)
Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan. I4T-MC-JVDE: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. Januar 2016.	REACH-2 SAP (Version 2.0), 2017 (46)
Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncology. 2019 Feb;20(2):282-296.	Zhu et al. (2019) (7)
Abkürzung: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CSR: Clinical Study Report; SAP: Statistical Analysis Plan.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt durch eine zentrale unabhängige Einheit per IWRS.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt durch eine zentrale unabhängige Einheit (IWRS), d. h., die Patienten waren bezüglich der Behandlung verblindet. Außerdem wurde ein zur Intervention passendes Placebo (identisches Aussehen und äquivalentes Volumen) verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt durch eine zentrale unabhängige Einheit (IWRS), d. h., die behandelnden Personen waren bezüglich der Behandlung verblindet. Außerdem wurde ein zur Intervention passendes Placebo (identisches Aussehen und äquivalentes Volumen) verwendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Weder der Abgleich des CSR (REACH-2 CSR) mit dem SAP (REACH-2 SAP (Version 2.0) noch der Vergleich des CSR mit der Publikation von Zhu et al. (2019) ergab Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es sind keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, ersichtlich.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: OS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie. Das Ereignis Tod wäre nicht von der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflussbar gewesen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PFS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen (erhoben als ORR bzw. als DCR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik (erhoben mittels EQ-5D; Zeit bis zur Verschlechterung)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkte zur Sicherheit: Jegliches UE (jeglicher Grad); jegliches SUE; UE CTCAE-Grad ≥ 3; jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte; UE, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von Unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen Unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Diagramme der Erhebungszeitpunkte für die REACH-Studien

Anhang 4-G1: Diagramm der der Erhebungszeitpunkte für RCT REACH

Tabelle 4-105 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für die Studie REACH

Study Procedures	Pretreatment (prior to randomization)		Within 7 Days Prior to Treatment	Treatment Period		End of Therapy (+0-7 d)	30-Day Safety Follow-up[a]	End of Study[b]	Survival Follow-up (every 2 mo±7 d)
	Within 21 Days	Within 14 Days		Every Cycle (every 2 wk)	Every 3 Cycles (every 6 wk)				
Pretreatment/Clinical Evaluations									
Informed Consent	X[c]		Randomization						
Medical History		X[d]							
Electrocardiogram[e]	X					X			
MUGA Scan or Echocardiogram[e]	X					X			
ECOG Performance Status		X		X		X	X		
Concomitant Medication Assessment[f]		X		X		X	X		
Physical Examination[g]		X		X		X	X		
Vital Signs[h]		X		X		X	X		
Toxicity/AE Assessment		X[d]		X		X[i]	X[i]	X[i]	X[i]
Laboratory Evaluations									
Hematology Profile[j]		X	Randomization	X		X	X		
Coagulation Profile		X			X[k]	X[k]	X[k]		
Chemistry Profile		X		X		X	X		
Urinalysis[l]		X			X	X	X		
β-HCG Pregnancy Test[m]		X			X	X	X		
Hepatitis B and C Serology Panels	X[n]								

Fortsetzung der Anhang 4-G1: Diagramm der der Erhebungszeitpunkte für RCT REACH

Tabelle 4-105

Study Procedures	Pretreatment (prior to randomization)		Within 7 Days Prior to Treatment	Treatment Period		End of Therapy (+0-7 d)	30-Day Safety Follow-up[a]	End of Study[b]	Survival Follow-up (every 2 mo±7 d)
	Within 21 Days	Within 14 Days		Every Cycle (every 2 wk)	Every 3 Cycles (every 6 wk)				
Laboratory Evaluations (continued)									
Serum AFP		X	Randomization		X	X			
Immunogenicity Assessment Anti-Ramucirumab Antibodies		See Table 4		See Table 4			See Table 4		
Pharmacokinetic Assessment		See Table 4		See Table 4			See Table 4		
Pharmacodynamic Assessment		See Table 4		See Table 4			See Table 4		
Efficacy Assessments/Treatment Administration									
Survival Data			Randomization						X[o]
Imaging/Tumor Assessment	X[p]				X[q]	[r]		X[s]	
PRO Measures[t]		X			X[u]	X[v]			
Administer Study Therapy				X					

[a] To be performed a minimum of 30 days and a maximum of 45 days after last dose of study therapy.

[b] The End-of-Study visit should occur within 7 days after the documentation of PD. For patients who discontinue treatment due to documented PD, or who discontinue treatment for other reasons but experience documented PD within 30 days after last dose of study therapy, the End-of-Study visit may be concurrent with the 30-Day Safety Follow-up visit.

[c] Written informed consent must be obtained prior to any study-related procedures or evaluations and prior to receiving treatment.

[d] Any preexisting toxicity should be documented and recorded as part of the pretreatment medical history, within 30 days prior to randomization.

[e] Must be done within 28 days prior to randomization. ECG and MUGA scan/echocardiogram will be performed at baseline and at the End-of-Therapy visit; additional evaluations are not required but should be performed in the setting of cardiac symptoms, at the discretion of the investigator.

[f] Concomitant medications will be recorded, including any taken within 30 days prior to randomization and those taken during the 30 days after last dose of study medication.

[g] The physical examination includes evaluation by body system and height (at baseline only) and weight measurements.

[h] Includes blood pressure, pulse rate, respiration rate, and temperature. Vital signs will be completed immediately before and at the completion of each ramucirumab DP or placebo infusion, then again at 1 hour after the ramucirumab DP or placebo infusion.

[i] All AEs must be collected until 30 days after last dose of study medication. In addition, AEs that are serious or considered related to study treatment or that caused

discontinuation of treatment should be followed until the event has resolved, stabilized, returned to baseline, been deemed irreversible, or otherwise been explained. Frequency of follow-up evaluation is at the discretion of the investigator.

j In situations where hemoglobin is less than 9 g/dL (5.58 mmol/L) and there are signs or symptoms of bleeding, a hematology profile should be performed weekly until hemoglobin is ≥ 9 g/dL (5.58 mmol/L) and any bleeding-related signs or symptoms have resolved or been adequately investigated.

k Perform as clinically indicated.

l If dipstick or routine urinalysis indicates proteinuria ≥ 2+, a 24-hour urine collection must be obtained.

m A serum β-HCG test must be done within 7 days prior to randomization in WOCBP. For these same women, a serum or urine pregnancy test will also be done within 2 days prior to treatment every 6 weeks (ie, every 3 cycles) or per institutional guidelines, whichever is shorter.

n Within 60 days prior to randomization; includes hepatitis BsAg, BcAb, BsAb, BeAg, and CAb.

o Follow-up for the collection of survival data should be attempted every 2 months ± 7 days for as long as the patient is alive.

p Imaging studies and tumor assessments will be performed and documented within 21 days prior to randomization and includes a CT scan of the chest and a contrast-enhanced CT scan or MRI of the abdomen.

q Imaging studies and tumor assessments should be performed as scheduled every 6 weeks (± 3 days) following the first dose of study therapy for the first 6 months and every 9 weeks (± 3 days) thereafter, until radiographically documented progression of disease, even if therapy is delayed.

r For patients who stop treatment for reasons other than PD, imaging studies with tumor measurements/disease response assessments will continue to be performed every 6 weeks after first dose for the first 6 months and every 9 weeks thereafter, until documentation of disease progression.

s For patients removed from the study due to symptomatic deterioration characterized as PD in the absence of radiographic documentation of PD.

t PRO measures include the FHSI-8 and the EQ-5D. The instruments should be completed at the beginning of each specified visit, before any extensive contact and consultation with the clinician/study investigator; such encounters may thereafter bias patient responses. The instruments will be administered together and in sequence order, with the FHSI-8 presented first followed by presentation of the EQ-5D.

u Prior to infusion of Cycle 4 (approximately 6 weeks following the first infusion of study therapy) and every 12 weeks thereafter (every 6 cycles [Cycles 10, 16, 22, etc]) until the end of study therapy, for patients receiving ongoing study therapy at these treatment cycles.

v For patients discontinuing study therapy (because of radiographic progression, AE, or other reason).

Fortsetzung der Anhang 4-G1: Diagramm der der Erhebungszeitpunkte für RCT REACH

Tabelle 4-105

Study Procedures[a]	Prior to Treatment in Extension Period	Extension Period: Every Cycle (every 2 wk)	30-Day Safety Follow-up[b]
Informed Consent	X[c]		
Toxicity/AE Assessment		X	X[d]
Administer Study Therapy		X	
Immunogenicity and PK Assessment			X[e]

[a] During the extension period, it is recommended that routine monitoring, including an assessment schedule similar to that outlined in this protocol with radiographic evaluation of disease at least every 3 months, be continued as necessary to confirm patient eligibility to continue in the trial.

[b] To be performed a minimum of 30 days and a maximum of 45 days after last dose of study therapy.

[c] A second, separate informed consent document must be completed before a patient enters the extension period of the study.

[d] AE assessment (including SAEs), until at least 30 days after last dose of study therapy or until all AEs that are serious or considered related to study treatment or that caused discontinuation of treatment have been followed until the event has resolved, stabilized, returned to baseline, been deemed irreversible, or otherwise been explained, whichever is the latest. Frequency of follow-up evaluation is at the discretion of the investigator.

[e] In the event of an infusion-related reaction, a blood sample will be collected for immunogenicity and PK analysis as close to the onset of the reaction as possible, at the resolution of the event, and 30 days following the event. To be done per the PK and immunogenicity sampling for the 30-Day Safety Follow-up visit of the main study.

Anhang 4-G2: Diagramm der der Erhebungszeitpunkte für RCT REACH-2

Tabelle 4-106 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für die Studie REACH-2

Study Procedure	Protocol Reference	Prior to Randomization			Treatment Period (Begins ≤7 days after randomization)			Postdiscontinuation Follow-Up[a]		
								Short-Term[b]		Long-Term
		≤21 days	≤14 days	≤7 days	Every Cycle (q2w)	Every 3rd Cycle[z]	Every 6 weeks (q6w)	Day 1-7	Day 30	
Visit		0			1 to 99			801		802-8XX
Pretreatment/Clinical Evaluations										
Informed consent	Sec 10	X[c]								
Inclusion/exclusion criteria	Sec 7	X								
Medical history and demographics[d]	Sec 10.3.1	X								
ECG[e]	Sec 10.3.2.1	X							X	
MUGA scan or echocardiogram[e]	Sec 10.3.2.2	X							X	
ECOG performance status	Att 5		X		X[f]			X[y]	X	
Concomitant medication/therapy[g]	Sec 9.6		X		X			X[y]	X	
Physical examination[h]			X[i]		X				X	
Vital signs[j]			X		X				X	
AE collection; CTCAE grading	Sec 10.3.1	X	X	X	X			X[y]	X	X[k]
Laboratory Evaluations[l]										
Hematology profile[m]	Att 3		X		X				X	
Coagulation profile[n]	Att 3		X		X				X	
AFP[o]	Sec 10.4.1 and Att 3		X			X		X[y]		
Chemistry profile[p]	Att 3		X		X				X	
Urinalysis[q]	Att 3		X		X				X	
Pregnancy test[r]	Att 3			X		X				
Hepatitis B and C panels[s]	Att 3	X								
Thyroid Function	Att 3	X							X	
Immunogenicity	Att 8									
Pharmacokinetics	Att 8									
Exploratory biomarker research	Att 8									

Fortsetzung der Tabelle 4-104 (Anhang)

Study Procedure	Protocol Reference	Prior to Randomization			Treatment Period (Begins ≤7 days after randomization)			Postdiscontinuation Follow-Up[a]		
								Short-Term[b]		Long-Term
		≤21 days	≤14 days	≤7 days	Every Cycle (q2w)	Every 3rd Cycle[z]	Every 6 weeks	Day 1-7	Day 30	
			0		1-99			801		802-8XX
Efficacy Assessments										
Survival data and PDT	Sec 10.1.2							X[t,y]	X[t]	X[t]
Imaging/tumor assessment[i,u]	Sec 10.1	X					X[u]		X[v]	X[v]
PRO measures[w]	Sec 10.2		X				X[w]	X[y]		
Administer Study Treatment	Sec 9				X[x]					

Abbreviations: AE = adverse event; AFP = alpha-fetoprotein; Att = Attachment; CT = computed tomography; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-5L = EuroQol 5-dimension 5-Level; FHSI-8 = Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Hepatobiliary Symptom Index-8; ICF = informed consent form; IRB = institutional review board; MRI = magnetic resonance imaging; MUGA = multiple-gated acquisition; PDT = postdiscontinuation anticancer therapy; PK = pharmacokinetics; PRO = patient-reported outcome; q2w = every 2 weeks (14 days); q6w = every 6 weeks (42 days); SAEs = serious adverse events; Sec = Section.

Anhang 4-H: Folgetherapien (Post-Discontinuation Therapies)

Anhang 4-H1: Folgetherapien aus RCT REACH (AFP_{high})

Tabelle 4-107 (Anhang): Zusammenfassung der Folgetherapien aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

	Ramucirumab+BSC **N = 115** **n (%)**	**Placebo+BSC** **N = 131** **n (%)**	**Gesamt** **N = 250** **n (%)**
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)			
Chirurgischer Eingriff	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Radiotherapie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Systemische Therapie			
Insgesamt	43 (36,1)	32 (24,4)	75 (30,0)
Chemotherapie	27 (22,7)	21 (16,0)	48 (19,2)
Capecitabin	4 (3,4)	2 (1,5)	6 (2,4)
Cisplatin	8 (6,7)	8 (6,1)	16 (6,4)
Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Doxorubicin	4 (3,4)	7 (5,3)	11 (4,4)
Epirubicin	3 (2,5)	1 (0,8)	4 (1,6)
Etoposid	1 (0,8)	2 (1,5)	3 (1,2)
Fluorouracil	11 (9,2)	7 (5,3)	18 (7,2)
Gemcitabin	3 (2,5)	4 (3,1)	7 (2,8)
Gimeracil / Oteracil Kalium / Tegafur	2 (1,7)	4 (3,1)	6 (2,4)
Mitomycin	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Oxaliplatin	10 (8,4)	3 (2,3)	13 (5,2)
Tegafururacil	2 (1,7)	1 (0,8)	3 (1,2)
Uftoral	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Immunmodulation	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Prüfarzneimittel	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Nicht kodiert	7 (5,9)	4 (3,1)	11 (4,4)
Alle anderen Therapeutika	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Antineoplastische Agentien	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Cisplatin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Doxorubicin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Therapeutische Radiopharmaka	5 (4,2)	1 (0,8)	6 (2,4)
Yttrium (Isotop ^{90}Y)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)

	Ramucirumab+BSC **N = 115** **n (%)**	**Placebo+BSC** **N = 131** **n (%)**	**Gesamt** **N = 250** **n (%)**
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)			
Andere	5 (4,2)	4 (3,1)	9 (3,6)
Prüfarzneimittel	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Thalidomid	4 (3,4)	4 (3,1)	8 (3,2)
Randomisierte klinische Studie	4 (3,4)	0 (0,0)	4 (1,6)
Prüfarzneimittel	4 (3,4)	0 (0,0)	4 (1,6)
Zielgerichteter Antikörper	2 (1,7)	1 (0,8)	3 (1,2)
Bevacizumab	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Prüfarzneimittel	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoff	9 (7,6)	6 (4,6)	15 (6,0)
Axitinib	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Everolimus	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Prüfarzneimittel	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pazopanib	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Sorafenib	5 (4,2)	3 (2,3)	8 (3,2)
Sunitinib	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Temsirolimus	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der betrachteten Kategorie.
Anmerkungen: Nicht zutreffend.

Anhang 4-H2: Folgetherapien aus RCT REACH-2

Tabelle 4-108 (Anhang): Zusammenfassung der Folgetherapien aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

	Ramucirumab+BSC **N =197** **n (%)**	**Placebo+BSC** **N =95** **n (%)**	**Gesamt** **N = 292** **n (%)**
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)			
Chirurgischer Eingriff	2 (1,0)	5 (5,3)	7 (2,4)
Radiotherapie	19 (9,6)	10 (10,5)	29 (9,9)
Systemische Therapie			
Insgesamt	53 (26,9)	27 (28,4)	80 (27,4)
Chemotherapie	22 (11,2)	15 (15,8)	37 (12,7)
Capecitabin	5 (2,5)	2 (2,1)	7 (2,4)
Cisplatin	7 (3,6)	2 (2,1)	9 (3,1)
Cyclophosphamid	1 (0,5)	1 (1,1)	2 (0,7)
Doxorubicin	4 (2,0)	3 (3,2)	7 (2,4)
Epirubicin	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,3)
Etoposid	0 (0,0)	2 (2,1)	2 (0,7)
Fluorouracil	8 (4,1)	1 (1,1)	9 (3,1)
Folfox-4	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Gemcitabin	5 (2,5)	6 (6,3)	11 (3,8)
Gimeracil / Oteracil Kalium / Tegafur	3 (1,5)	1 (1,1)	4 (1,4)
Irinotecan	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Mitoxantron	3 (1,5)	0 (0,0)	3 (1,0)
Oxaliplatin	5 (2,5)	7 (7,4)	12 (4,1)
Uftoral	1 (0,5)	1 (1,1)	2 (0,7)
Immuntherapie / Immunmodulation	13 (6,6)	6 (6,3)	19 (6,5)
Atezolizumab	1 (0,5)	1 (1,1)	2 (0,7)
Avadomid (CC-122)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Ipilimumab	3 (1,5)	0 (0,0)	3 (1,0)
Lirilumab	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Mogamulizumab	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Monoklonale Antikörper	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,3)
Nivolumab	11 (5,6)	1 (1,1)	12 (4,1)
Peginterferon Alpha-2a	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Pembrolizumab	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,3)

	Ramucirumab+BSC **N =197** **n (%)**	**Placebo+BSC** **N =95** **n (%)**	**Gesamt** **N = 292** **n (%)**
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)			
Thalidomid	1 (0,5)	2 (2,1)	3 (1,0)
Andere	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Prüfarzneimittel	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Randomisierte klinische Studie	4 (2,0)	2 (2,1)	6 (2,1)
Prüfarzneimittel	4 (2,0)	2 (2,1)	6 (2,1)
Zielgerichteter Antikörper	1 (0,5)	1 (1,1)	2 (0,7)
Codrituzumab	1 (0,5)	1 (1,1)	2 (0,7)
Zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoff	27 (13,7)	6 (6,3)	33 (11,3)
Cabozantinib	5 (2,5)	0 (0,0)	5 (1,7)
Lenvatinib	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Proteinkinase Inhibitoren	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,7)
Regorafenib	17 (8,6)	5 (5,3)	22 (7,5)
Sorafenib	6 (3,0)	3 (3,2)	9 (3,1)

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der betrachteten Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: Cut-off Datum 15.03.2018.

Anhang 4-H3: Folgetherapien gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})

Tabelle 4-109 (Anhang): Zusammenfassung der Folgetherapien aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

	Ramucirumab+BSC **N = 316** **n (%)**	**Placebo+BSC** **N =226** **n (%)**	**Gesamt** **N = 542** **n (%)**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)			
Chirurgischer Eingriff	2 (0,6)	5 (2,2)	7 (1,3)
Radiotherapie	19 (6,0)	10 (4,4)	29 (5,4)
Systemische Therapie			
Insgesamt	96 (30,4)	59 (26,1)	155 (28,6)
Chemotherapie	49 (15,5)	36 (15,9)	85 (15,7)
Capecitabin	9 (2,8)	4 (1,8)	13 (2,4)
Cisplatin	15 (4,7)	10 (4,4)	25 (4,6)
Cyclophosphamid	1 (0,3)	2 (0,9)	3 (0,6)
Doxorubicin	8 (2,5)	10 (4,4)	18 (3,3)
Epirubicin	3 (0,9)	2 (0,9)	5 (0,9)
Etoposid	1 (0,3)	4 (1,8)	5 (0,9)
Fluorouracil	19 (6,0)	8 (3,5)	27 (5,0)
Folfox-4	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Gemcitabin	8 (2,5)	10 (4,4)	18 (3,3)
Gimeracil / Oteracil Kalium / Tegafur	5 (1,6)	5 (2,2)	10 (1,8)
Irinotecan	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Mitomycin	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Mitoxantron	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,6)
Oxaliplatin	15 (4,7)	10 (4,4)	25 (4,6)
Tegafur Uracil	2 (0,6)	1 (0,4)	3 (0,6)
Uftoral	2 (0,6)	2 (0,9)	4 (0,7)
Immunmodulation	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Prüfarzneimittel	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Immuntherapie / Immunmodulation	13 (4,1)	6 (2,7)	19 (3,5)
Atezolizumab	1 (0,3)	1 (0,4)	2 (0,4)
Avadomid (CC-122)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Ipilimumab	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,6)
Lirilumab	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Mogamulizumab	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)

	Ramucirumab+BSC **N = 316** **n (%)**	**Placebo+BSC** **N =226** **n (%)**	**Gesamt** **N = 542** **n (%)**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)			
Monoklonale Antikörper	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Nivolumab	11 (3,5)	1 (0,4)	12 (2,2)
Peginterferon Alpha-2a	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Pembrolizumab	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Thalidomid	1 (0,3)	2 (0,9)	3 (0,6)
Nicht kodiert	7 (2,2)	4 (1,8)	11 (2,0)
Alle anderen Therapeutika	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Antineoplastische Agentien	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Cisplatin	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Doxorubicin	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Therapeutische Radiopharmaka	5 (1,6)	1 (0,4)	6 (1,1)
Yttrium (Isotop 90Y)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Andere	6 (1,9)	4 (1,8)	10 (1,8)
Prüfarzneimittel	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,6)
Thalidomid	4 (1,3)	4 (1,8)	8 (1,5)
Randomisierte klinische Studie	8 (2,5)	2 (0,9)	10 (1,8)
Prüfarzneimittel	8 (2,5)	2 (0,9)	10 (1,8)
Zielgerichteter Antikörper	3 (0,9)	2 (0,9)	5 (0,9)
Bevacizumab	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Codrituzumab	1 (0,3)	1 (0,4)	2 (0,4)
Prüfarzneimittel	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoff	36 (11,4)	12 (5,3)	48 (8,9)
Axitinib	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Cabozantinib	5 (1,6)	0 (0,0)	5 (0,9)
Everolimus	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Prüfarzneimittel	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Lenvatinib	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Pazopanib	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Proteinkinase Inhibitoren	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Regorafenib	17 (5,4)	5 (2,2)	22 (4,1)
Sorafenib	11 (3,5)	6 (2,7)	17 (3,1)
Sunitinib	1 (0,3)	1 (0,4)	2 (0,4)

	Ramucirumab+BSC **N = 316** **n (%)**	**Placebo+BSC** **N =226** **n (%)**	**Gesamt** **N = 542** **n (%)**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population)			
Temsirolimus	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der betrachteten Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: Die Thalidomid-Behandlung wurde in der Studie REACH-2 unter „Andere“ Folgetherapien subsummiert (n=3), während sie in der Studie REACH unter „Immuntherapie / Immunmodulation“ berichtet wurde (n=3 in der REACH AFP_{high} ITT-Population). In der gepoolten Analyse beider Studien wird die Thalidomid-Behandlung daher doppelt unter den jeweiligen Kategorien genannt.

Anhang 4-I: Ergebnisse zu Anteil der Patienten mit Unerwünschten Ereignissen auf Ebene der MedDRA SOC und PT

Anhang 4-I1: Anteil der Patienten mit individuellen Unerwünschten Ereignissen auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm)

RCT REACH

Tabelle 4-110 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit individuellen UE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population)			
Individuelle Unerwünschte Ereignisse (20% in mindestens einem Behandlungsarm)			
SOC	**PT**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jegliche PT	86 / 119 72,3	71 / 128 55,5
	Ödem peripher	42 / 119 35,3	25 / 128 19,5
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jegliche PT	53 / 119 44,5	45 / 128 35,2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Jegliche PT	33 / 119 27,7	31 / 128 24,2
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jegliche PT	25 / 119 21,0	17 / 128 13,3
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Jegliche PT	30 / 119 25,2	22 / 128 17,2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jegliche PT	85 / 119 71,4	90 / 128 70,3
	Aszites	31 / 119 26,1	26 / 128 20,3
	Abdominalschmerz	22 / 119 18,5	29 / 128 22,7
	Übelkeit	25 / 119 21,0	25 / 128 19,5
	Diarrhoe	26 / 119 21,8	12 / 128 9,4
Erkrankungen des Nervensystems	Jegliche PT	44 / 119 37,0	28 / 128 21,9
	Kopfschmerz	25 / 119 21,0	9 / 128 7,0
Gefäßerkrankungen	Jegliche PT	27 / 119 22,7	14 / 128 10,9
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jegliche PT	24 / 119 20,2	20 / 128 15,6
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jegliche PT	33 / 119 27,7	29 / 128 22,7
Leber- und Gallenerkrankungen	Jegliche PT	28 / 119 23,5	34 / 128 26,6

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population)			
Individuelle Unerwünschte Ereignisse (20% in mindestens einem Behandlungsarm)			
SOC	**PT**		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Jegliche PT	35 / 119 29,4	41 / 128 32,0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Jegliche PT	53 / 119 44,5	50 / 128 39,1
	Appetit vermindert	24 / 119 20,2	27 / 128 21,1
Untersuchungen	Jegliche PT	42 / 119 35,3	42 / 128 32,8

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class.
Anmerkungen: Deskriptive Statistik.

RCT REACH-2

Tabelle 4-111 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit individuellen UE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population)			
Individuelle Unerwünschte Ereignisse (≥ 20% in mindestens einem Behandlungsarm)			
SOC	**PT**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jegliche PT	124 / 197 62,9	38 / 95 40,0
	Fatigue	54 / 197 27,4	16 / 95 16,8
	Ödem peripher	50 / 197 25,4	13 / 95 13,7
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jegliche PT	62 / 197 31,5	24 / 95 25,3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Jegliche PT	59 / 197 29,9	22 / 95 23,2
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jegliche PT	49 / 197 24,9	8 / 95 8,4
	Proteinurie	40 / 197 20,3	4 / 95 4,2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jegliche PT	131 / 197 66,5	56 / 95 58,9
	Obstipation	27 / 197 13,7	19 / 95 20,0
Erkrankungen des Nervensystems	Jegliche PT	62 / 197 31,5	19 / 95 20,0
Gefäßerkrankungen	Jegliche PT	50 / 197 25,4	17 / 95 17,9
	Hypertonie	48 / 197 24,4	12 / 95 12,6
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jegliche PT	61 / 197 31,0	18 / 95 18,9
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Jegliche PT	49 / 197 24,9	21 / 95 22,1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Jegliche PT	78 / 197 39,6	24 / 95 25,3
	Appetit vermindert	46 / 197 23,4	19 / 95 20,0
Untersuchungen	Jegliche PT	80 / 197 40,6	24 / 95 25,3
Abkürzungen: Best Supportive Care; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class. Anmerkungen: Deskriptive Statistik.			

Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})

Tabelle 4-112 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit individuellen UE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} Safety-Population)			
Individuelle Unerwünschte Ereignisse (≥ 20% in mindestens einem Behandlungsarm)			
SOC	**PT**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jegliche PT	210 / 316 66,5	109 / 223 48,9
	Ödem peripher	92 / 316 29,1	38 / 223 17,0
	Fatigue	76 / 316 24,1	39 / 223 17,5
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jegliche PT	115 / 316 36,4	69 / 223 30,9
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Jegliche PT	92 / 316 29,1	53 / 223 23,8
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jegliche PT	74 / 316 23,4	25 / 223 11,2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jegliche PT	216 / 316 68,4	146 / 223 65,5
	Aszites	66 / 316 20,9	33 / 223 14,8
Erkrankungen des Nervensystems	Jegliche PT	106 / 316 33,5	47 / 223 21,1
Gefäßerkrankungen	Jegliche PT	77 / 316 24,4	31 / 223 13,9
	Hypertonie	66 / 316 20,9	20 / 223 9,0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jegliche PT	94 / 316 29,7	47 / 223 21,1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Jegliche PT	84 / 316 26,6	62 / 223 27,8
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Jegliche PT	131 / 316 41,5	74 / 223 33,2
	Appetit vermindert	70 / 316 22,2	46 / 223 20,6
Untersuchungen	Jegliche PT	122 / 316 38,6	66 / 223 29,6

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class.
Anmerkungen: Deskriptive Statistik.

Anhang 4-I2: Anteil der Patienten mit Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm)

RCT REACH

Tabelle 4-113 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit SUE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population)			
SUE (PT) ≥ 1,5%			
SOC	**PT**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jegliche PT	10 / 119 8,4	3 / 128 2,3
	Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	4 / 119 3,4	2 / 128 1,6
	Fieber	3 / 119 2,5	0 / 128 0,0
	Asthenie	2 / 119 1,7	0 / 128 0,0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jegliche PT	5 / 119 4,2	6 / 128 4,7
	Pleuraerguss	2 / 119 1,7	2 / 128 1,6
	Lungenembolie	1 / 119 0,8	2 / 128 1,6
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jegliche PT	13 / 119 10,9	18 / 128 14,1
	Blutende Ösophagusvarizen	2 / 119 1,7	7 / 128 5,5
	Abdominalschmerz	2 / 119 1,7	5 / 128 3,9
	Aszites	2 / 119 1,7	3 / 128 2,3
	Gastrointestinale Blutung	3 / 119 2,5	0 / 128 0,0
Erkrankungen des Nervensystems	Jegliche PT	6 / 119 5,0	2 / 128 1,6
	Hepatische Enzephalopathie	3 / 119 2,5	0 / 128 0,0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jegliche PT	17 / 119 14,3	15 / 128 11,7
	Progression einer bösartigen Neubildung	13 / 119 10,9	10 / 128 7,8
	rupturiertes Leberkarzinom	1 / 119 0,8	2 / 128 1,6
	Tumorschmerz	0 / 119 0,0	3 / 128 2,3

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population)			
SUE (PT) ≥ 1,5%			
SOC	**PT**		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jegliche PT	4 / 119 3,4	4 / 128 3,1
Leber- und Gallenerkrankungen	Jegliche PT	6 / 119 5,0	12 / 128 9,4
	Hyperbilirubinämie	1 / 119 0,8	3 / 128 2,3
	Cholangitis	2 / 119 1,7	1 / 128 0,8
	Leberversagen	0 / 119 0,0	3 / 128 2,3
	Gelbsucht cholestatisch	0 / 119 0,0	2 / 128 1,6
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Jegliche PT	1 / 119 0,8	5 / 128 3,9
	Rückenschmerzen	0 / 119 0,0	3 / 128 2,3
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Jegliche PT	1 / 119 0,8	3 / 128 2,3
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Jegliche PT	0 / 119 0,0	3 / 128 2,3
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; SOC: System Organ Class. Anmerkungen: Deskriptive Statistik.			

RCT REACH-2

Tabelle 4-114 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit SUE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population)			
SUE (PT) ≥ 1,5%			
SOC	**PT**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jegliche PT	7 / 197 3,6	1 / 95 1,1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jegliche PT	5 / 197 2,5	5 / 95 5,3
	Dyspnoe	3 / 197 1,5	3 / 95 3,2
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jegliche PT	5 / 197 2,5	0 / 95 0,0
	Akute Nierenschädigung	3 / 197 1,5	0 / 95 0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jegliche PT	21 / 197 10,7	6 / 95 6,3
	Aszites	6 / 197 3,0	0 / 95 0,0
	Abdominalschmerz	3 / 197 1,5	0 / 95 0,0
Erkrankungen des Nervensystems	Jegliche PT	8 / 197 4,1	0 / 95 0,0
	Hepatische Enzephalopathie	3 / 197 1,5	0 / 95 0,0
Gefäßerkrankungen	Alle PT	2 / 197 1,0	2 / 95 2,1
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Alle PT	5 / 197 2,5	2 / 95 2,1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Alle PT	17 / 197 8,6	10 / 95 10,5
	Pneumonie	5 / 197 2,5	2 / 95 2,1
	Sepsis	3 / 197 1,5	3 / 95 3,2
	Peritonitis	1 / 197 0,5	2 / 95 2,1
Leber- und Gallenerkrankungen	Alle PT	4 / 197 2,0	2 / 95 2,1
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Alle PT	2 / 197 1,0	2 / 95 2,1
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SAE: Serious Adverse Events; SOC: System Organ Class. Anmerkungen: Deskriptive Statistik.			

Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})

Tabelle 4-115 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit SUE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} Safety-Population)			
SUE (PT) ≥ 1,5%			
SOC	**PT**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jegliche PT	17 / 316 5,4	4 / 223 1,8
	Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	5 / 316 1,6	2 / 223 0,9
	Fieber	5 / 316 1,6	1 / 223 0,4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jegliche PT	10 / 316 3,2	11 / 223 4,9
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jegliche PT	6 / 316 1,9	1 / 223 0,4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jegliche PT	34 / 316 10,8	24 / 223 10,8
	Blutende Ösophagusvarizen	4 / 316 1,3	8 / 223 3,6
	Aszites	8 / 316 2,5	3 / 223 1,3
	Abdominalschmerz	5 / 316 1,6	5 / 223 2,2
Erkrankungen des Nervensystems	Jegliche PT	14 / 316 4,4	2 / 223 0,9
	Hepatische Enzephalopathie	6 / 316 1,9	0 / 223 0,0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jegliche PT	22 / 316 7,0	17 / 223 7,6
	Progression einer bösartigen Neubildung	13 / 316 4,1	10 / 223 4,5
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jegliche PT	21 / 316 6,6	14 / 223 6,3
	Pneumonie	6 / 316 1,9	3 / 223 1,3
Leber- und Gallenerkrankungen	Jegliche PT	10 / 316 3,2	14 / 223 6,3
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Jegliche PT	3 / 316 0,9	5 / 223 2,2
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Jegliche PT	2 / 316 0,6	5 / 223 2,2
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SAE: Serious Adverse Event; SOC: System Organ Class SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis. Anmerkungen: Deskriptive Statistik.			

Anhang 4-I3: Anteil der Patienten mit Unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad ≥ 3 auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm)

RCT REACH

Tabelle 4-116 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population)			
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (PT) (≥ 5%)			
SOC	**PT**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jegliche PT	11 / 119 9,2	9 / 128 7,0
	Asthenie	6 / 119 5,0	1 / 128 0,8
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Jegliche PT	15 / 119 12,6	7 / 128 5,5
	Anämie	7 / 119 5,9	3 / 128 2,3
	Thrombozytopenie	7 / 119 5,9	1 / 128 0,8
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jegliche PT	17 / 119 14,3	27 / 128 21,1
	Aszites	7 / 119 5,9	7 / 128 5,5
	Abdominalschmerz	2 / 119 1,7	7 / 128 5,5
	Blutende Ösophagusvarizen	2 / 119 1,7	7 / 128 5,5
Erkrankungen des Nervensystems	Jegliche PT	8 / 119 6,7	3 / 128 2,3
Gefäßerkrankungen	Jegliche PT	15 / 119 12,6	5 / 128 3,9
	Hypertonie	14 / 119 11,8	3 / 128 2,3
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jegliche PT	15 / 119 12,6	14 / 128 10,9
	Progression einer bösartigen Neubildung	13 / 119 10,9	10 / 128 7,8
Leber- und Gallenerkrankungen	Jegliche PT	11 / 119 9,2	24 / 128 18,8
	Hyperbilirubinämie	3 / 119 2,5	12 / 128 9,4
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Jegliche PT	5 / 119 4,2	9 / 128 7,0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Jegliche PT	13 / 119 10,9	13 / 128 10,2

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH (REACH AFP_{high} Safety-Population)			
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (PT) (≥ 5%)			
SOC	**PT**		
Untersuchungen	Jegliche PT	16 / 119 13,4	29 / 128 22,7
	Aspartataminotransferase erhöht	9 / 119 7,6	20 / 128 15,6
	Bilirubin im Blut erhöht	3 / 119 2,5	13 / 128 10,2

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Toxicity Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class.
Anmerkungen: Deskriptive Statistik.

RCT REACH-2

Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population)			
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (PT) (≥ 5%)			
SOC	**PT**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jegliche PT	17 / 197 8,6	3 / 95 3,2
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jegliche PT	5 / 197 2,5	5 / 95 5,3
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Jegliche PT	13 / 197 6,6	2 / 95 2,1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jegliche PT	20 / 197 10,2	9 / 95 9,5
Erkrankungen des Nervensystems	Jegliche PT	13 / 197 6,6	2 / 95 2,1
Gefäßerkrankungen	Jegliche PT	26 / 197 13,2	6 / 95 6,3
	Hypertonie	24 / 197 12,2	5 / 95 5,3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jegliche PT	15 / 197 7,6	9 / 95 9,5
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Jegliche PT	22 / 197 11,2	3 / 95 3,2
	Hyponatriämie	11 / 197 5,6	0 / 95 0,0
Untersuchungen	Jegliche PT	28 / 197 14,2	11 / 95 11,6
	Aspartataminotransferase erhöht	6 / 197 3,0	5 / 95 5,3

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Toxicity Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class.
Anmerkungen: Deskriptive Statistik.

Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})

Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} Safety-Population)			
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (PT) (≥ 5%)			
SOC	**PT**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jegliche PT	28 / 316 8,9	12 / 223 5,4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Jegliche PT	28 / 316 8,9	9 / 223 4,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jegliche PT	37 / 316 11,7	36 / 223 16,1
Erkrankungen des Nervensystems	Jegliche PT	21 / 316 6,6	5 / 223 2,2
Gefäßerkrankungen	Jegliche PT	41 / 316 13,0	11 / 223 4,9
	Hypertonie	38 / 316 12,0	8 / 223 3,6
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jegliche PT	24 / 316 7,6	17 / 223 7,6
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jegliche PT	17 / 316 5,4	13 / 223 5,8
Leber- und Gallenerkrankungen	Jegliche PT	20 / 316 6,3	25 / 223 11,2
	Hyperbilirubinämie	3 / 316 0,9	12 / 223 5,4
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Jegliche PT	35 / 316 11,1	16 / 223 7,2
	Hyponatriämie	16 / 316 5,1	5 / 223 2,2
Untersuchungen	Jegliche PT	44 / 316 13,9	40 / 223 17,9
	Aspartataminotransferase erhöht	15 / 316 4,7	25 / 223 11,2
	Bilirubin im Blut erhöht	10 / 316 3,2	17 / 223 7,6

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Toxicity Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class.
Anmerkungen: Deskriptive Statistik.

Anhang 4-I4: Anteil der Patienten mit Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm)

RCT REACH

Tabelle 4-119 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH (REACH $AFPh_{igh}$ Safety-Population)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (PT) ≥ 1%			
SOC	**PT**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jegliche PT	5 / 119 4,2	1 / 128 0,8
	Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	2 / 119 1,7	0 / 128 0,0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jegliche PT	1 / 119 0,8	2 / 128 1,6
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jegliche PT	2 / 119 1,7	0 / 128 0,0
	Proteinurie	2 / 119 1,7	0 / 128 0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jegliche PT	4 / 119 3,4	5 / 128 3,9
	Blutende Ösophagusvarizen	2 / 119 1,7	4 / 128 3,1
Leber- und Gallenerkrankungen	Jegliche PT	2 / 119 1,7	5 / 128 3,9
	Hyperbilirubinämie	0 / 119 0,0	3 / 128 2,3

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class.
Anmerkungen: Deskriptive Statistik.

RCT REACH-2

Tabelle 4-120 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1% in mindestens einem Behandlungsarm)			
SOC	**PT**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jegliche PT	2 / 197 1,0	1 / 95 1,1
	Unwohlsein	0 / 197 0,0	1 / 95 1,1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jegliche PT	0 / 197 0,0	2 / 95 2,1
	Dyspnoe	0 / 197 0,0	1 / 95 1,1
	Lungenerkrankung	0 / 197 0,0	1 / 95 1,1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jegliche PT	7 / 197 3,6	0 / 95 0,0
	Proteinurie	4 / 197 2,0	0 / 95 0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jegliche PT	5 / 197 2,5	0 / 95 0,0
	Blutende Ösophagusvarizen	2 / 197 1,0	0 / 95 0,0
Erkrankungen des Nervensystems	Jegliche PT	5 / 197 2,5	0 / 95 0,0
	Hepatische Enzephalopathie	3 / 197 1,5	0 / 95 0,0
Gefäßerkrankungen	Jegliche PT	0 / 197 0,0	1 / 95 1,1
	Blutung	0 / 197 0,0	1 / 95 1,1
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jegliche PT	3 / 197 1,5	1 / 95 1,1
	rupturiertes Leberkarzinom	0 / 197 0,0	1 / 95 1,1
Herzerkrankungen	Jegliche PT	2 / 197 1,0	1 / 95 1,1
	Myokardinfarkt	1 / 197 0,5	1 / 95 1,1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jegliche PT	2 / 197 1,0	2 / 95 2,1
	Pneumonie	2 / 197 1,0	0 / 95 0,0
	Appendizitis	0 / 197 0,0	1 / 95 1,1
	Infektion der Atemwege	0 / 197 0,0	1 / 95 1,1

Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH-2 (REACH-2 Safety-Population)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1% in mindestens einem Behandlungsarm)			
SOC	**PT**		
Leber- und Gallenerkrankungen	Jegliche PT	4 / 197 2,0	0 / 95 0,0
	Hepatorenales Syndrom	2 / 197 1,0	0 / 95 0,0
Untersuchungen	Jegliche PT	5 / 197 2,5	2 / 95 2,1
	Thrombozytenzahl vermindert	3 / 197 1,5	0 / 95 0,0
	Bilirubin im Blut erhöht	1 / 197 0,5	1 / 95 1,1
	Aspartataminotransferase erhöht	0 / 197 0,0	1 / 95 1,1
Abkürzungen:BSC: Best Supportive Care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class. Anmerkungen: Deskriptive Statistik.			

Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})

Tabelle 4-121 (Anhang): Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, auf Ebene der MedDRA SOC und PT (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

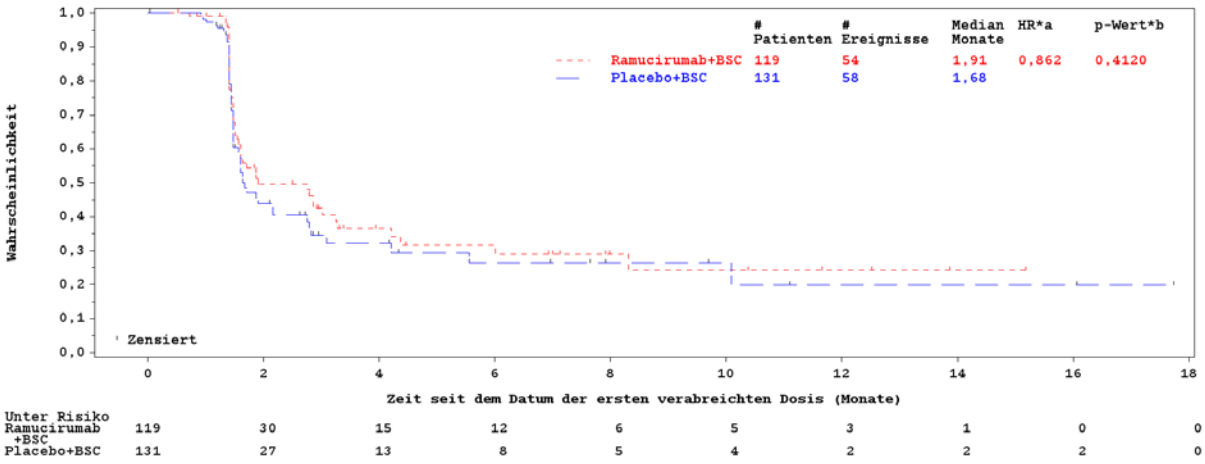
Studie **Zielgröße** Endpunkt		**Ramucirumab+ BSC** **n / N** **%**	**Placebo+ BSC** **n / N** **%**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} Safety-Population)			
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1% in mindestens einem Behandlungsarm)			
SOC	**PT**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jegliche PT	7 / 316 2,2	2 / 223 0,9
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jegliche PT	1 / 316 0,3	4 / 223 1,8
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Jegliche PT	9 / 316 2,8	0 / 223 0,0
	Proteinurie	6 / 316 1,9	0 / 223 0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jegliche PT	9 / 316 2,8	5 / 223 2,2
	Blutende Ösophagusvarizen	4 / 316 1,3	4 / 223 1,8
Erkrankungen des Nervensystems	Jegliche PT	6 / 316 1,9	0 / 223 0,0
	Hepatische Enzephalopathie	4 / 316 1,3	0 / 223 0,0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jegliche PT	4 / 316 1,3	2 / 223 0,9
Leber- und Gallenerkrankungen	Jegliche PT	6 / 316 1,9	5 / 223 2,2
	Hyperbilirubinämie	0 / 316 0,0	3 / 223 1,3
Untersuchungen	Jegliche PT	6 / 316 1,9	2 / 223 0,9

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class.
Anmerkungen: Deskriptive Statistik.

Anhang 4-J: Zusätzliche Kaplan-Meier-Kurven

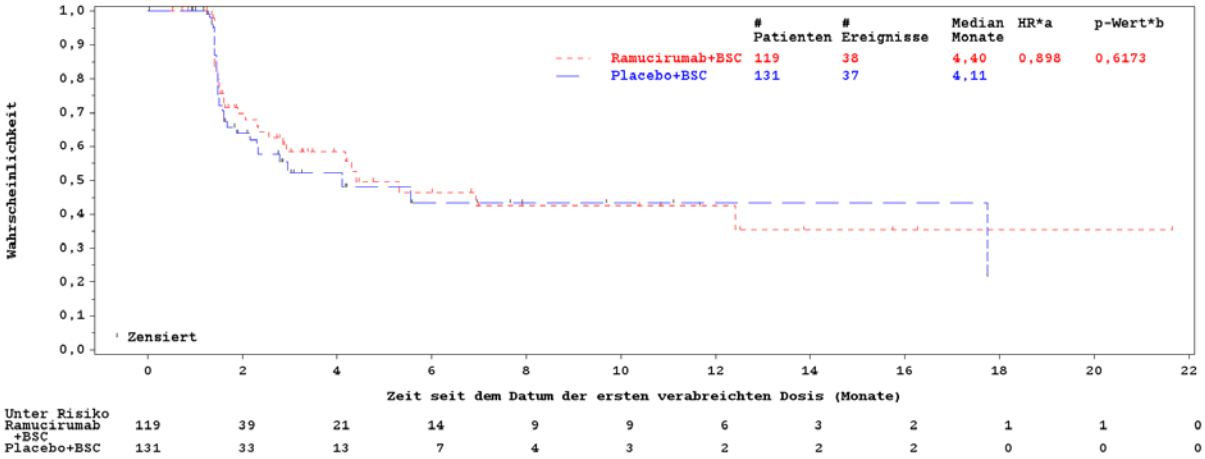
Anhang 4-J1: ZUSÄTZLICHE KAPLAN-MEIER-KURVEN ZUR SYMPTOMATIK

RCT REACH



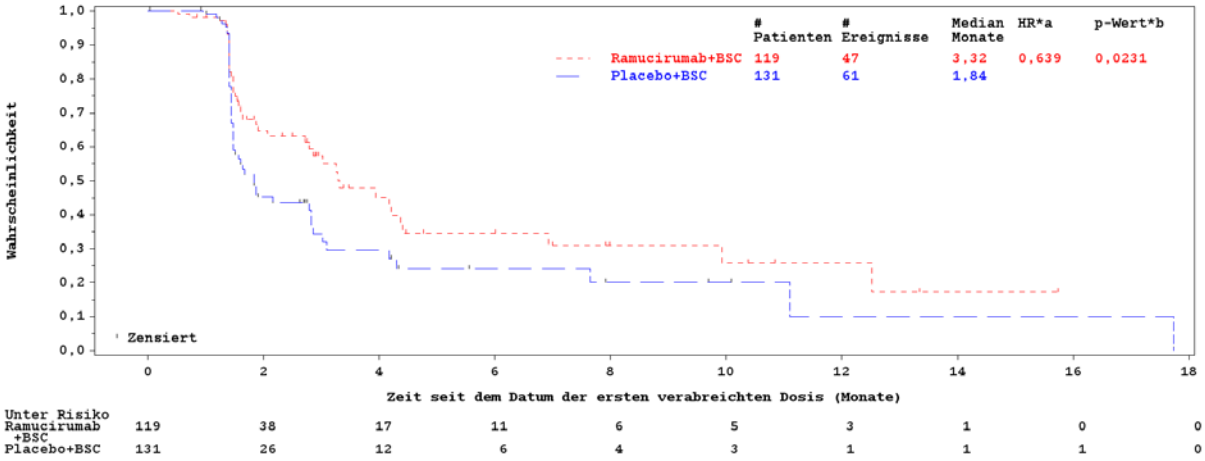
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-82 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Energiemangel - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)



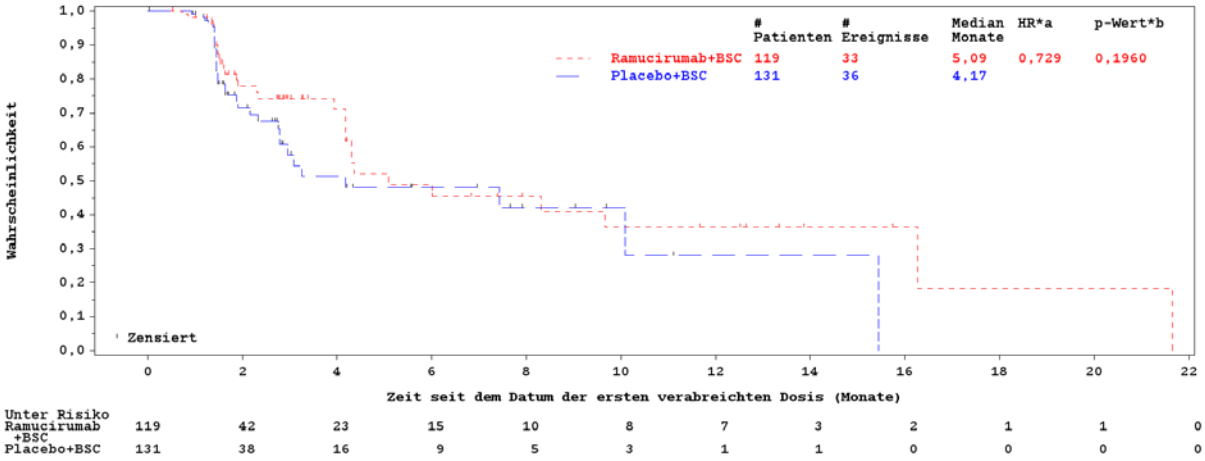
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-83 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Übelkeit - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)



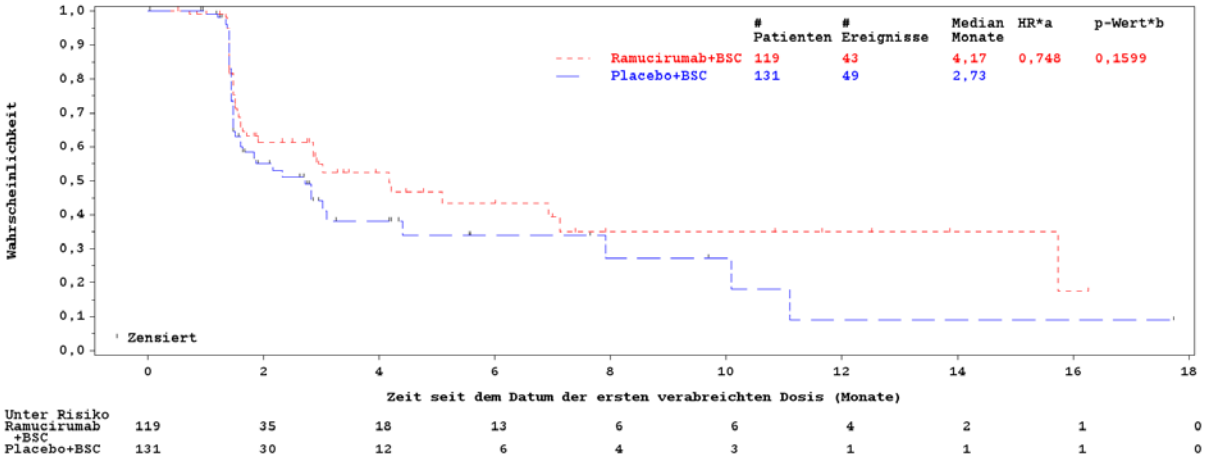
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-84 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Schmerzen - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)



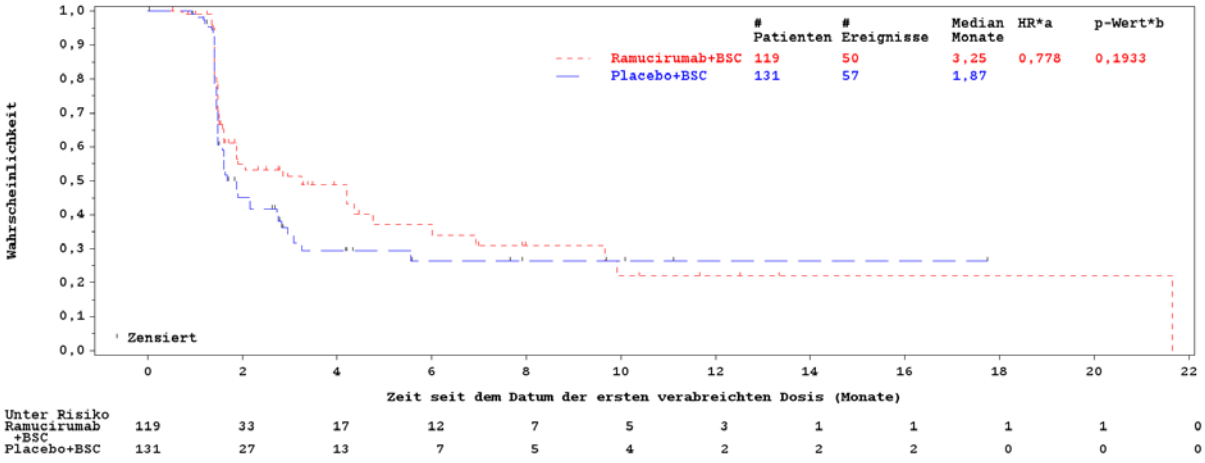
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-85 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Gewichtsverlust - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)



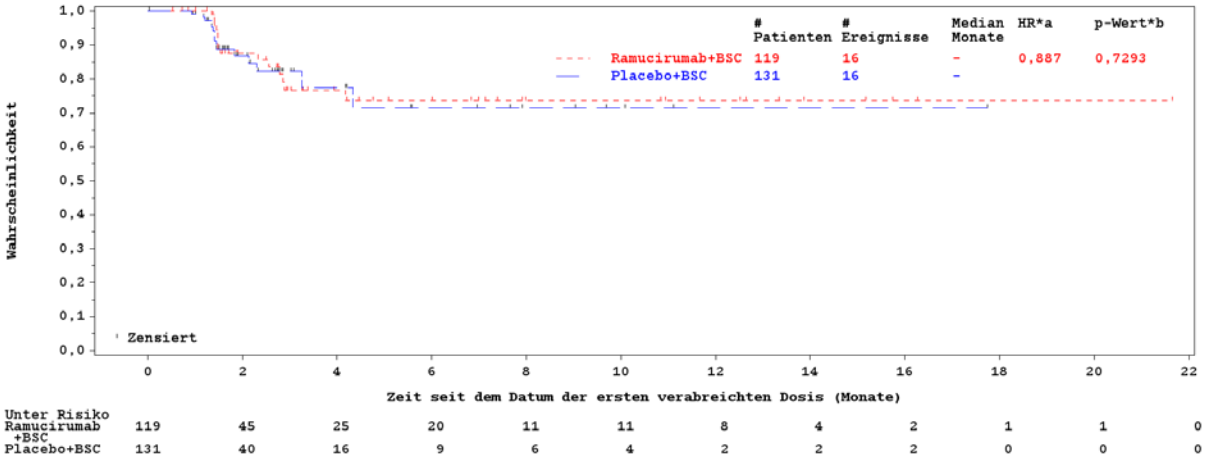
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-86 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Rückenschmerzen - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)



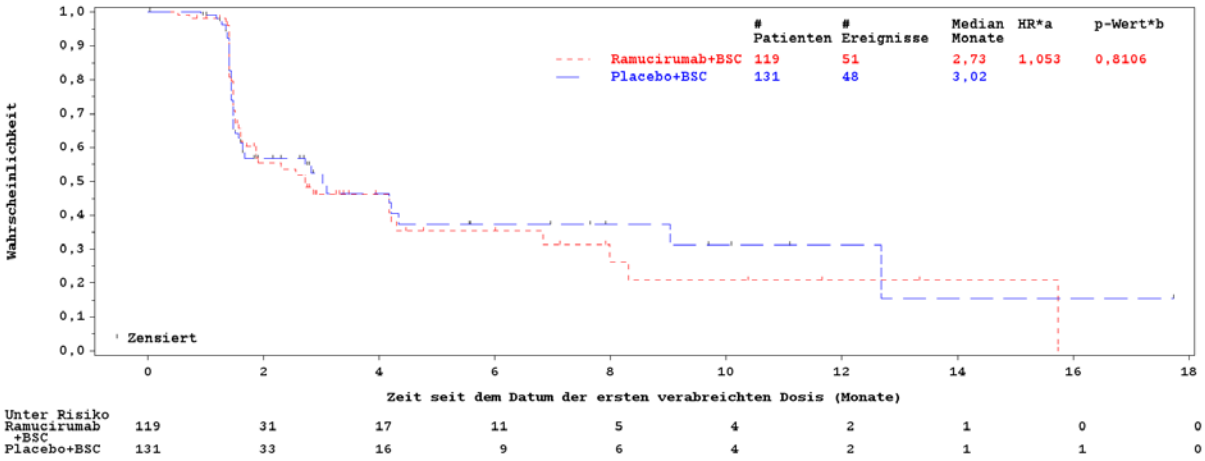
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-87 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Fatigue - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

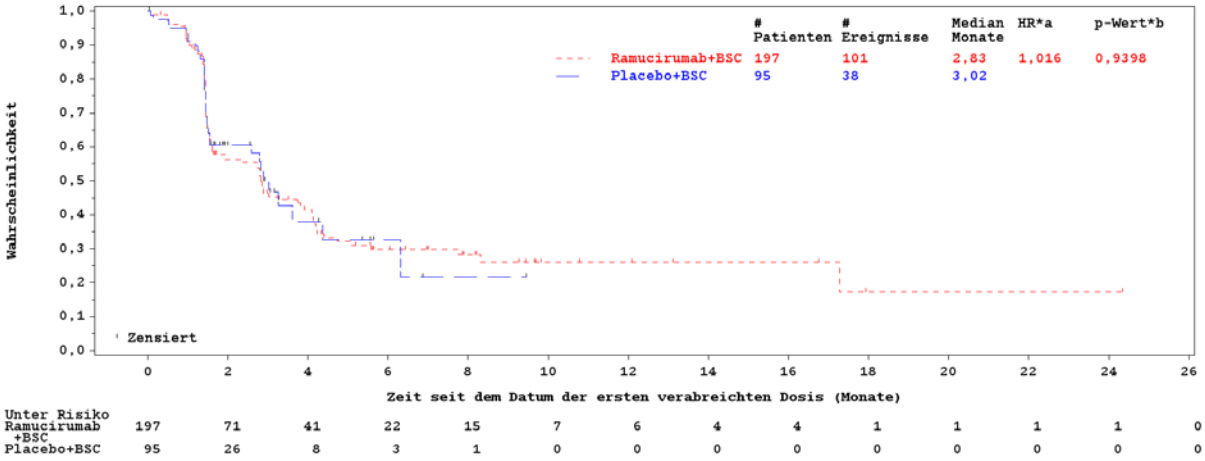
Abbildung 4-88 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Ikterus - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

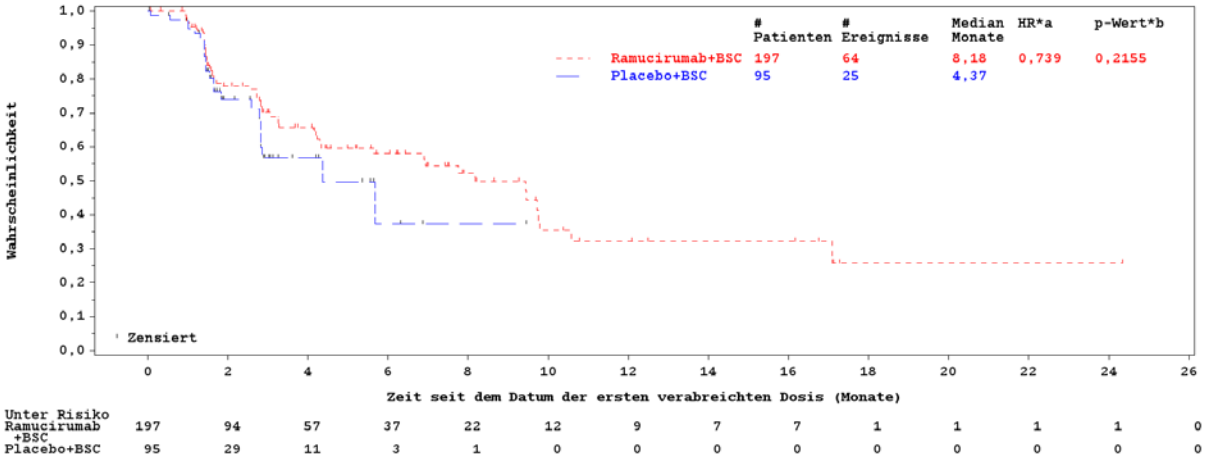
Abbildung 4-89 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

RCT REACH-2



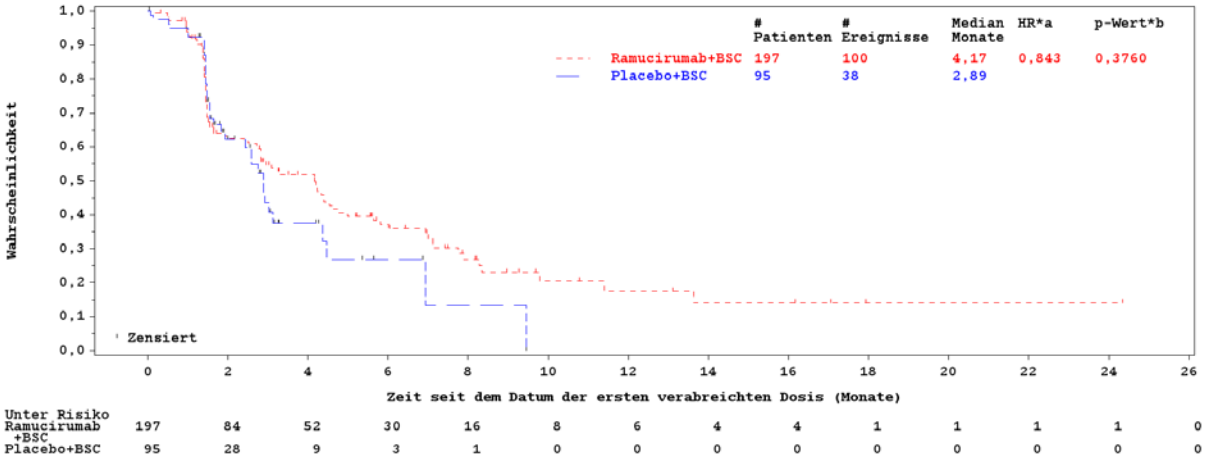
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-90 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Energiemangel - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)



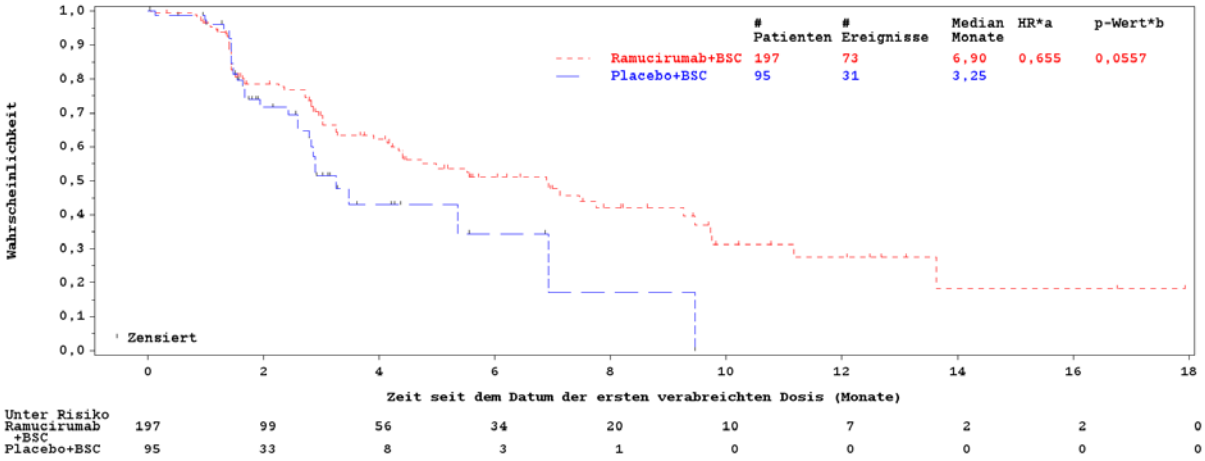
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-91 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Übelkeit - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)



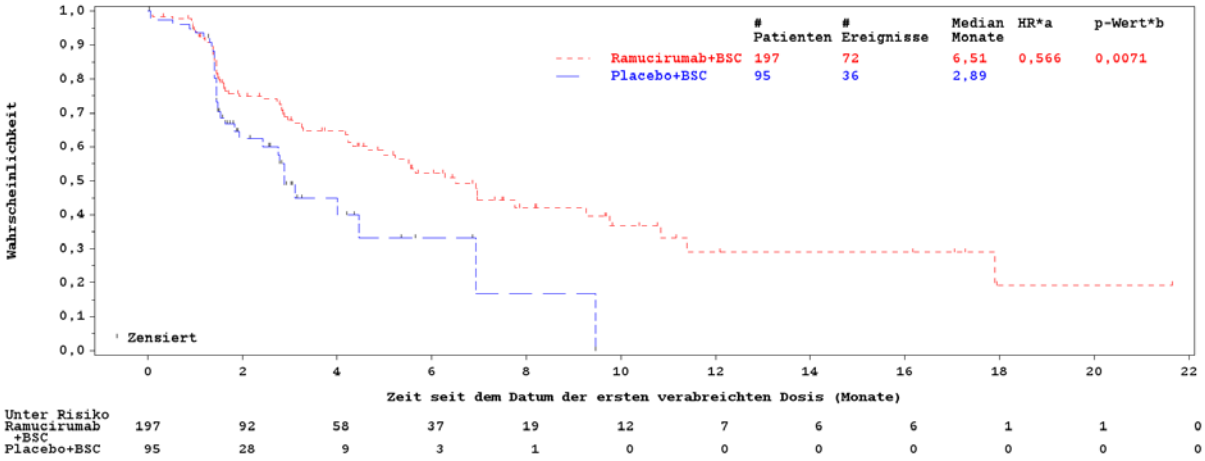
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-92 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Schmerzen - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)



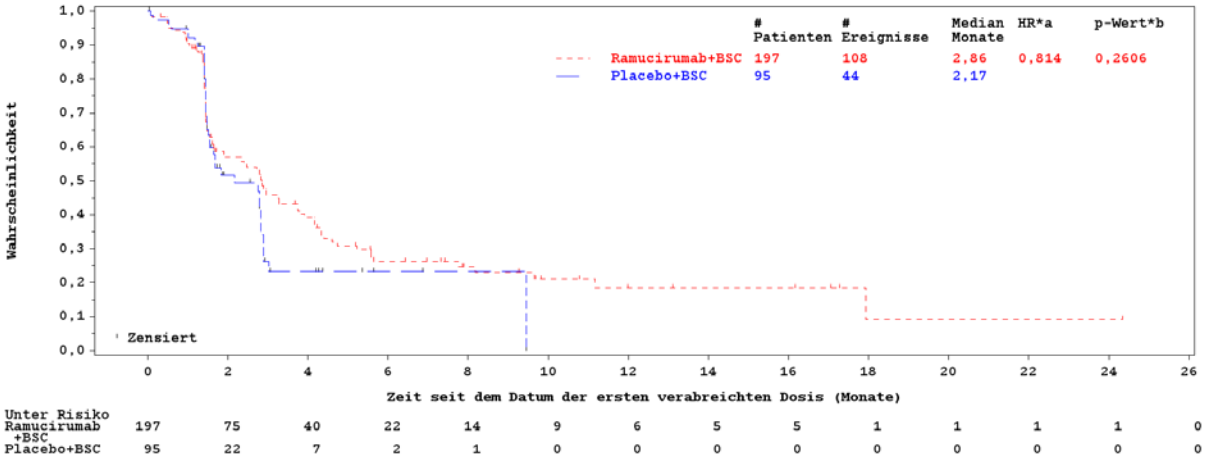
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-93 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Gewichtsverlust - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)



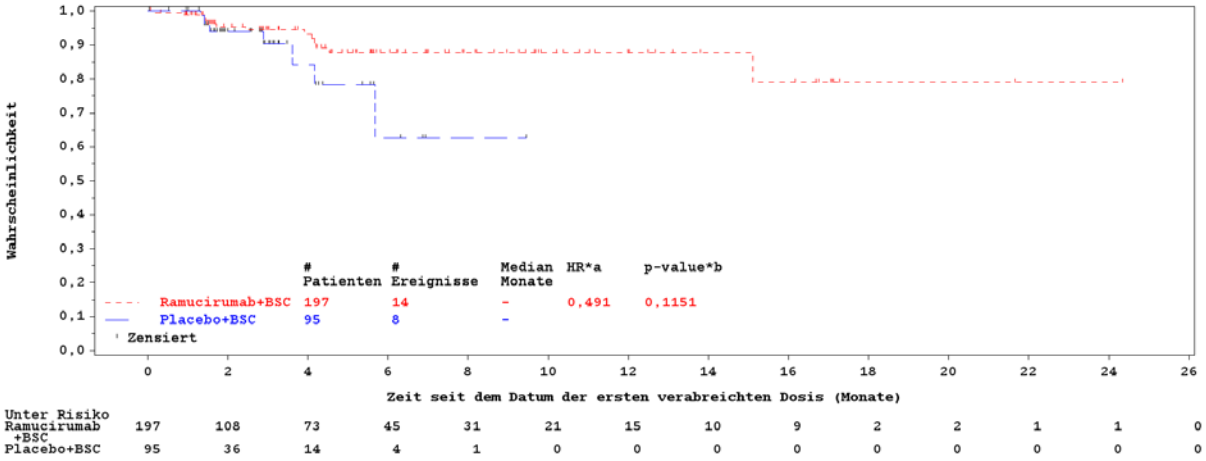
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-94 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Rückenschmerzen - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)



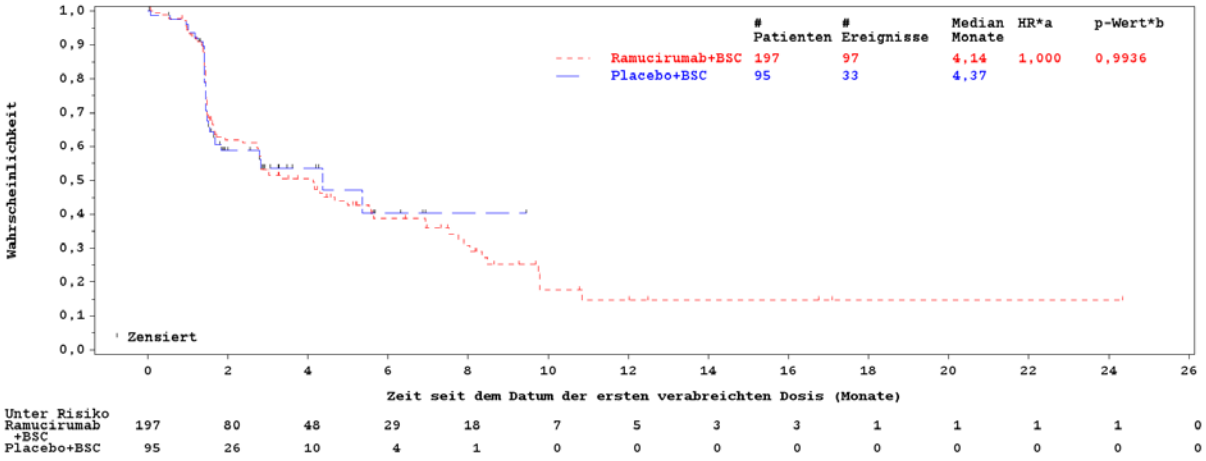
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-95 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Fatigue - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

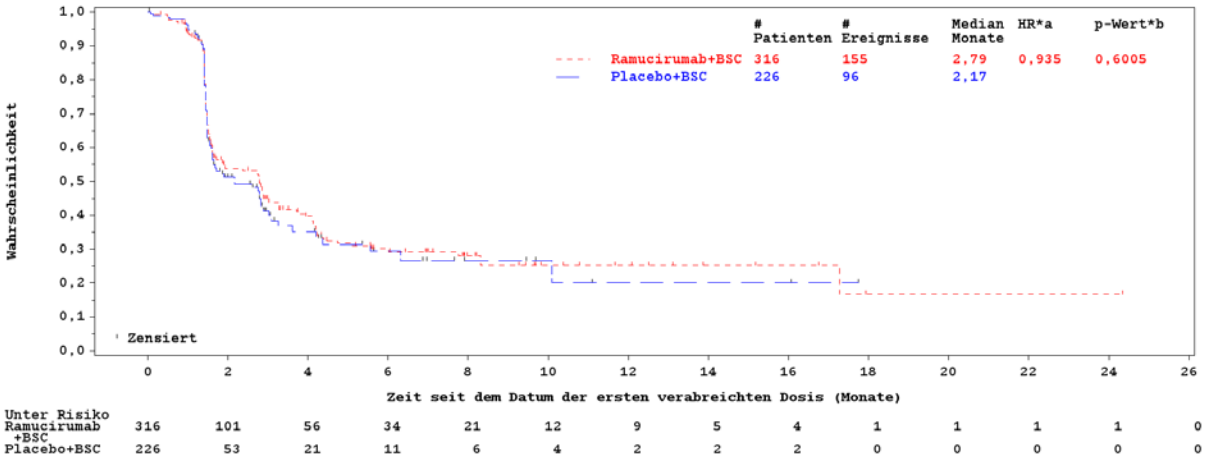
Abbildung 4-96 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Ikterus - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

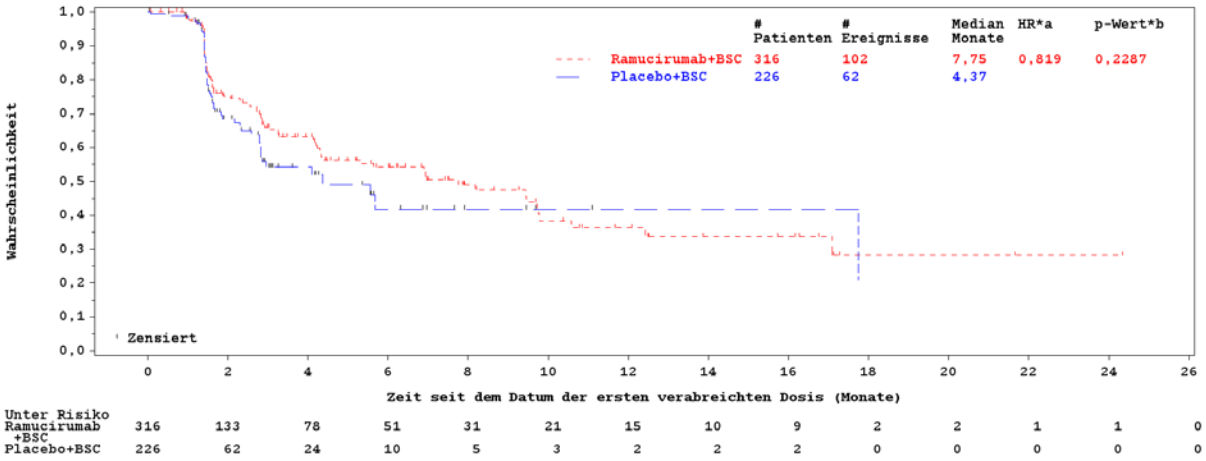
Abbildung 4-97 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Gepoolte REACH-Studien (AFP$_{high}$)



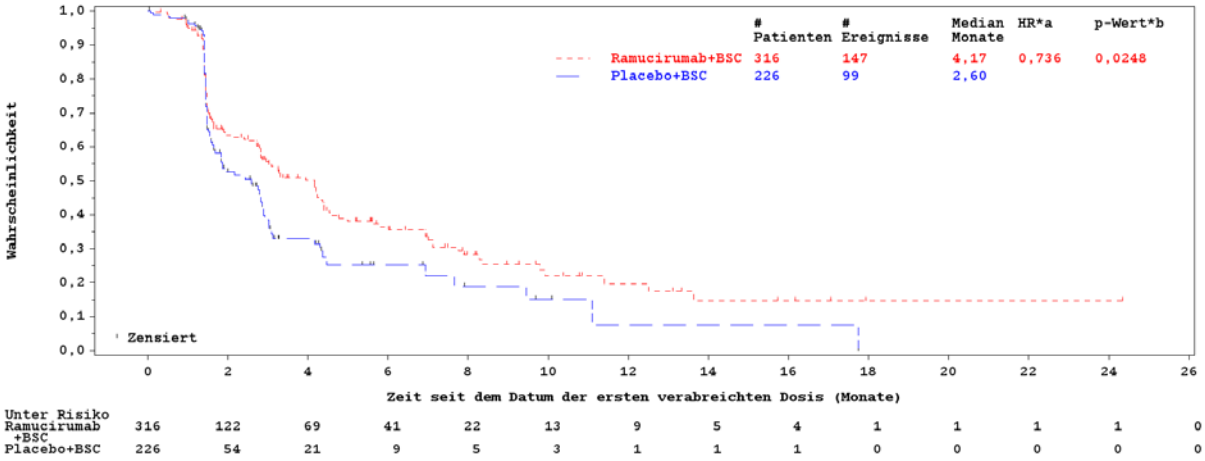
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-98 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Energiemangel - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP$_{high}$ ITT-Population)



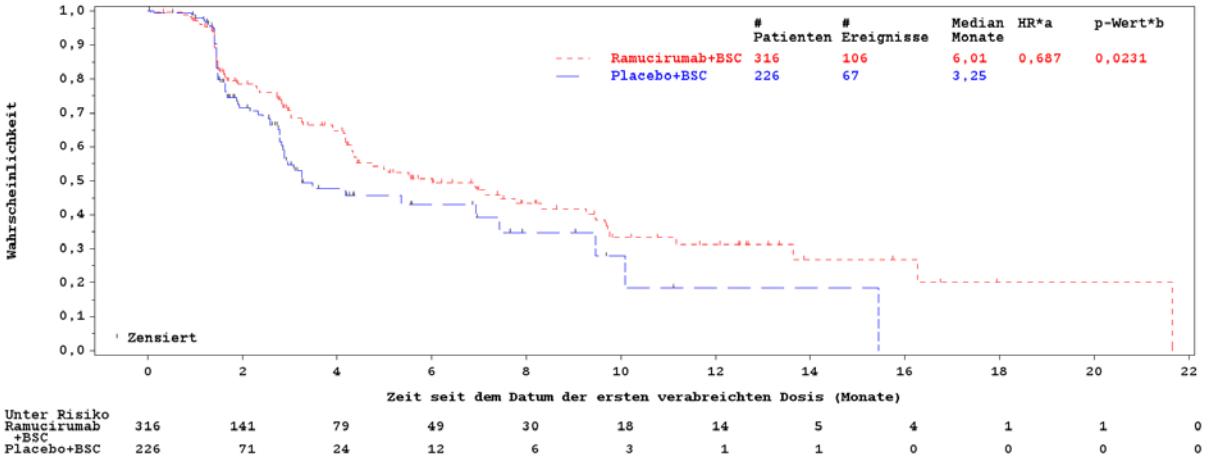
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-99 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Übelkeit - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP$_{high}$ ITT-Population)



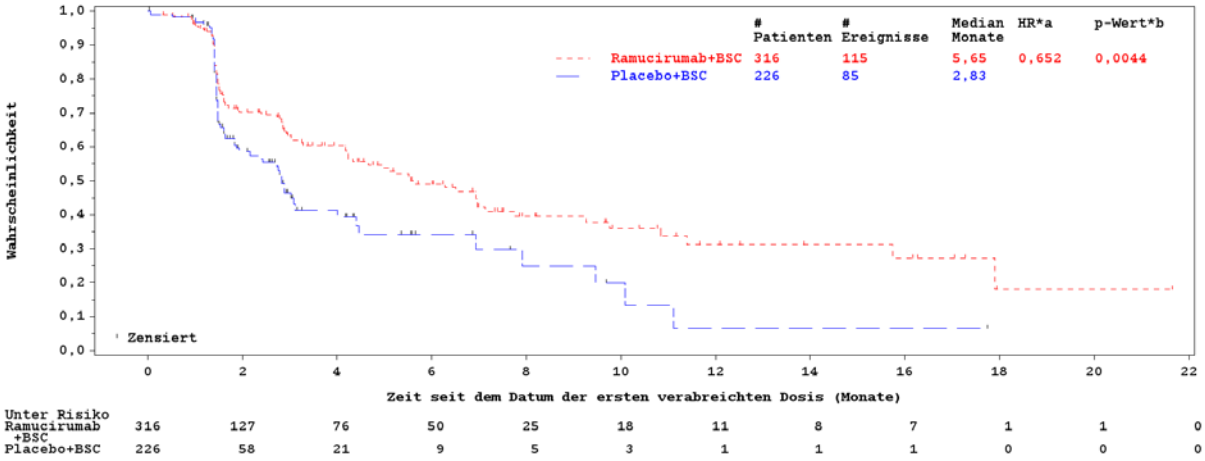
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-100 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Schmerzen - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



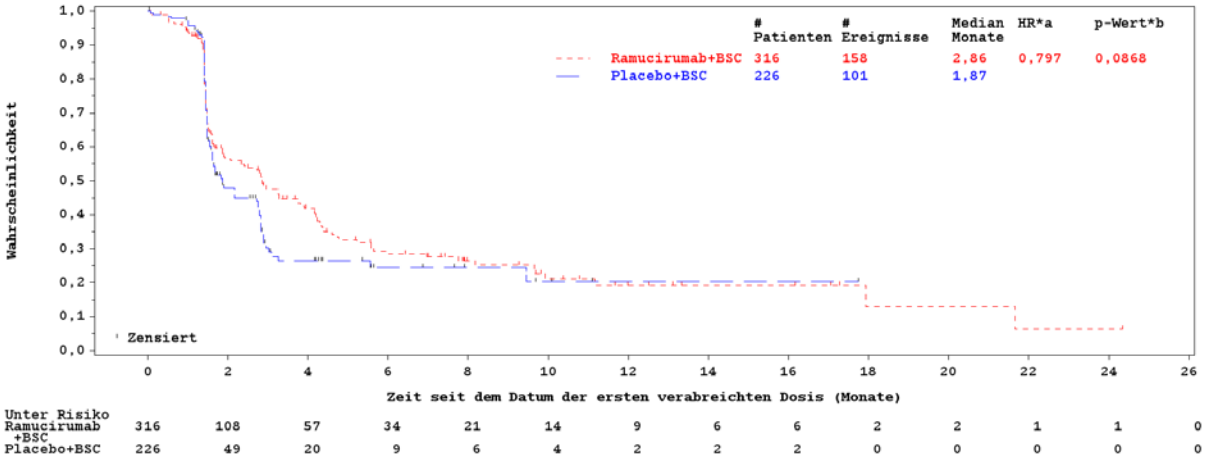
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-101 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Gewichtsverlust - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



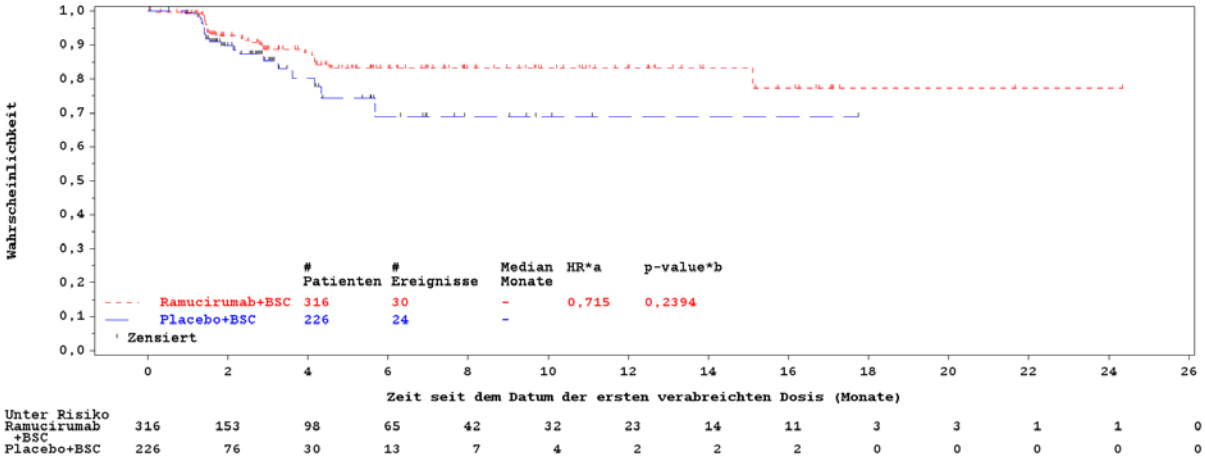
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-102 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Rückenschmerzen - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



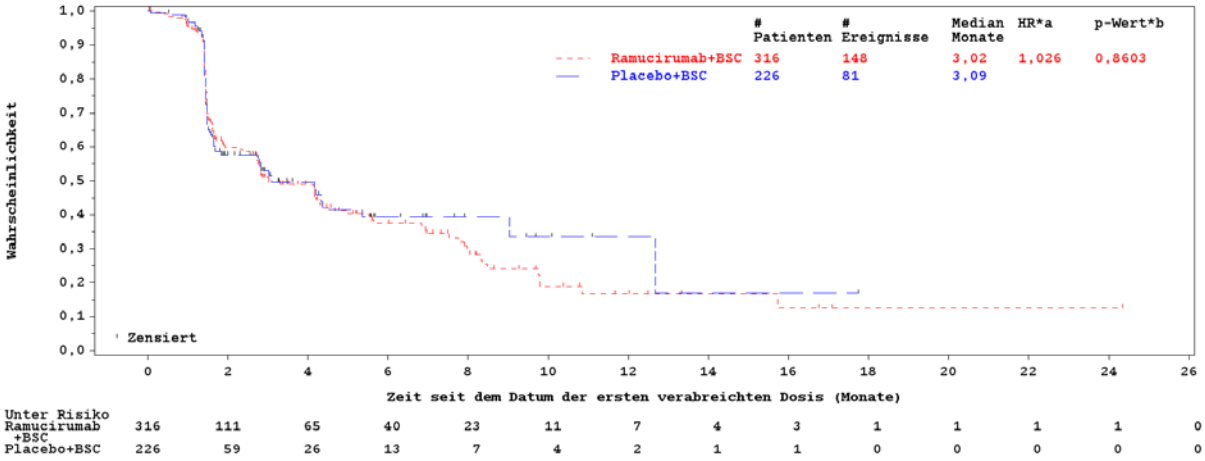
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-103 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Fatigue - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-104 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Ikterus - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



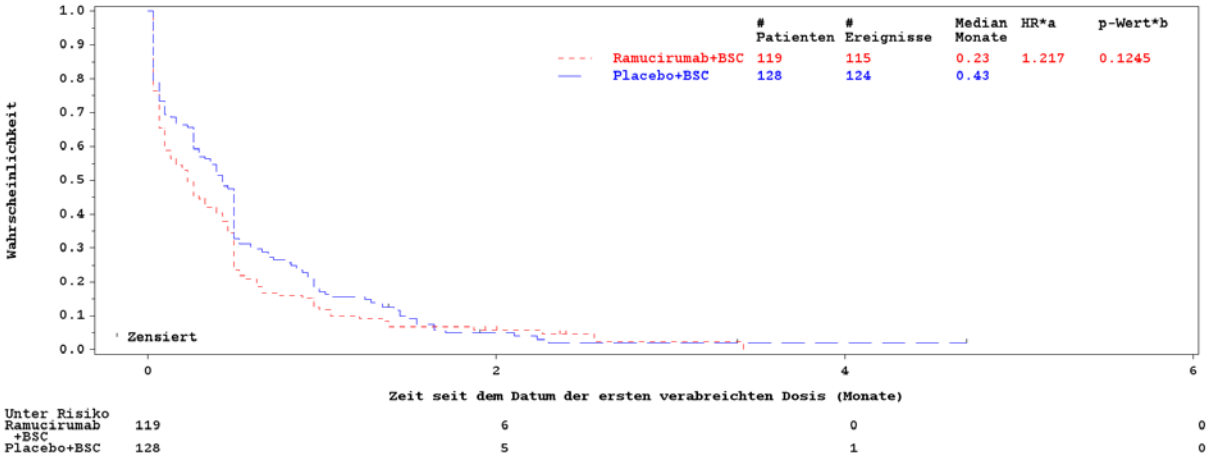
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-105 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik- Score der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend - (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 1 Punkt) aus den gepoolten REACH-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Anhang 4-J2: ZUSÄTZLICHE KAPLAN-MEIER-KURVEN ZUR SICHERHEIT

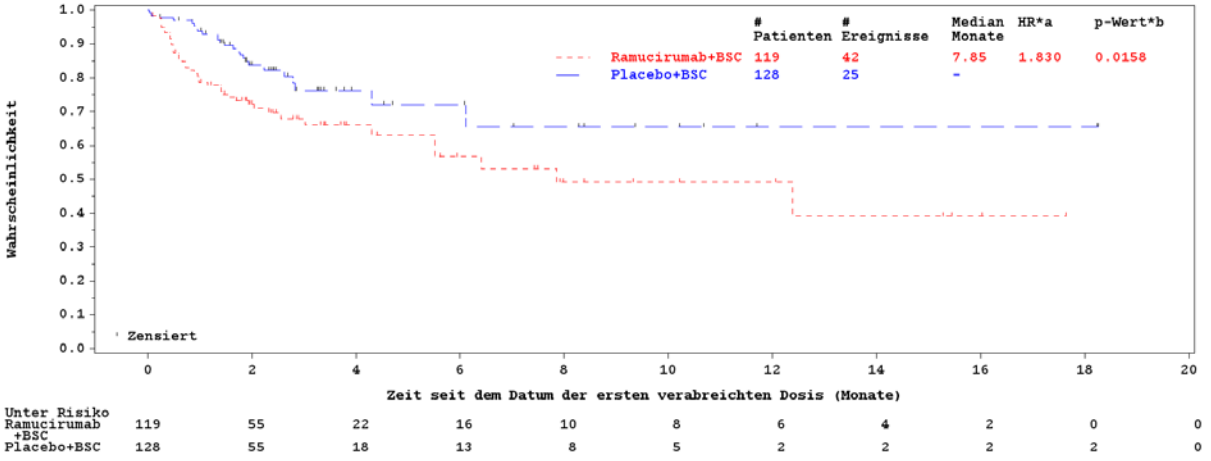
Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten Unerwünschter Ereignisse

RCT REACH



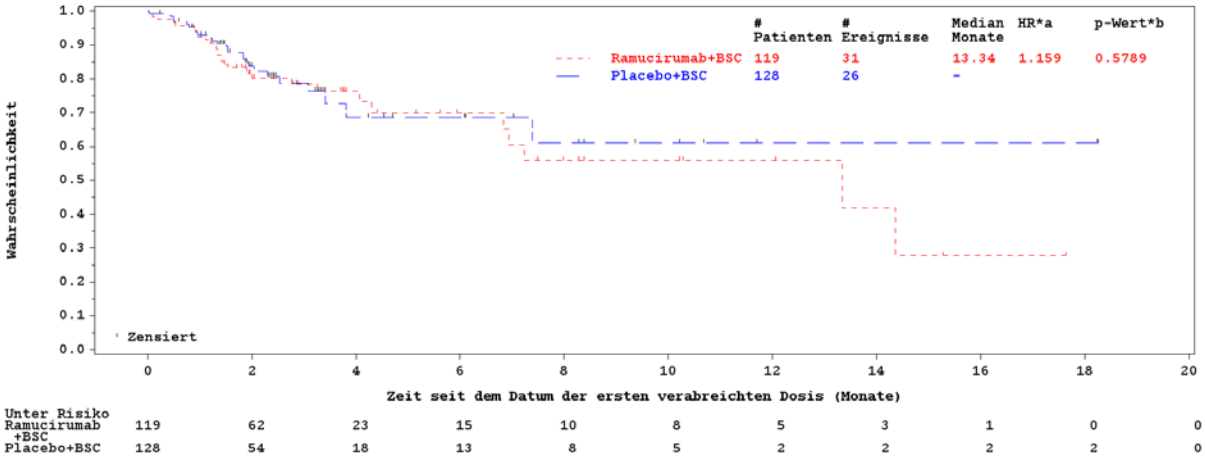
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-106 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE (Ereignisse mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



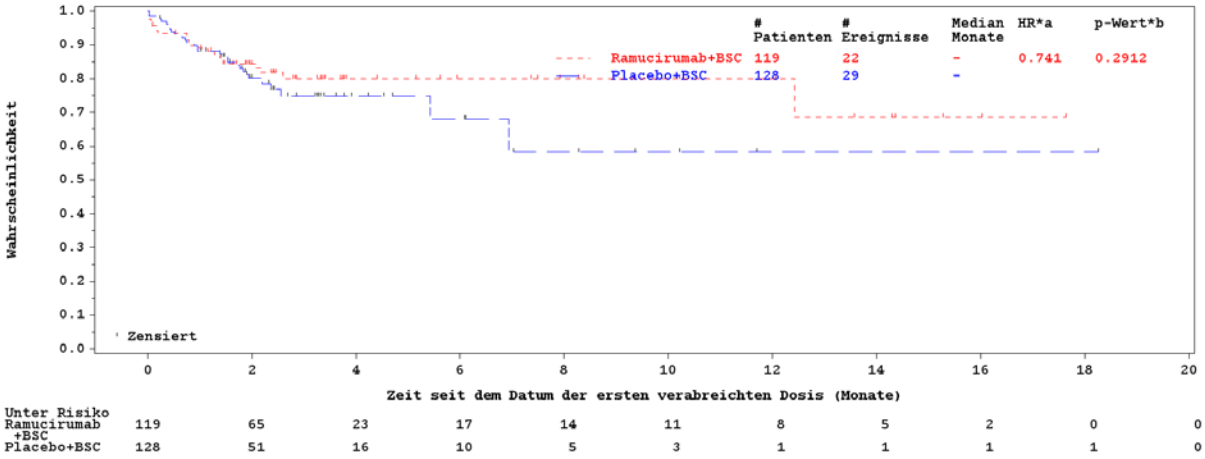
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-107 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Ödem peripher (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



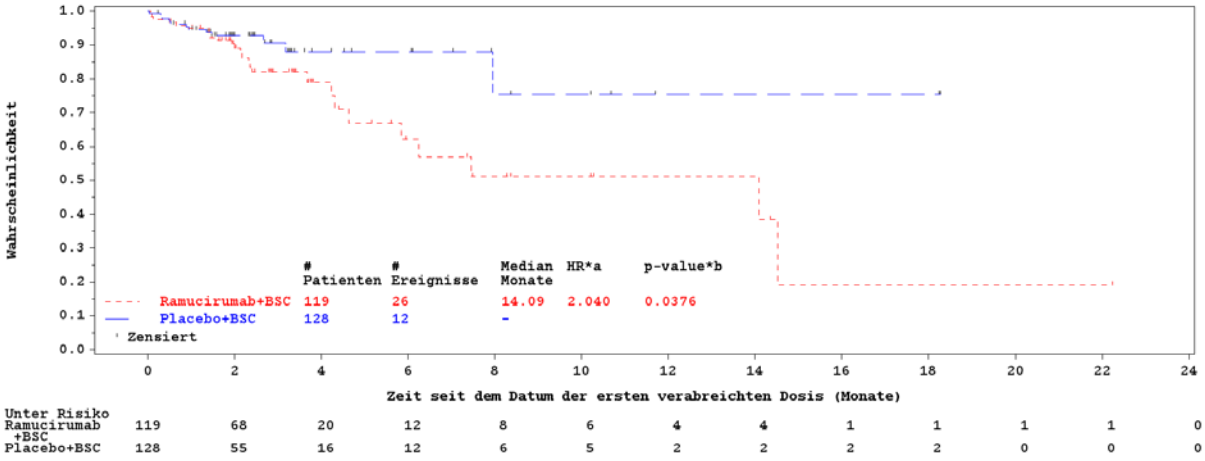
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-108 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Aszites (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



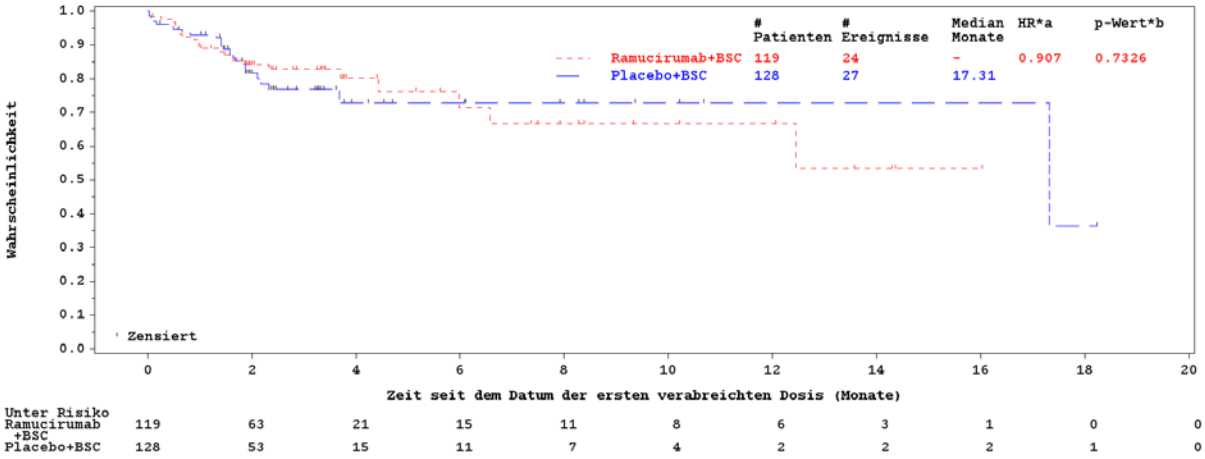
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-109 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Abdominalschmerz (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



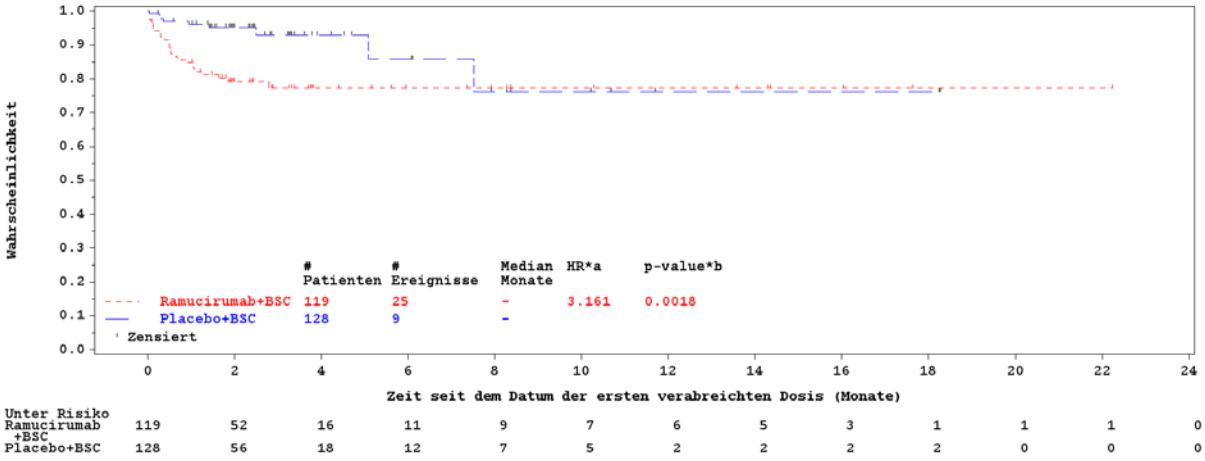
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-110 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Diarrhoe (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



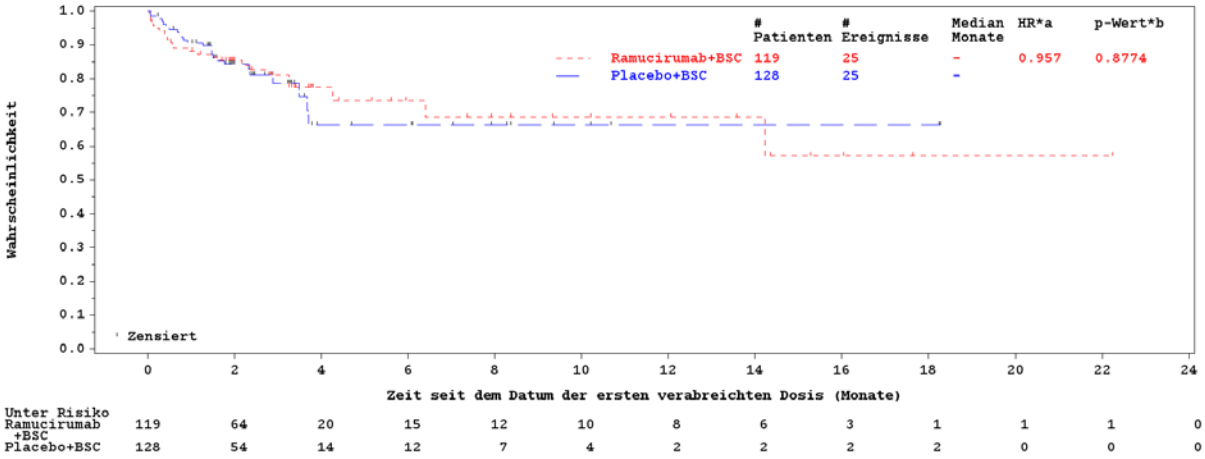
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-111 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Appetit vermindert (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

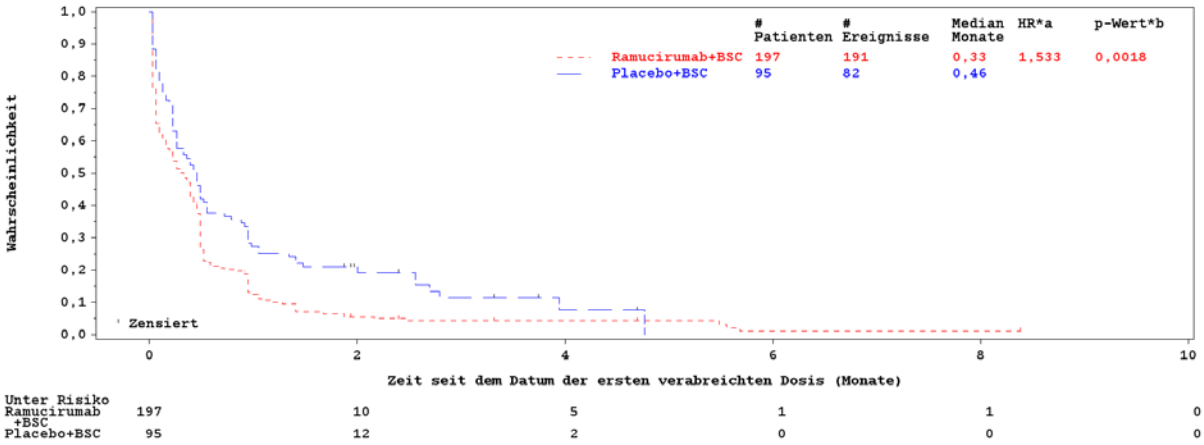
Abbildung 4-112 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Kopfschmerz (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

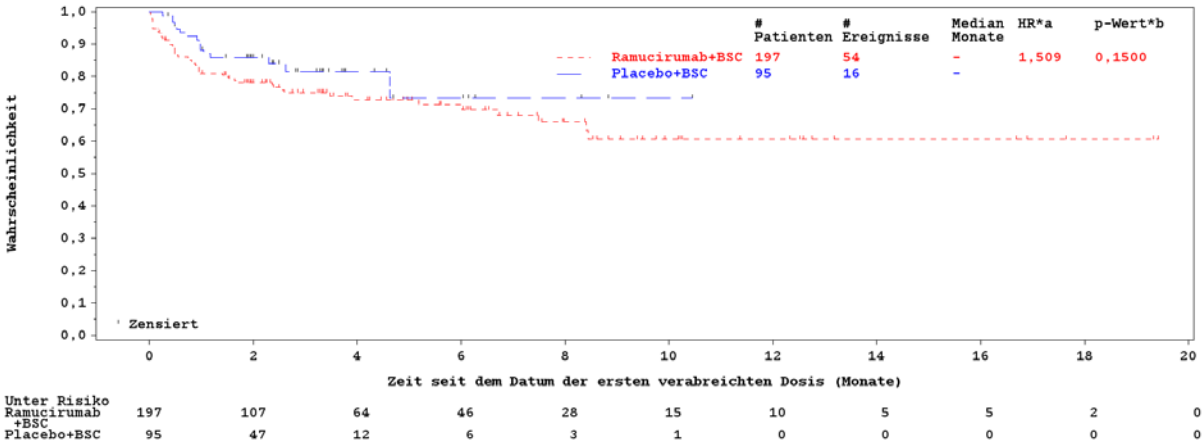
Abbildung 4-113 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

RCT REACH-2



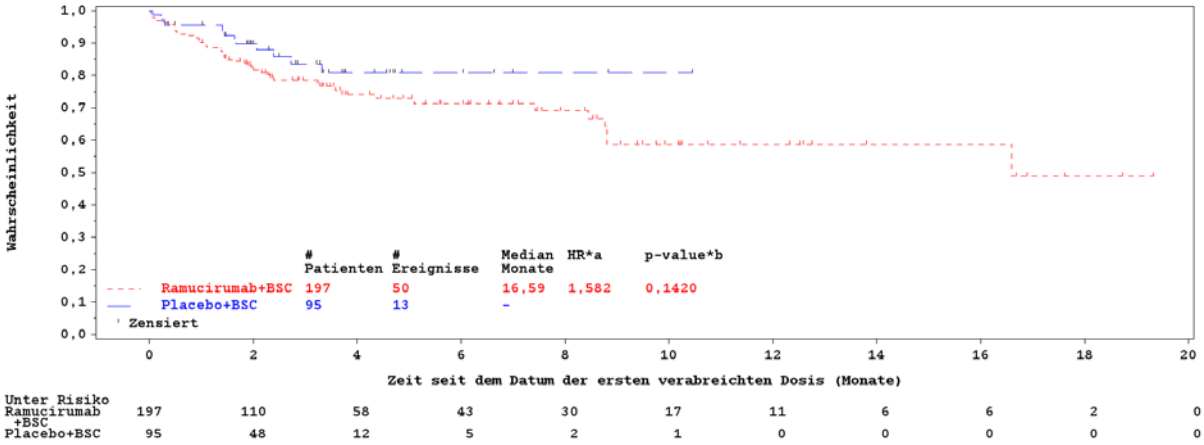
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-114 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE (UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



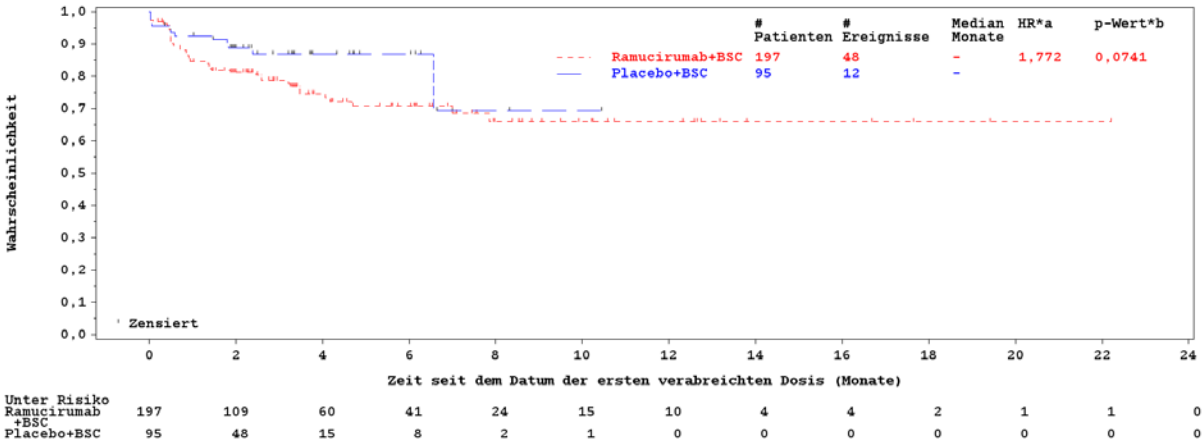
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-115 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Fatigue (individuelleUE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



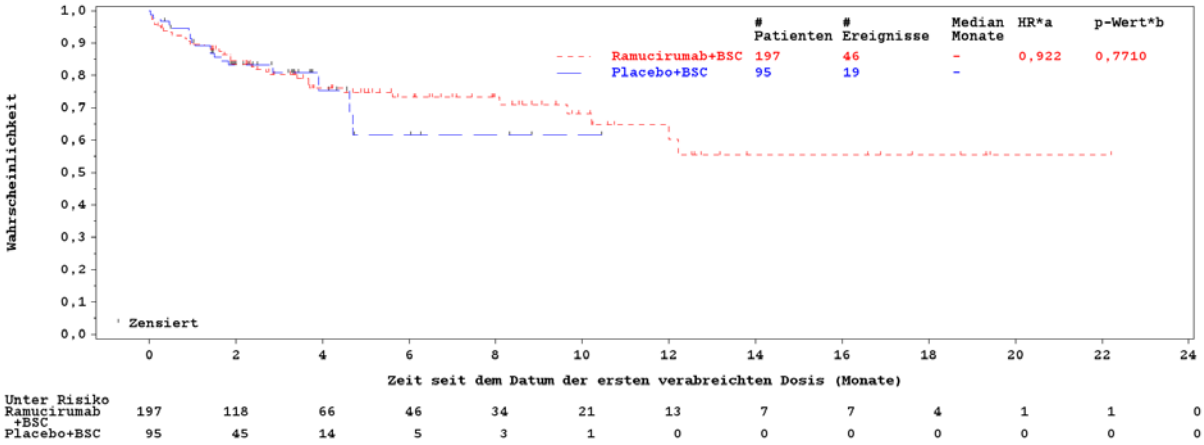
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-116 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Ödem peripher (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



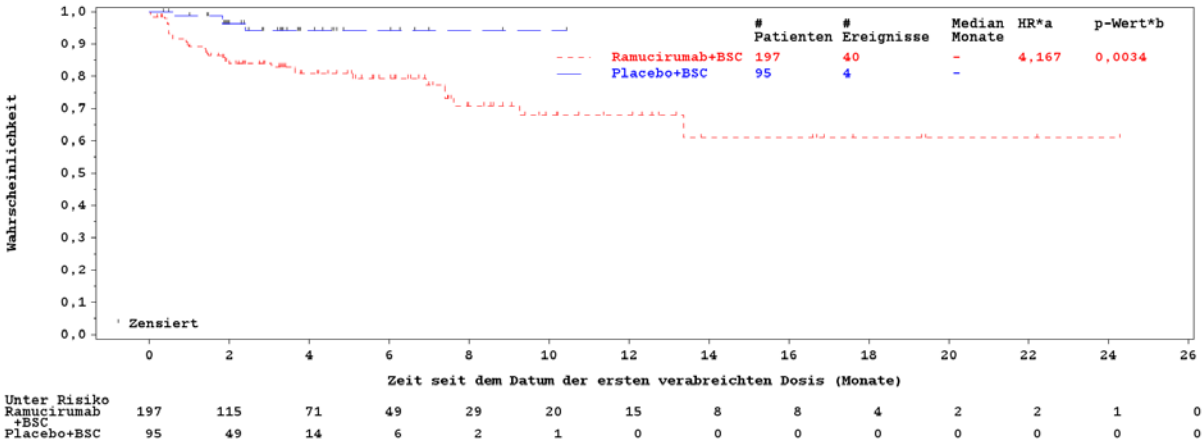
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-117 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



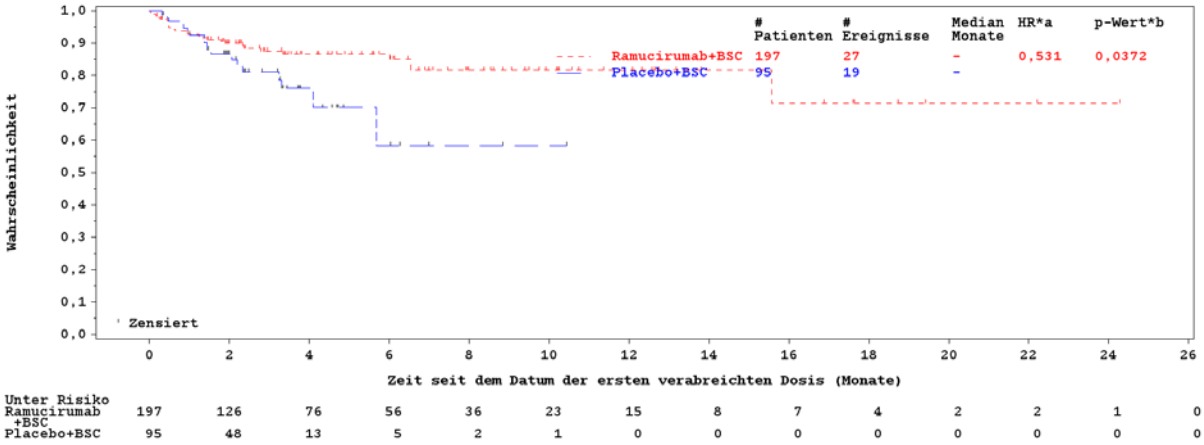
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-118 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Appetit vermindert (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

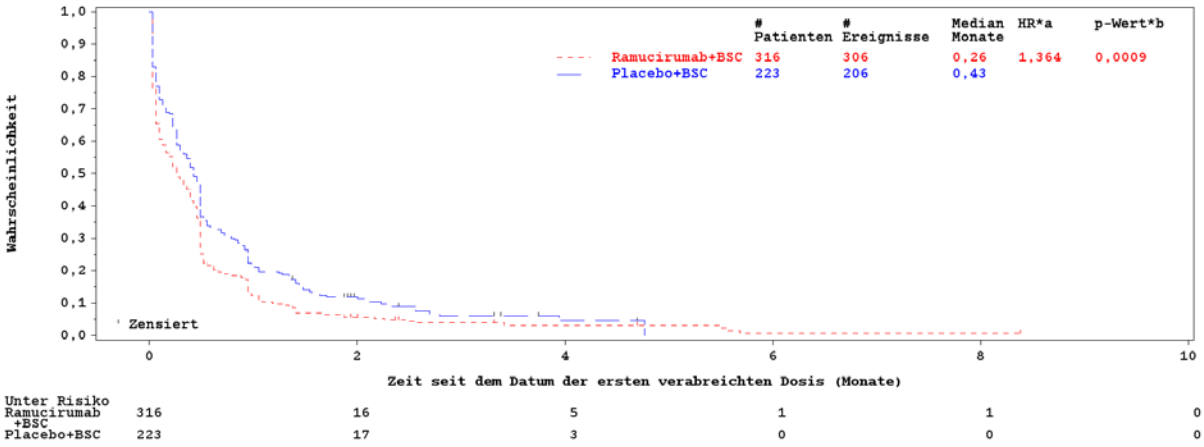
Abbildung 4-119 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

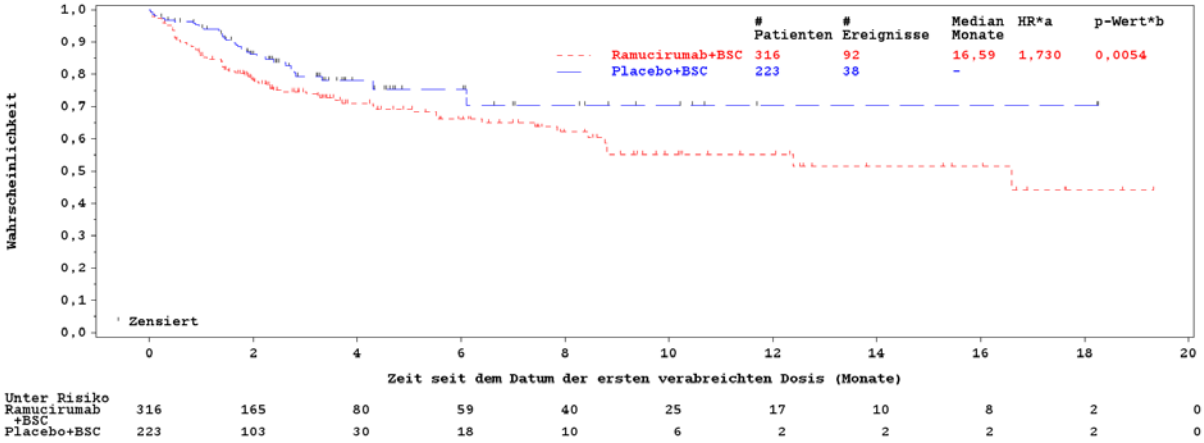
Abbildung 4-120 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Obstipation (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

Gepoolte REACH-Studien (AFP$_{high}$)



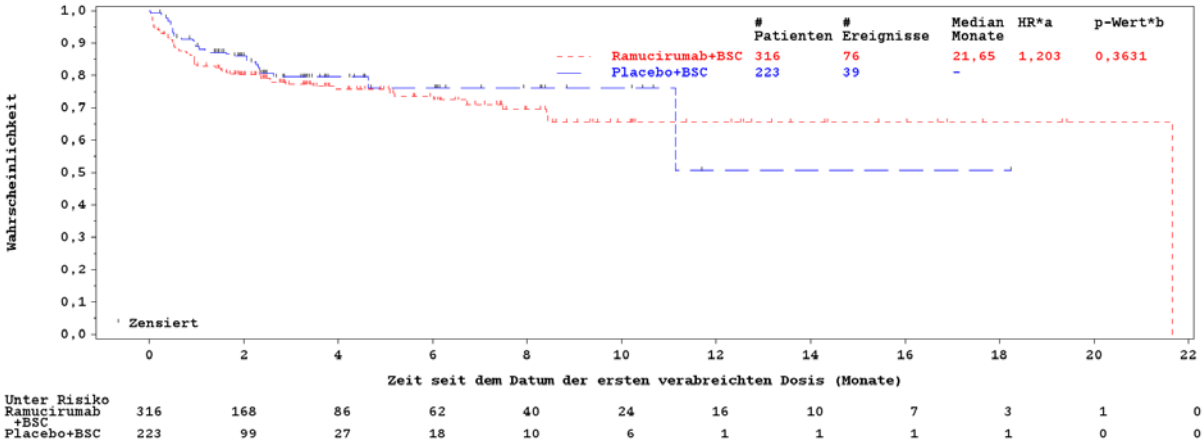
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-121 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE (UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP$_{high}$) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP$_{high}$ Safety-Population)



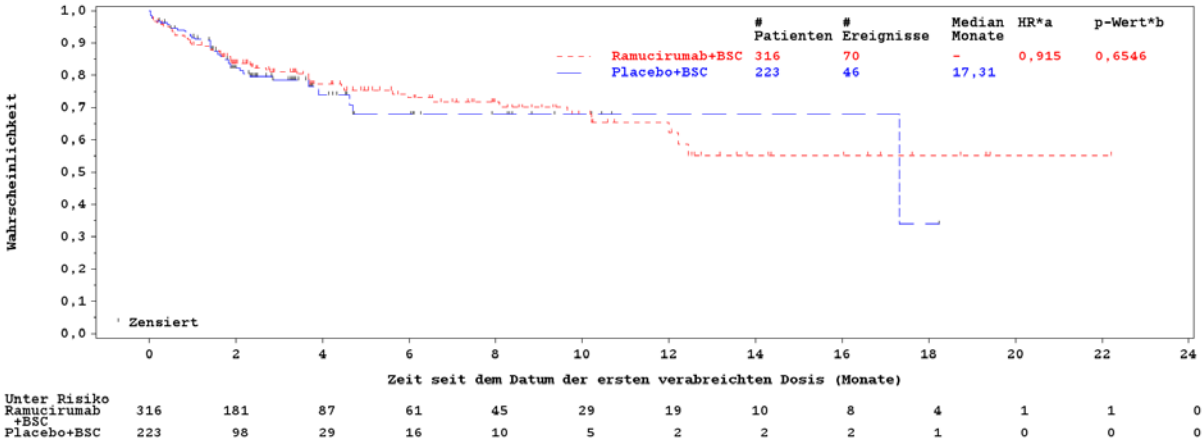
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-122 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Ödem peripher (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP$_{high}$) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP$_{high}$ Safety-Population)



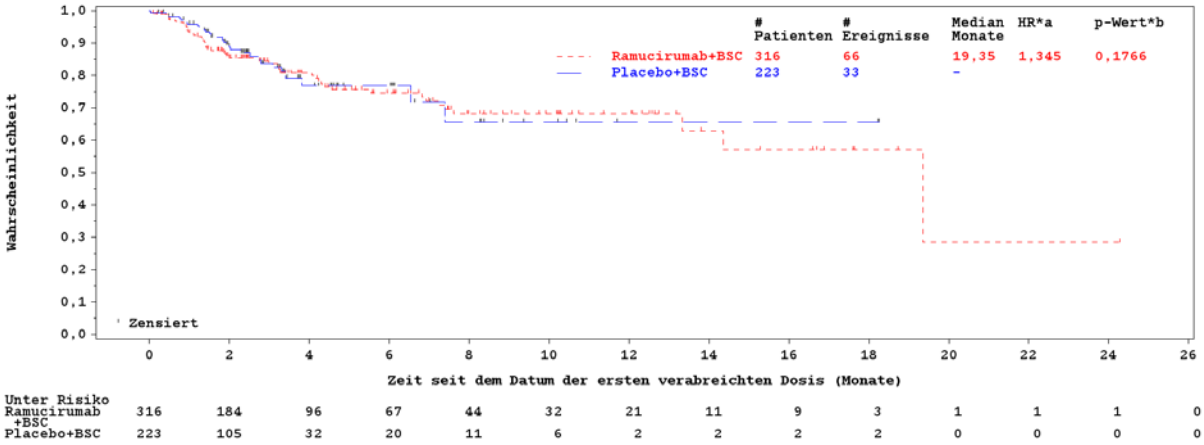
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-123 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Fatigue (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



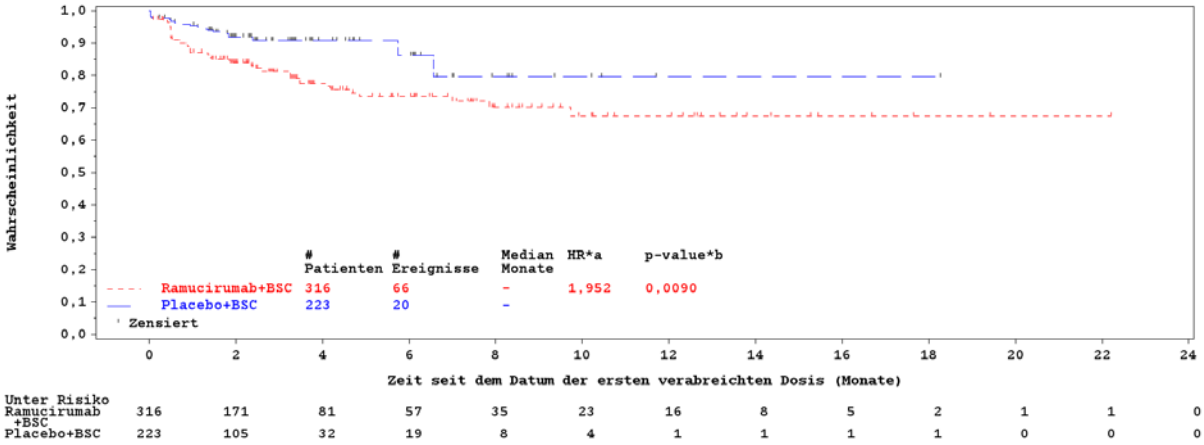
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-124 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Appetit vermindert (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; b: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-125 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aszites (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

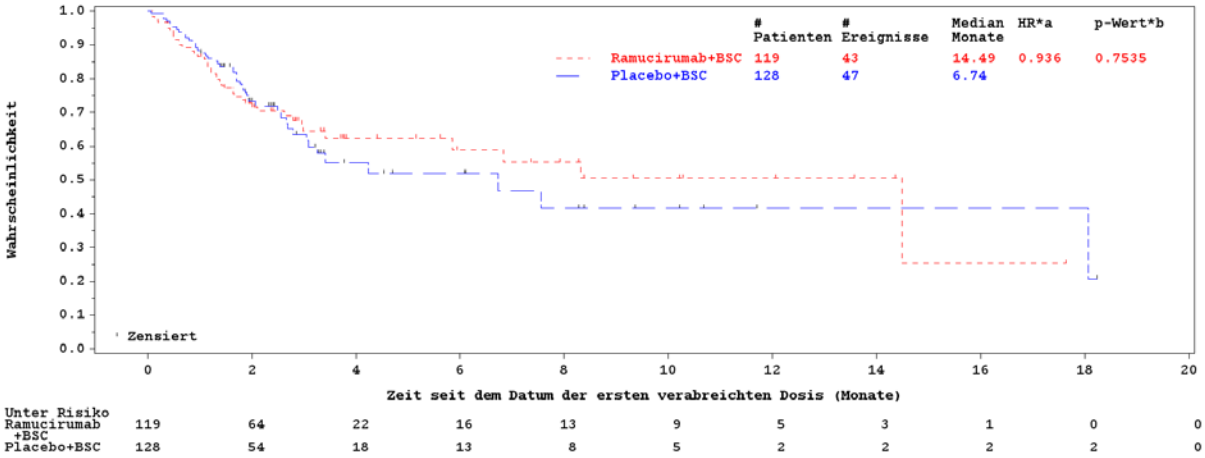


Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; b: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-126 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (individuelle UE mit ≥ 20% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

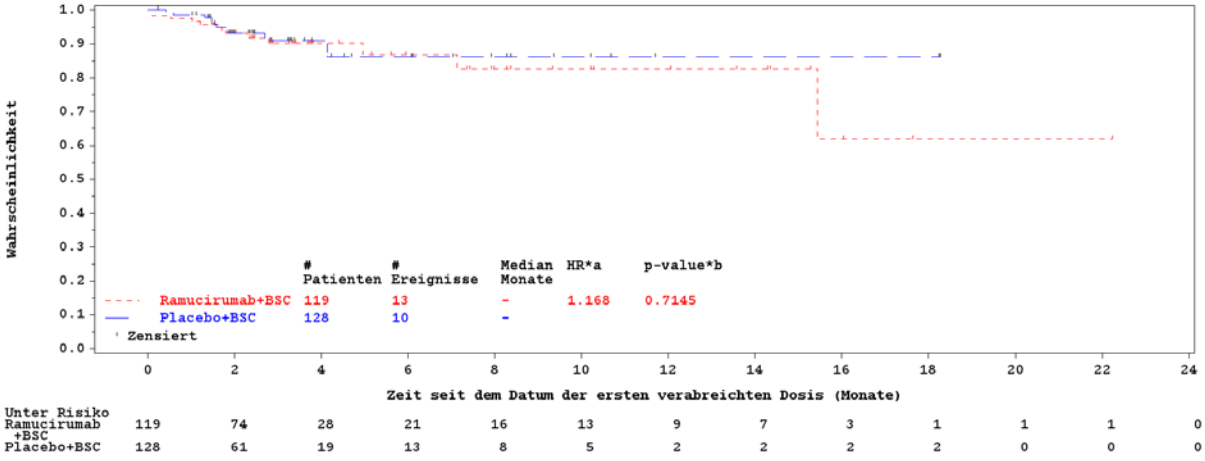
Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm)

RCT REACH



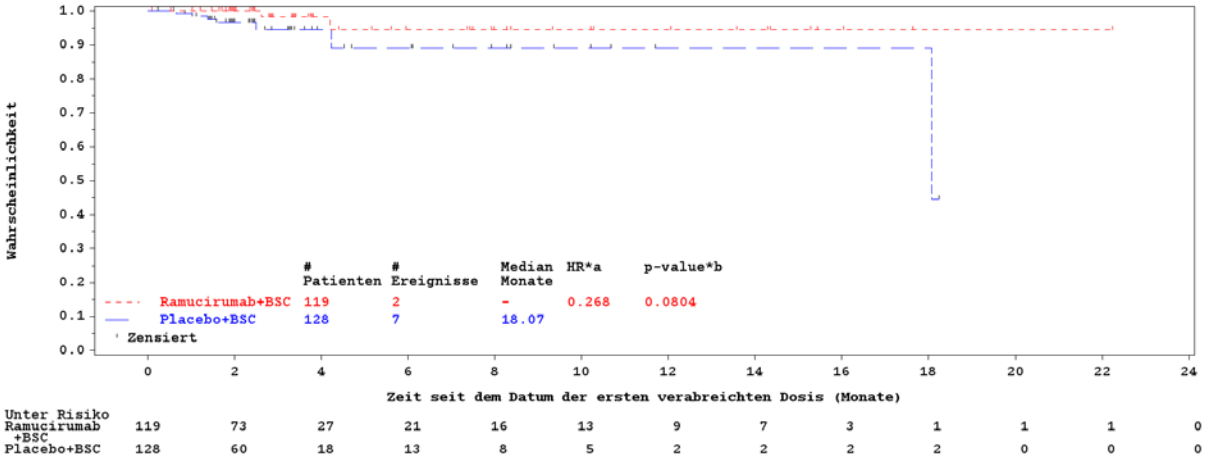
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-127 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von SUE (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



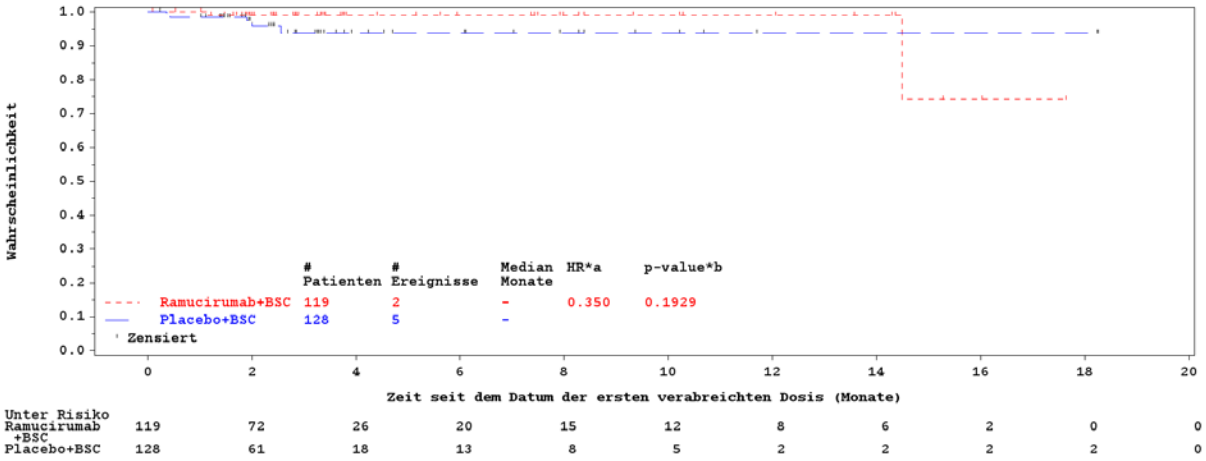
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-128 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten der Progression einer bösartigen Neubildung (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



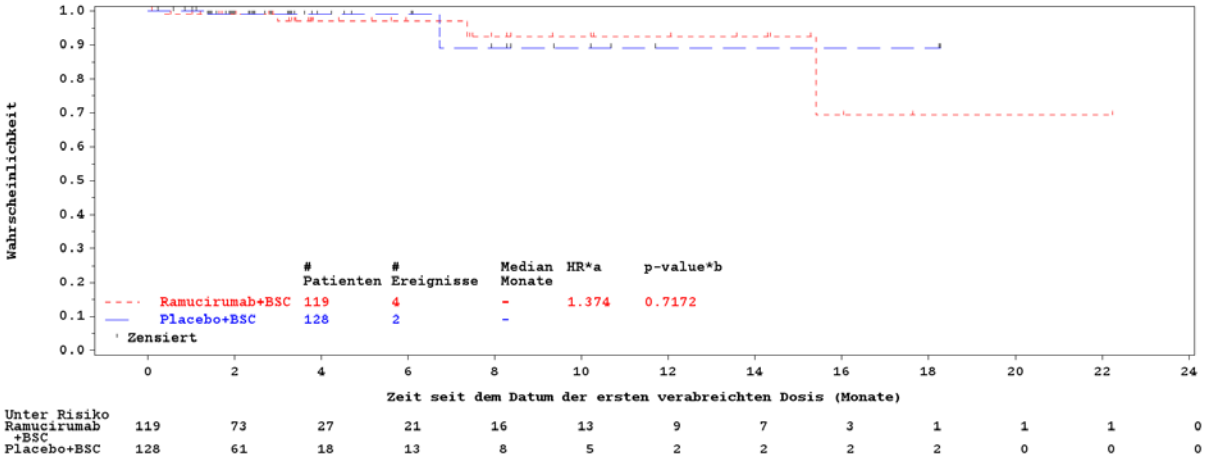
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-129 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutenden Ösophagusvarizen (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



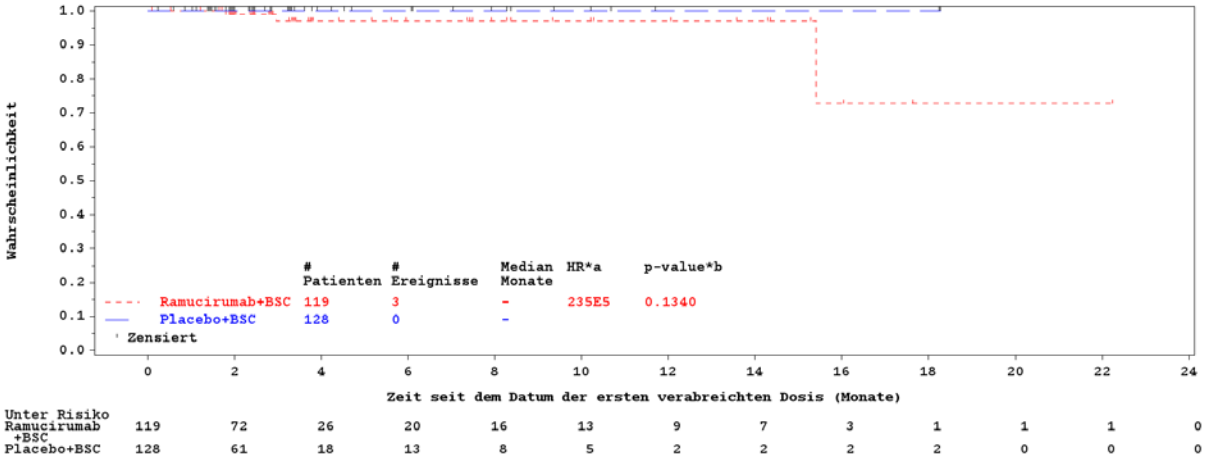
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-130 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Abdominalschmerz (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-131 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten einer Generellen Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

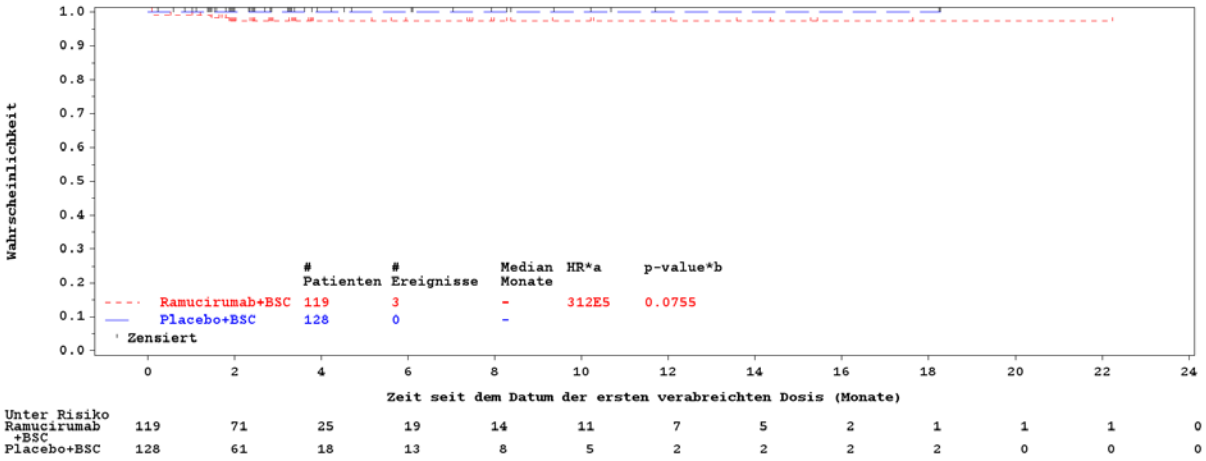


Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-132 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinalen Blutungen (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

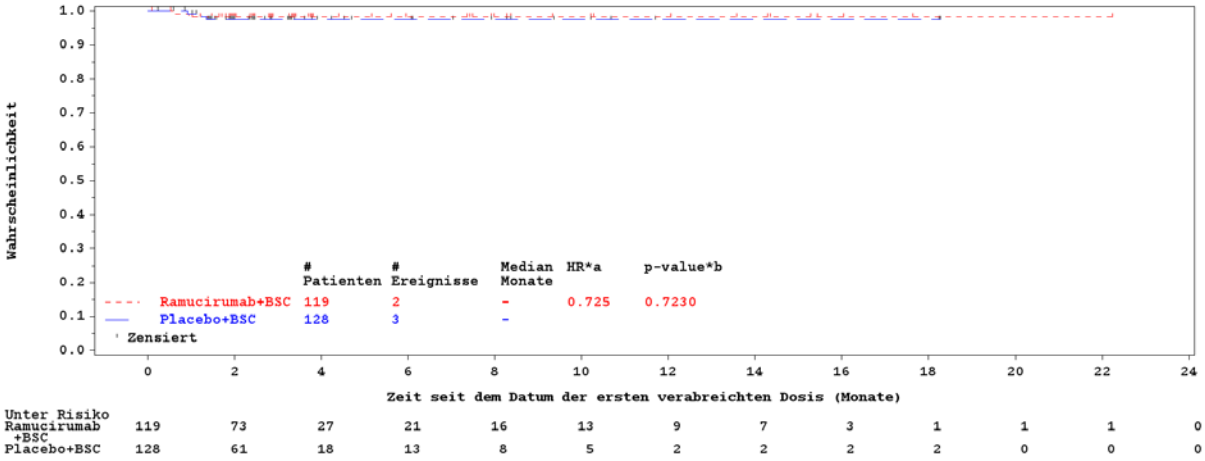
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-133 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischer Enzephalopathie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



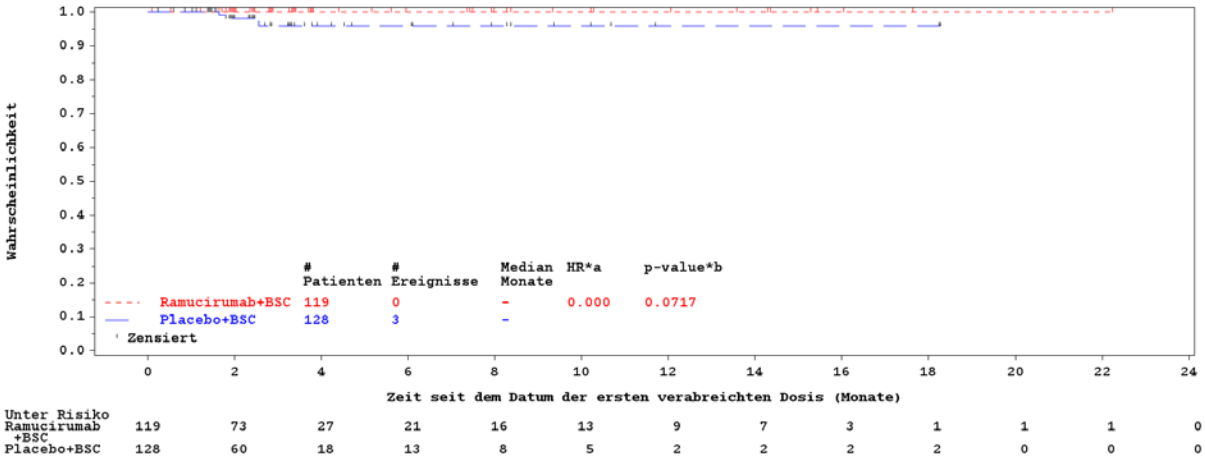
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-134 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Fieber (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



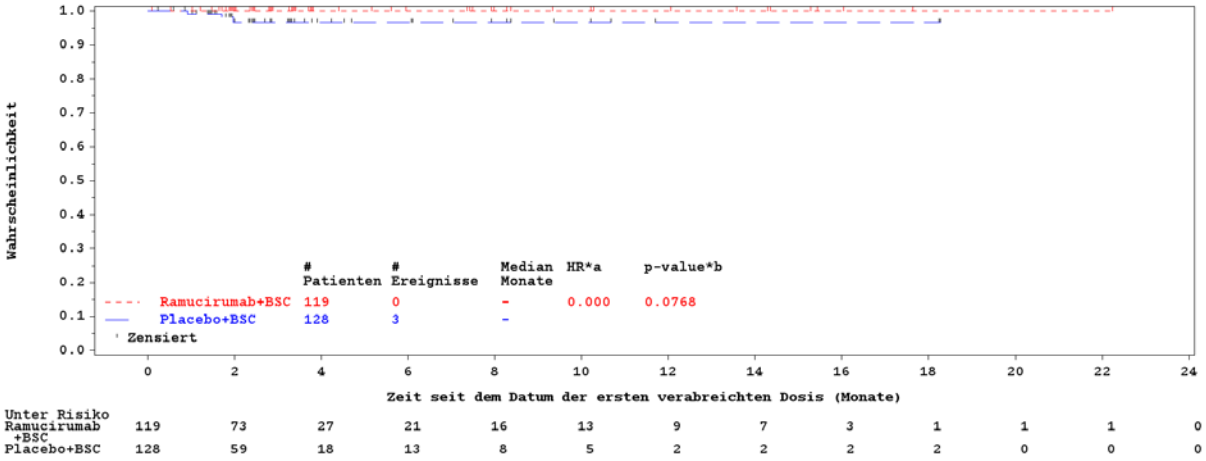
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-135 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aszites (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



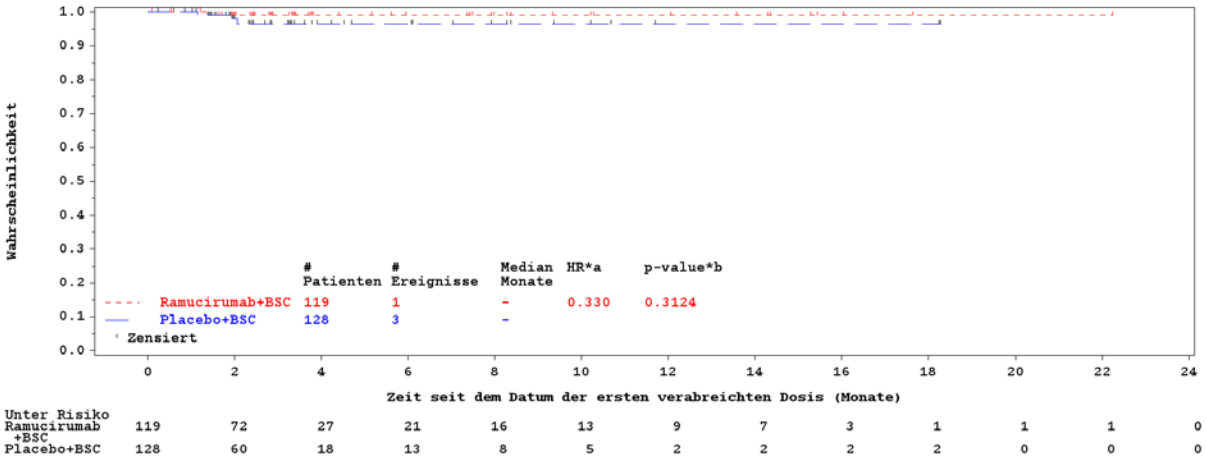
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-136 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Rückenschmerzen (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



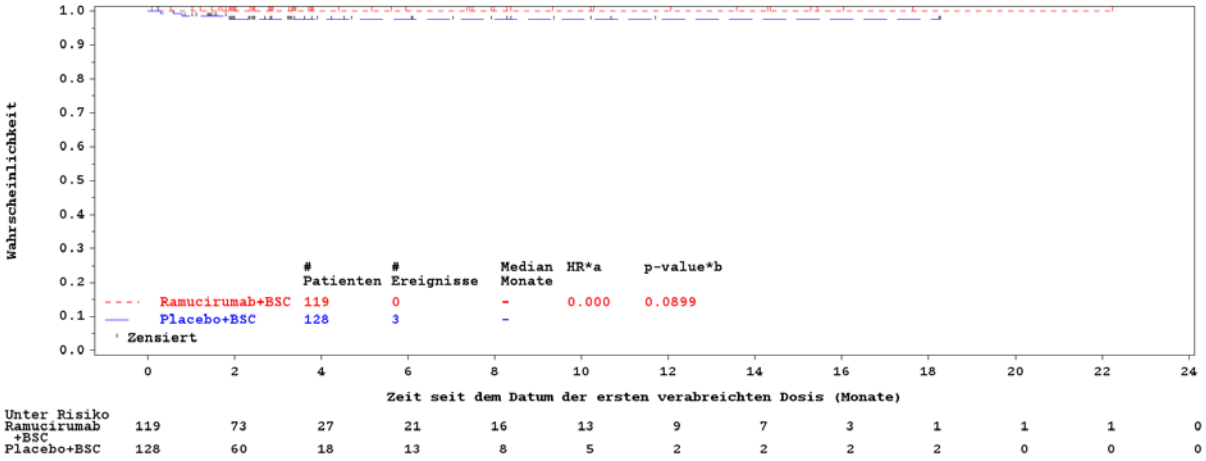
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-137 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Leberversagen (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



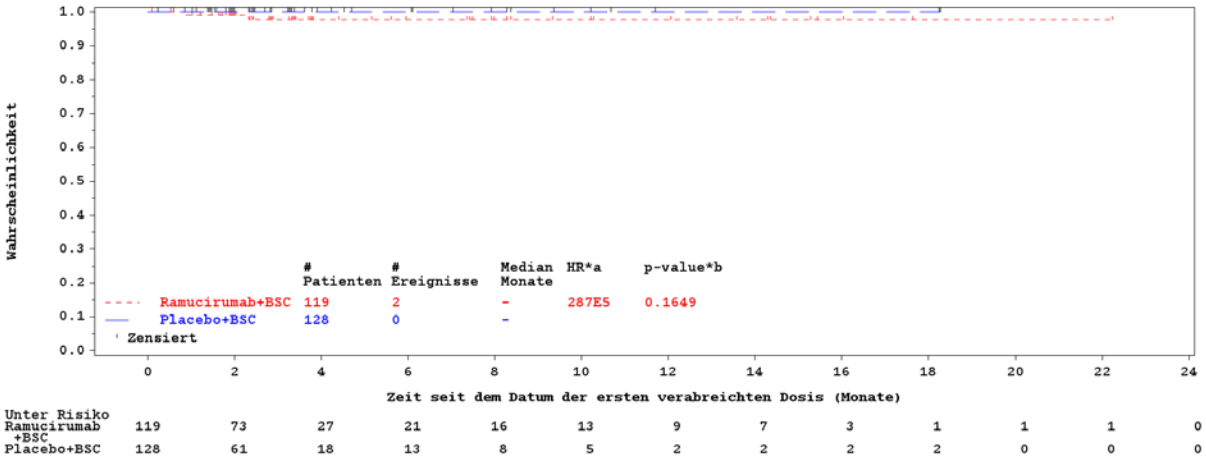
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-138 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyperbilirubinämie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



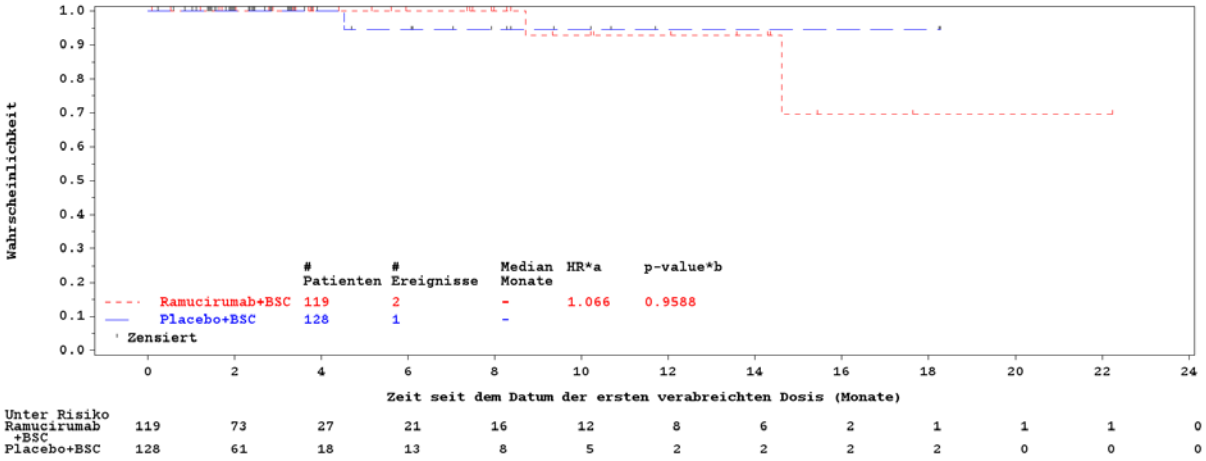
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-139 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Tumorschmerz (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



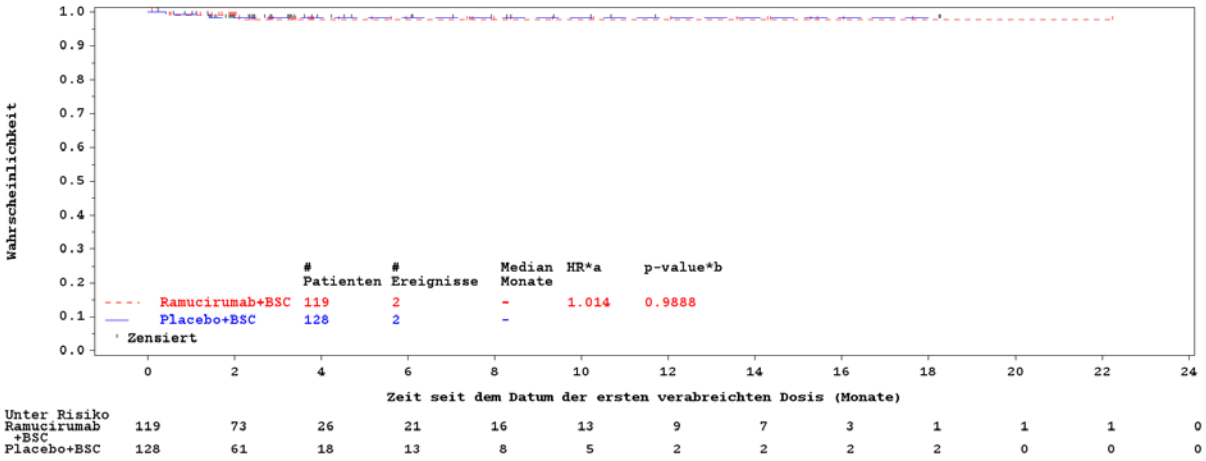
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-140 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Asthenie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



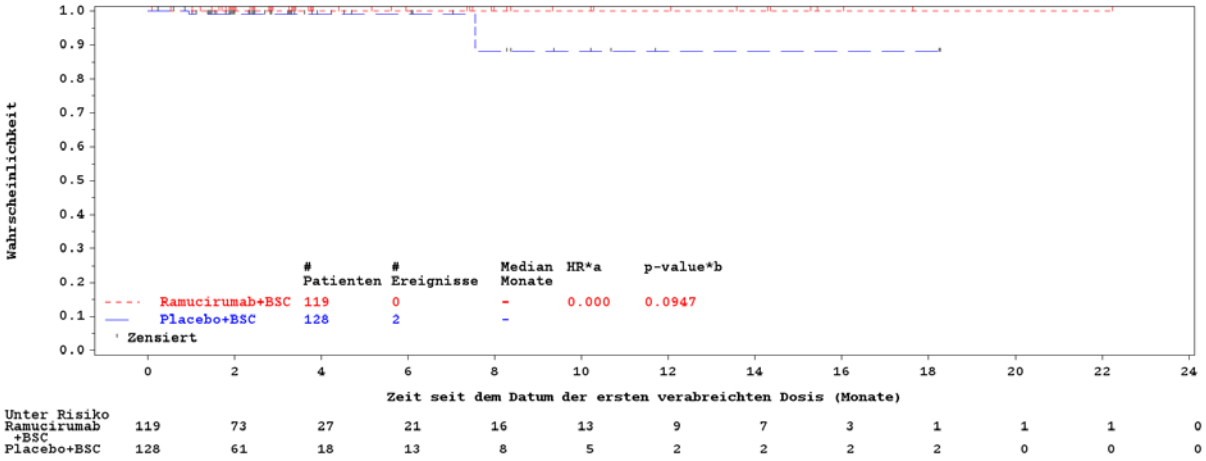
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-141 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Cholangitis (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



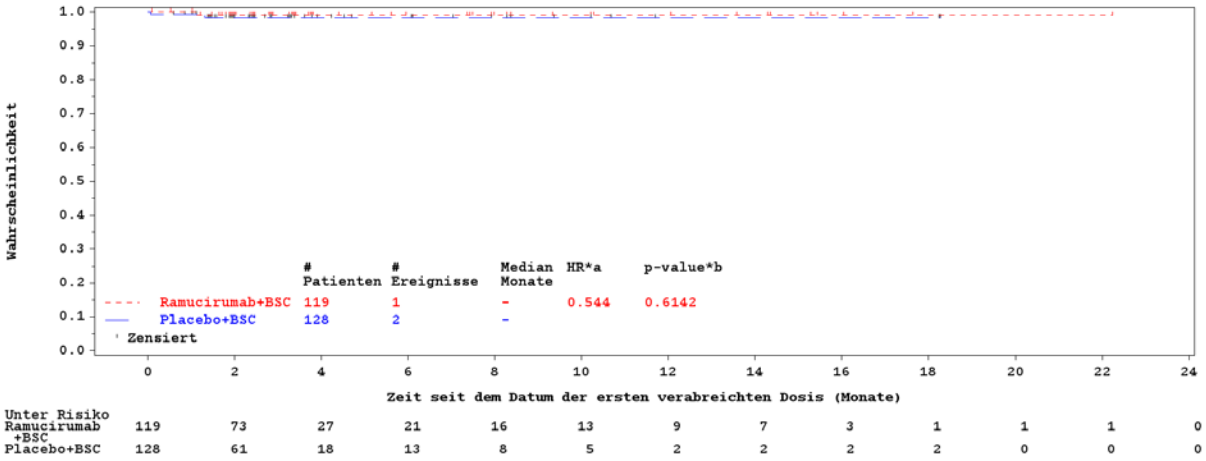
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-142 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Pleuraerguss (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



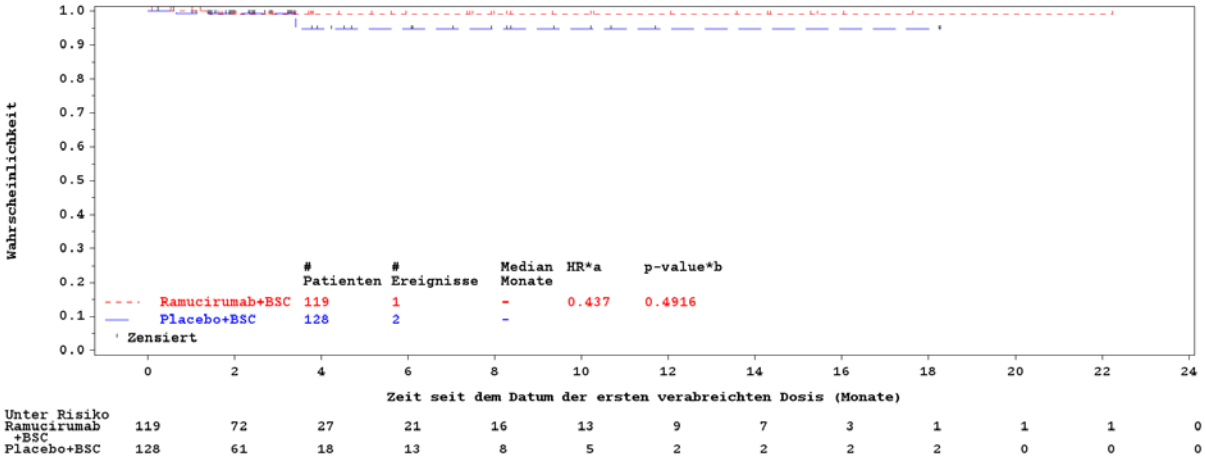
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-143 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Gelbsucht cholestatisch (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

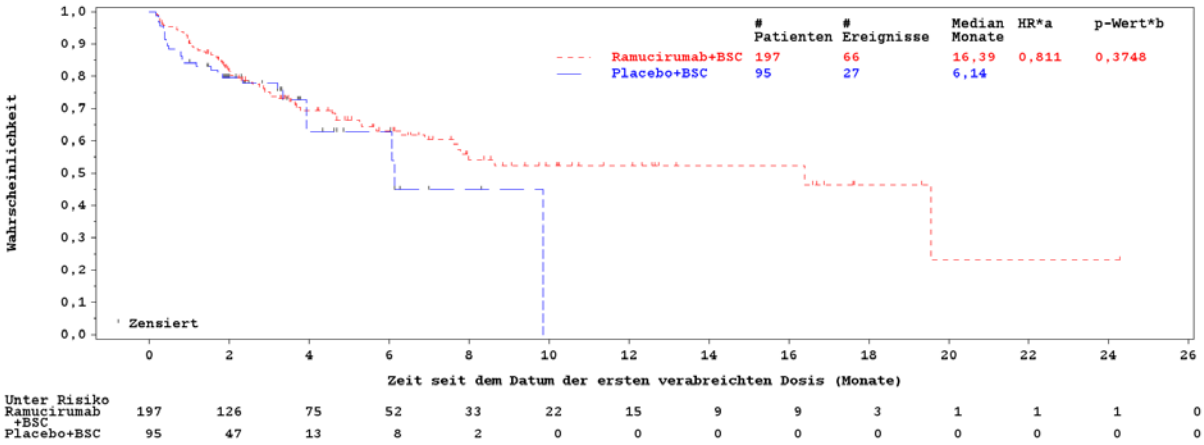
Abbildung 4-144 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Rupturiertem Leberkarzinom (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

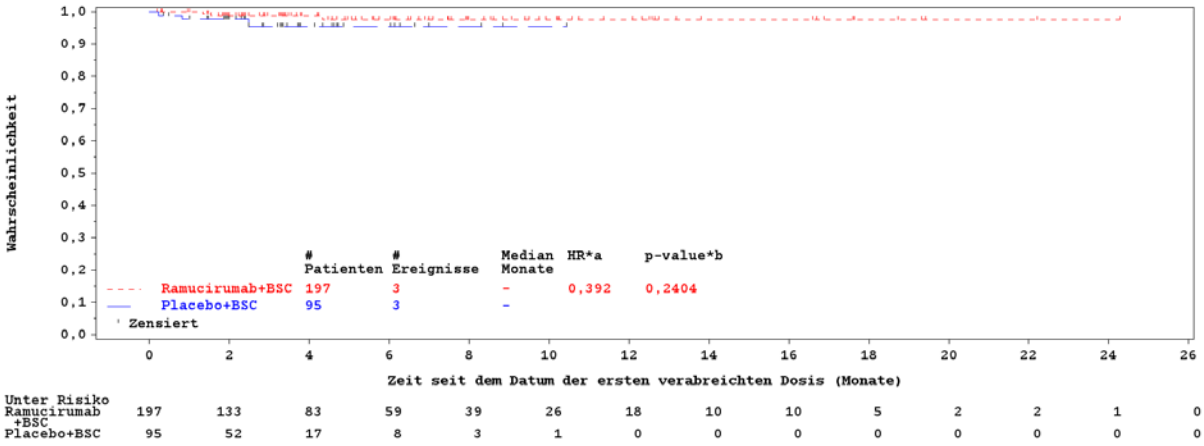
Abbildung 4-145 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Lungenembolie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

RCT REACH-2



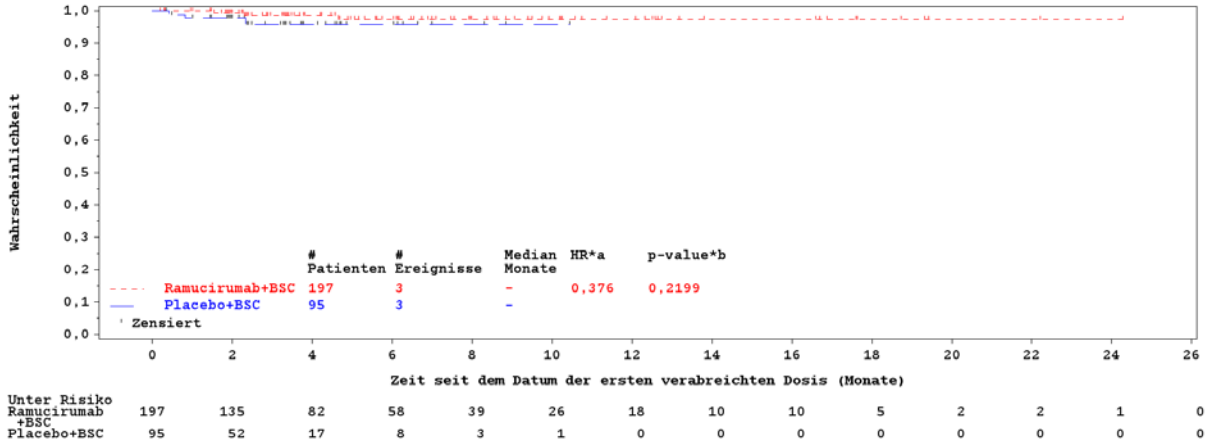
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-146 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von SUE (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



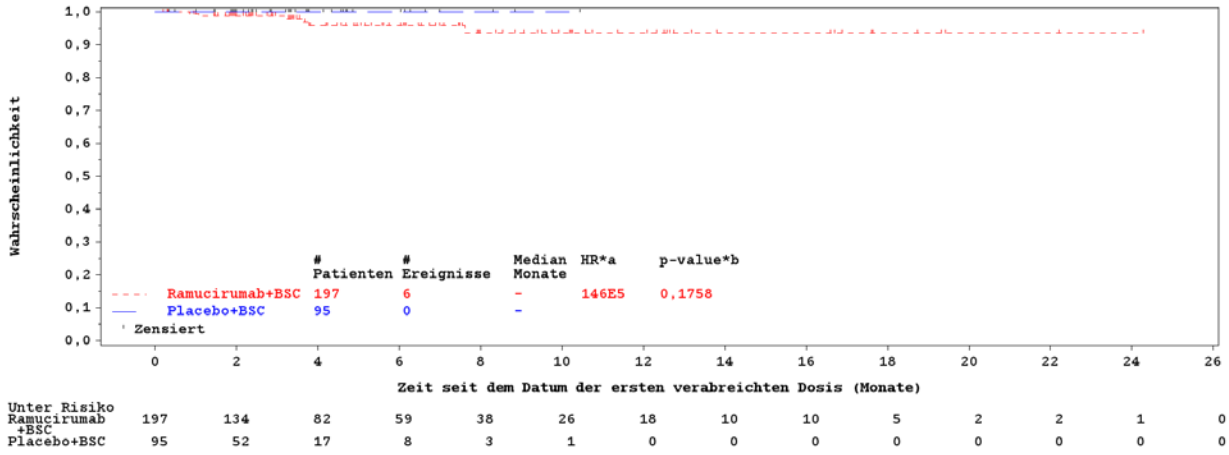
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-147 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Dyspnoe (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



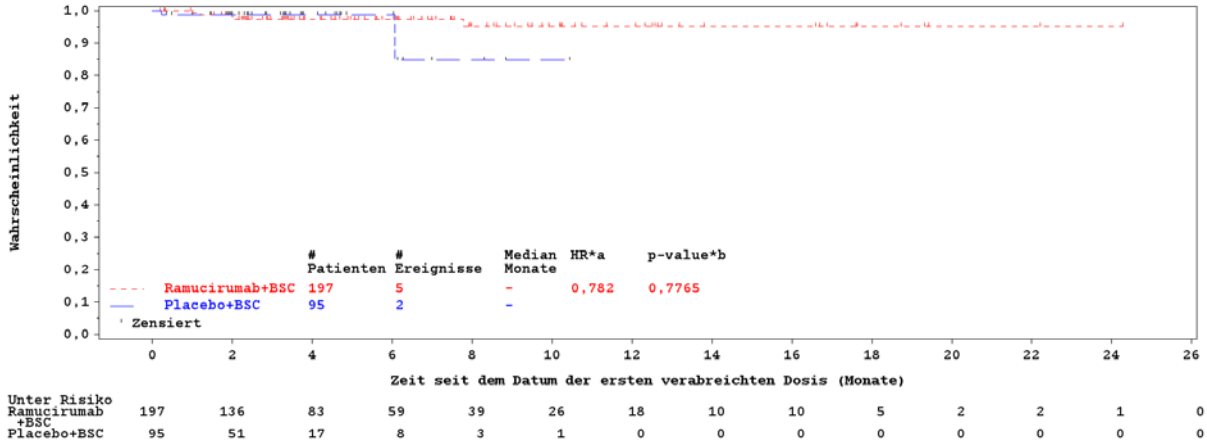
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-148 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Sepsis (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



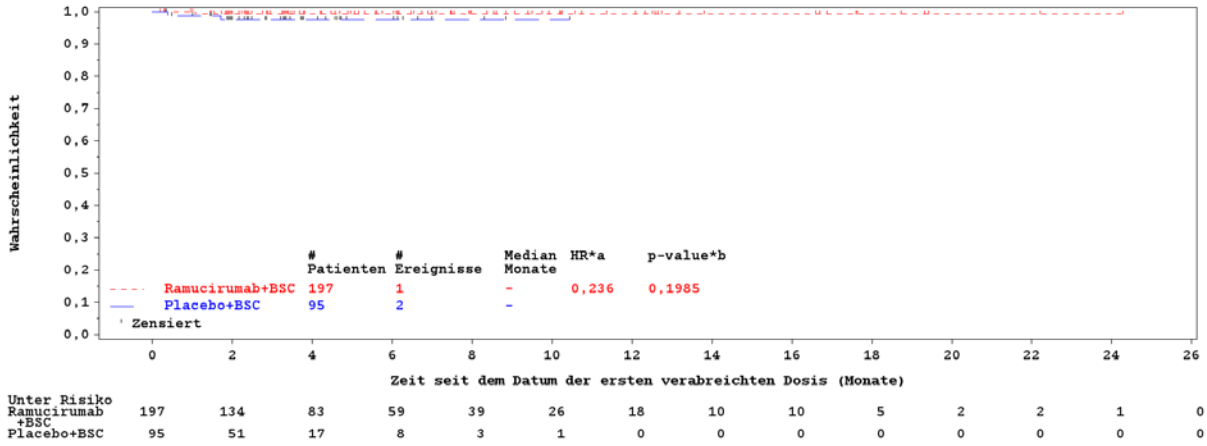
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aszites (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



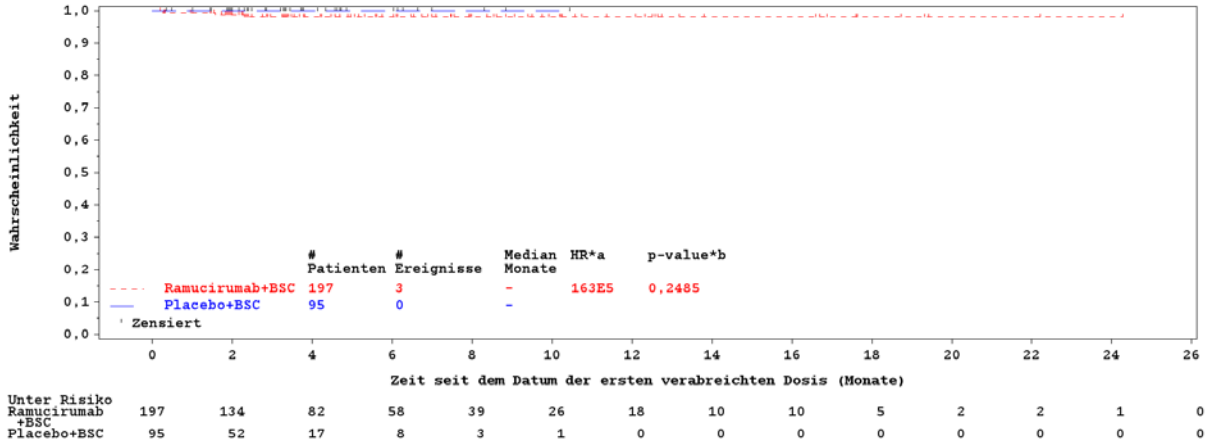
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-150 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Pneumonie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



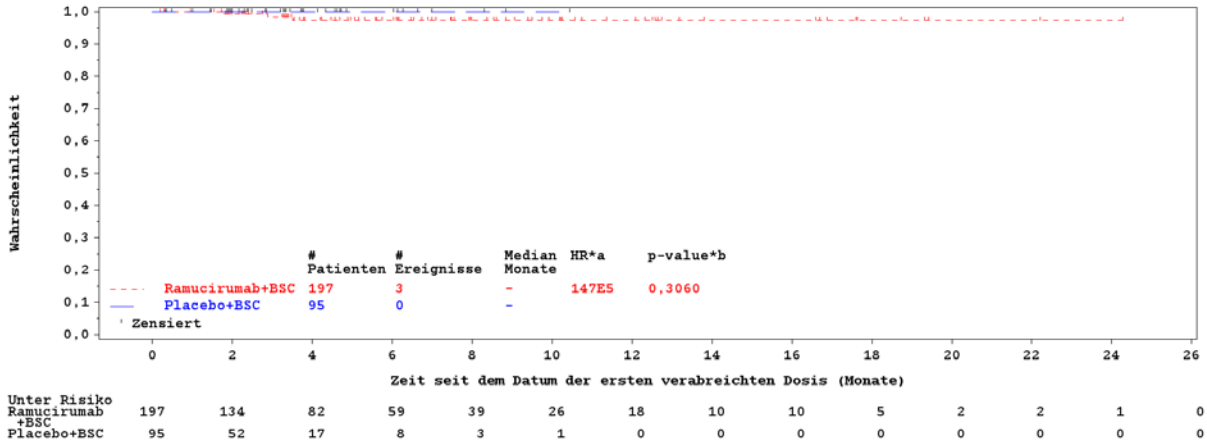
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-151 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Peritonitis (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



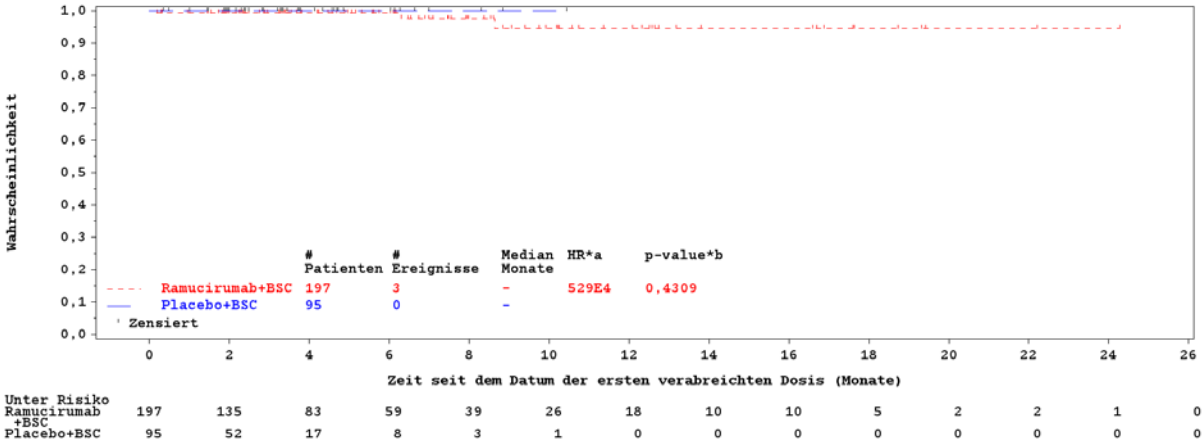
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-152 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Abdominalschmerz (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

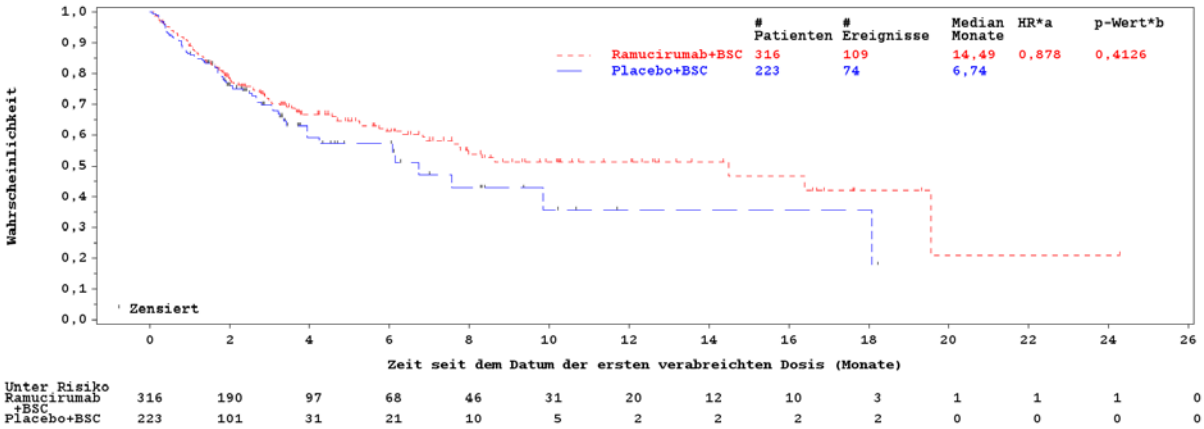
Abbildung 4-153 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Akuter Nierenschädigung (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

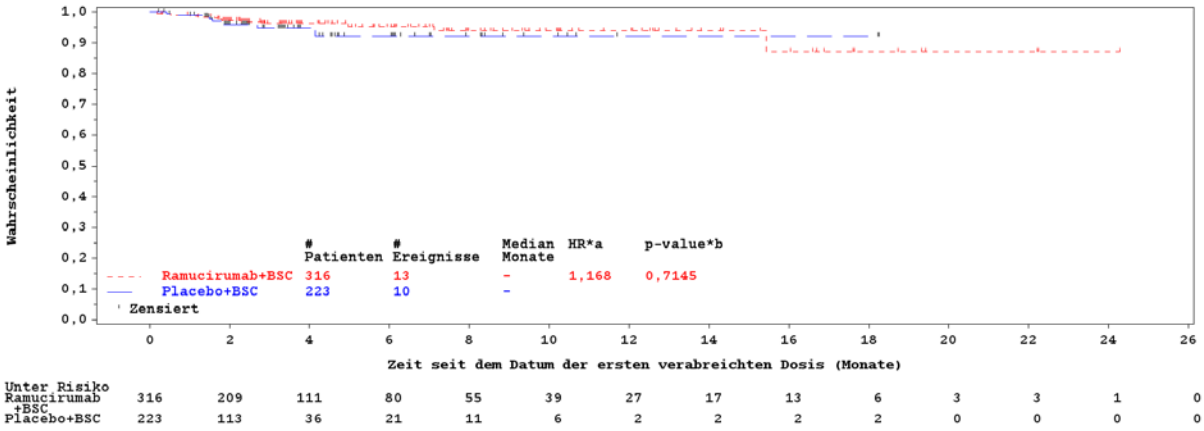
Abbildung 4-154 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischer Enzephalopathie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

Gepoolte REACH-Studien (AFP$_{high}$)



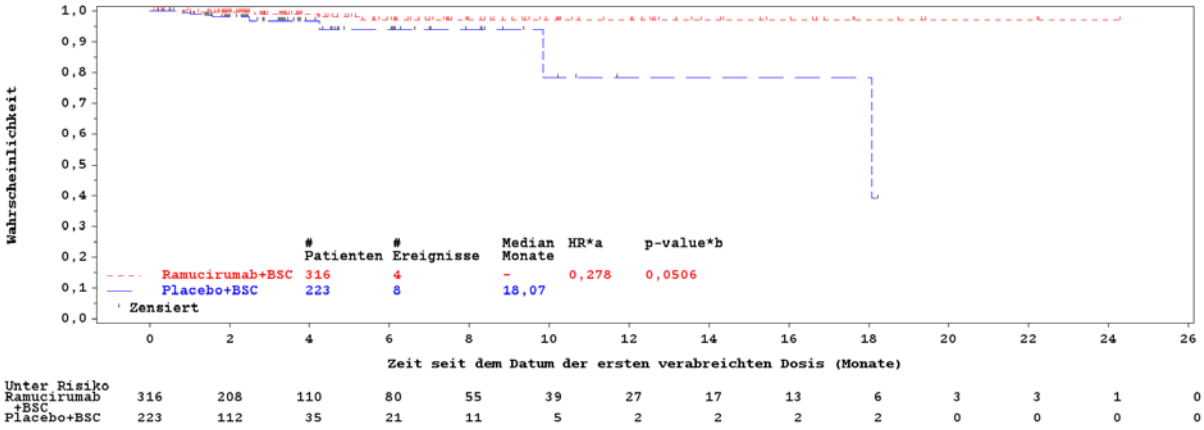
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-155 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von SUE (Ereignisse mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP$_{high}$) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP$_{high}$ Safety-Population)



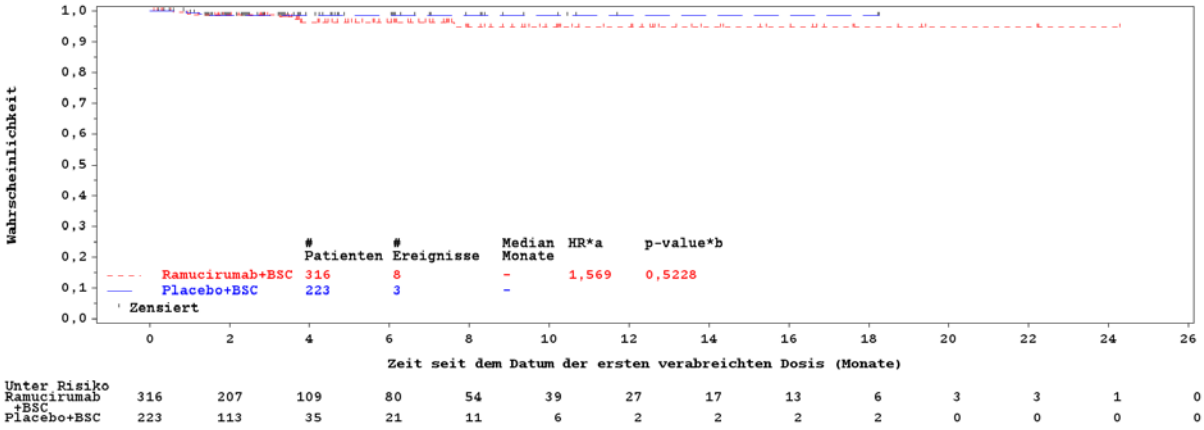
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-156 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten der Progression einer bösartigen Neubildung (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP$_{high}$) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP$_{high}$ Safety-Population)



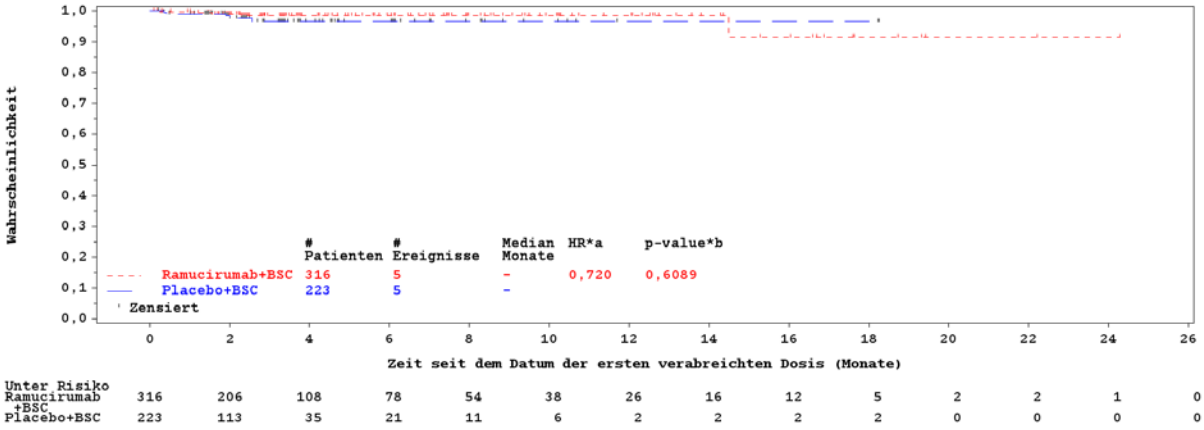
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-157 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutenden Ösophagusvarizen (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



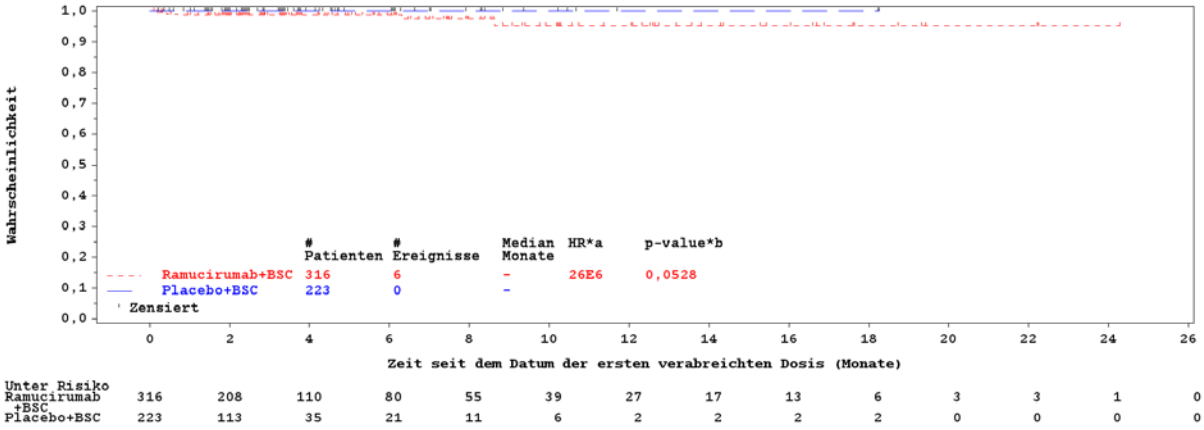
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-158 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aszites (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



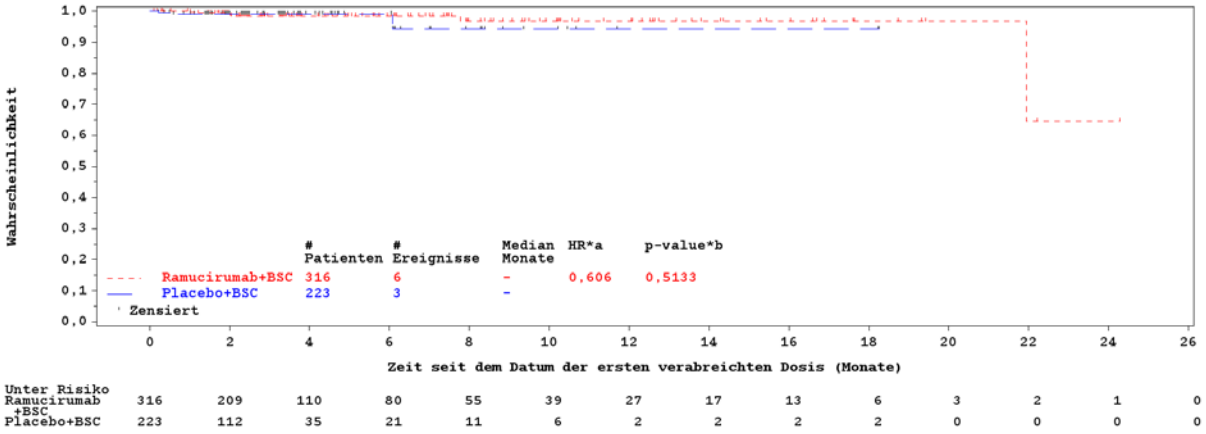
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-159 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Abdominalschmerz (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



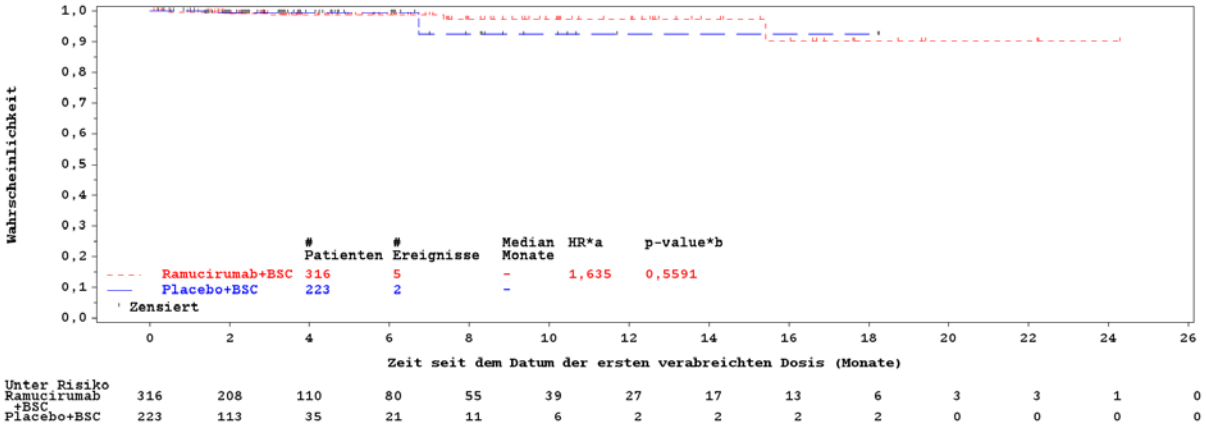
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-160 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischer Enzephalopathie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



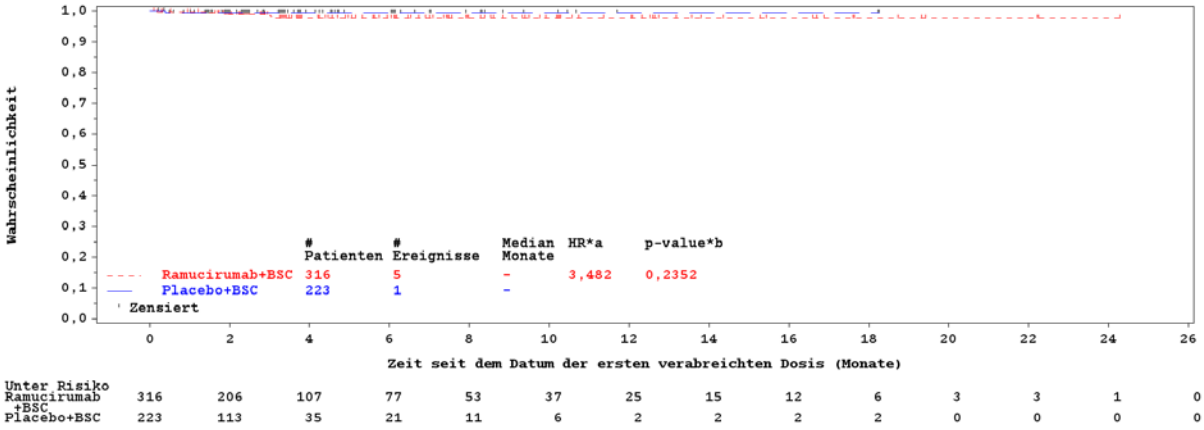
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-161 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Pneumonie (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-162 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten einer Generellen Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

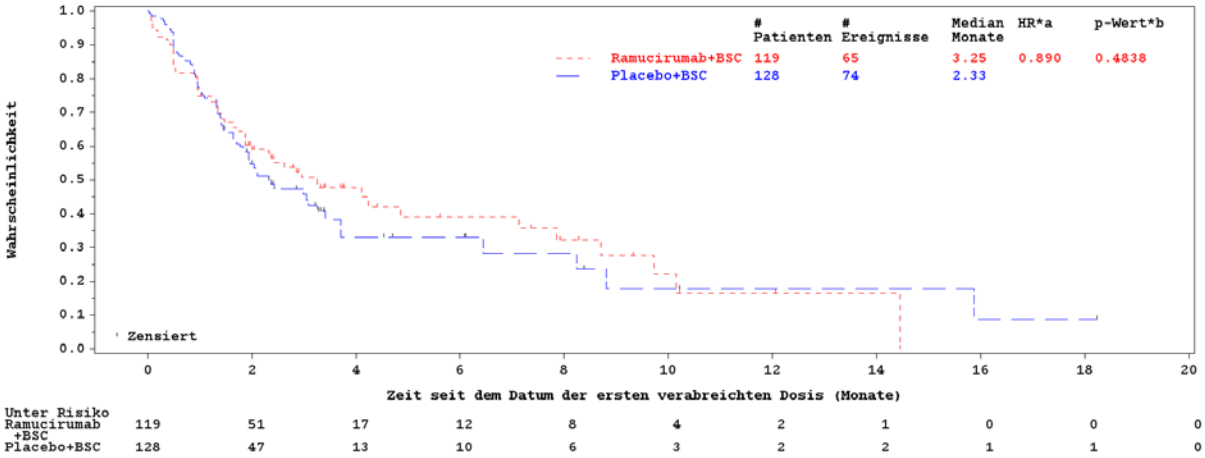


Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-163 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Fieber (SUE mit ≥ 1,5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

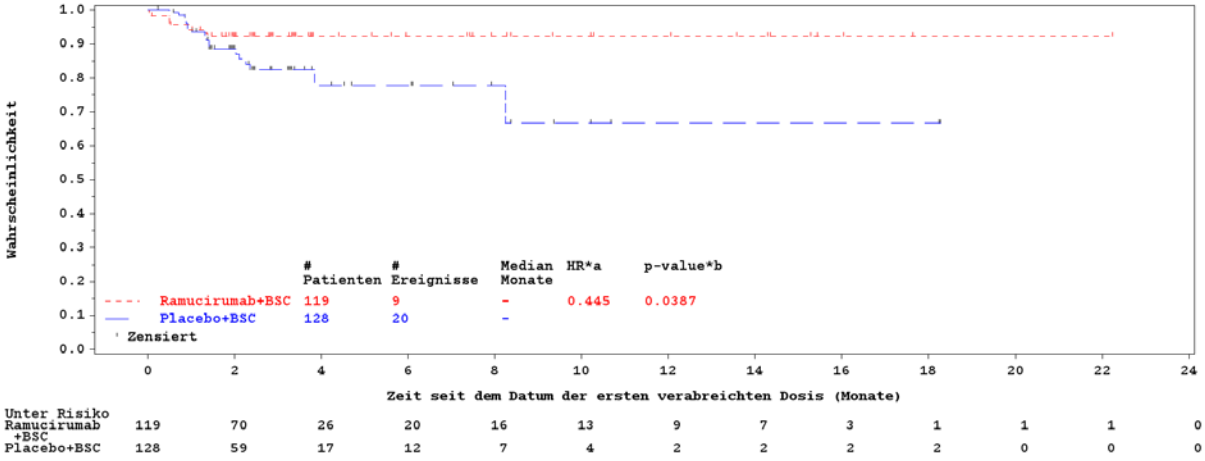
Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten Unerwünschter Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm)

RCT REACH



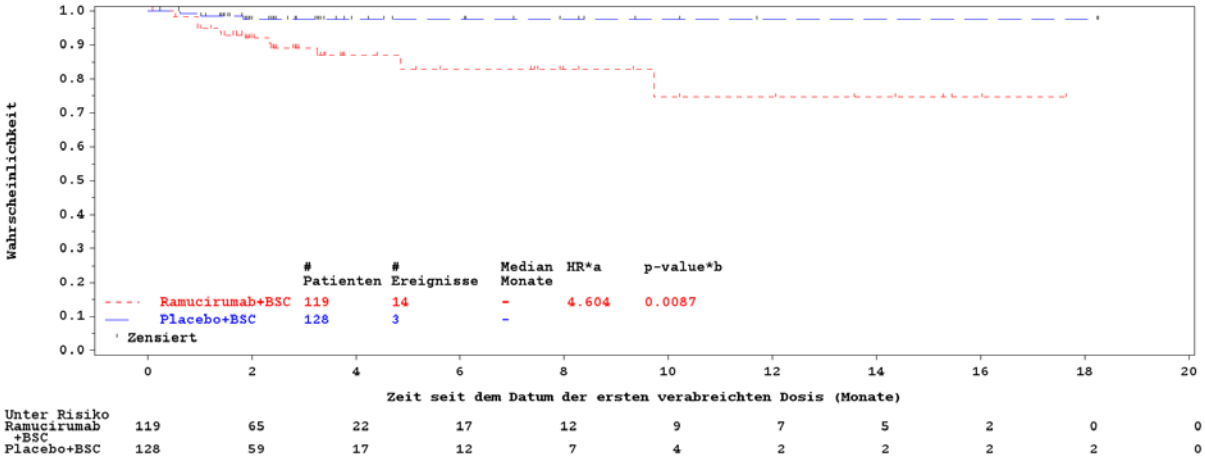
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-164 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



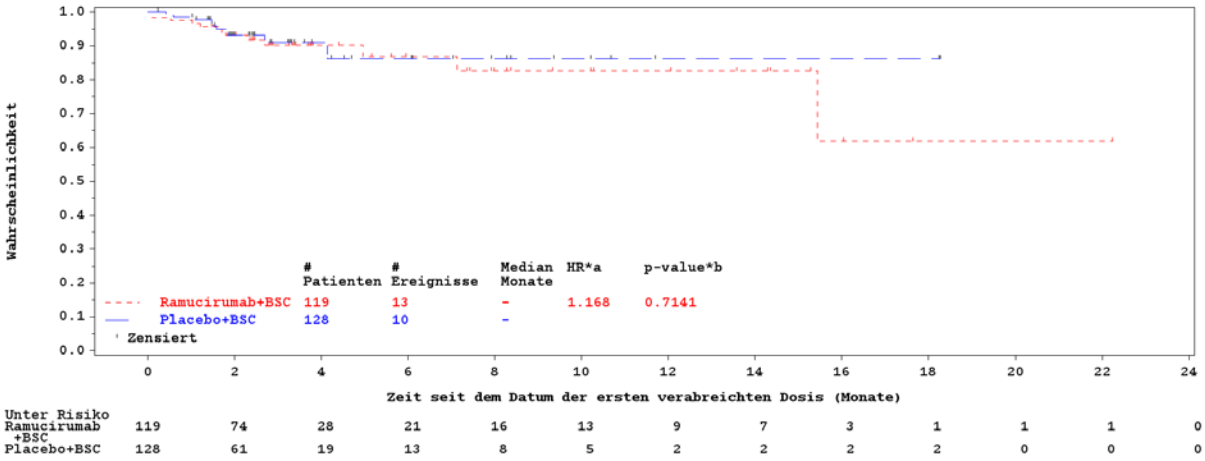
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-165 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aspartataminotransferase erhöht (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



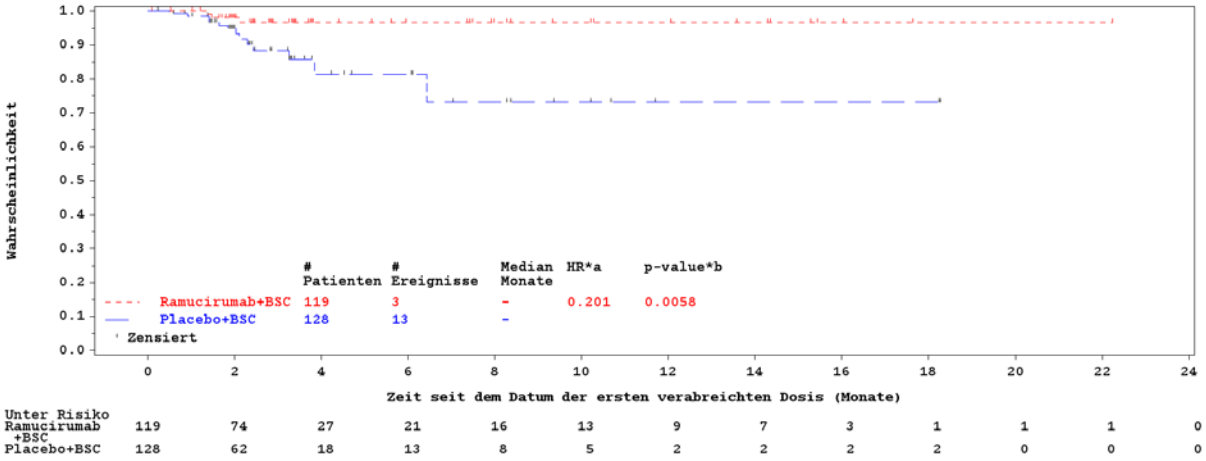
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-166 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



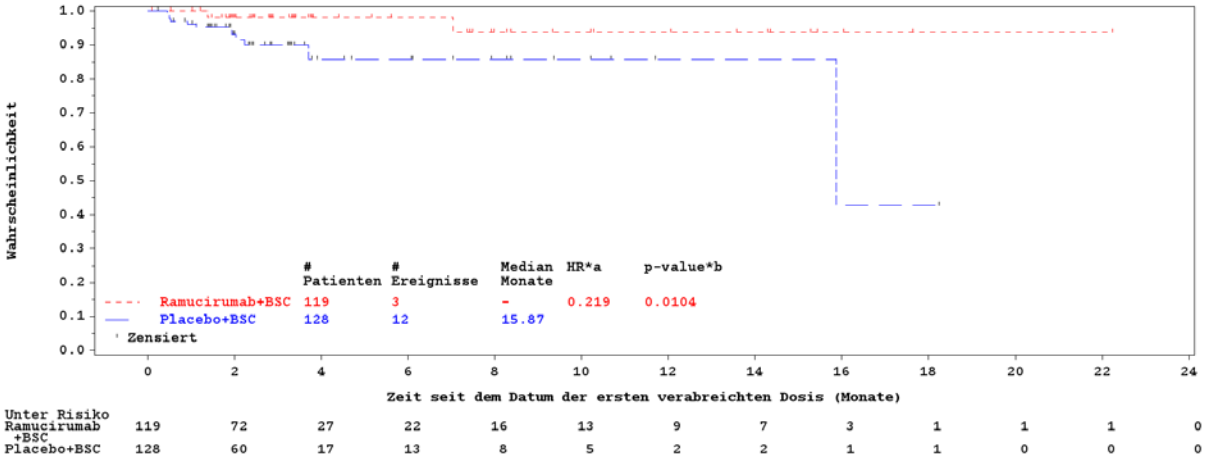
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-167 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten der Progression einer bösartigen Neubildung (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



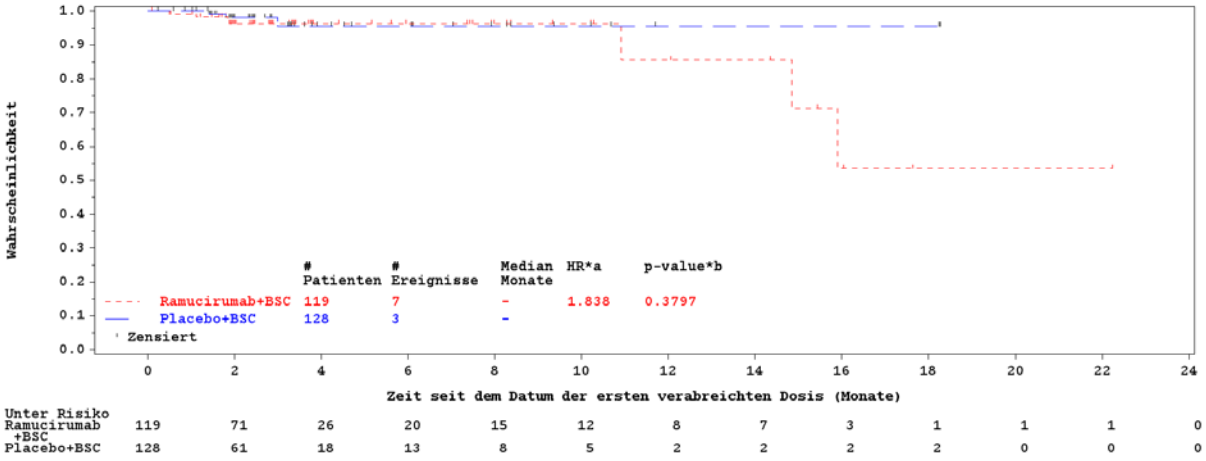
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-168 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Bilirubin im Blut erhöht (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



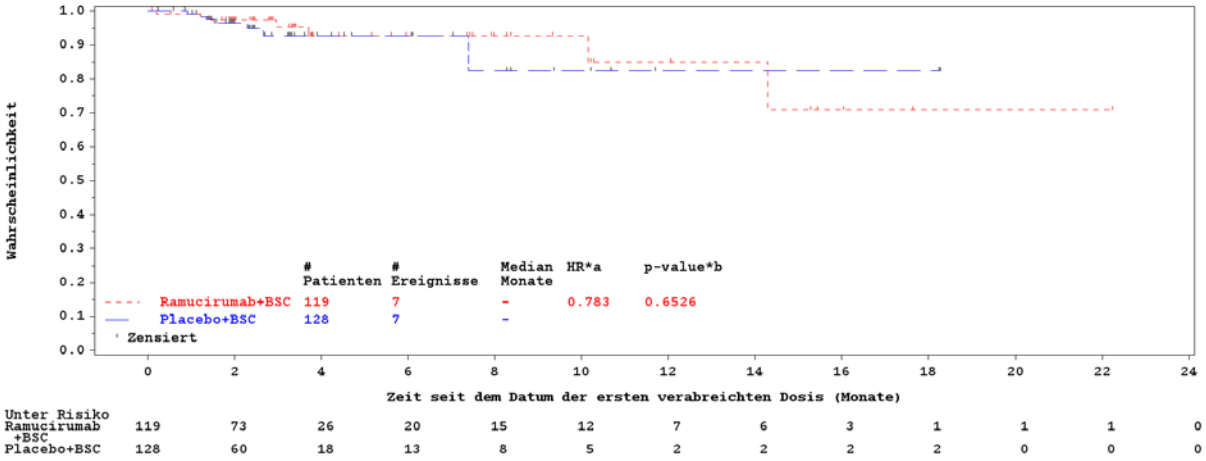
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-169 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyperbilirubinämie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



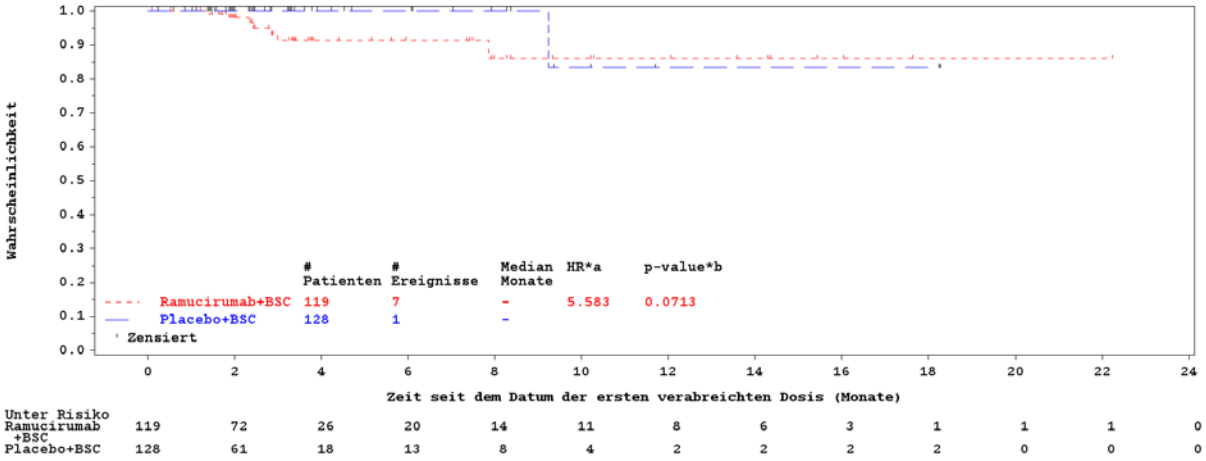
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-170 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Anämie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



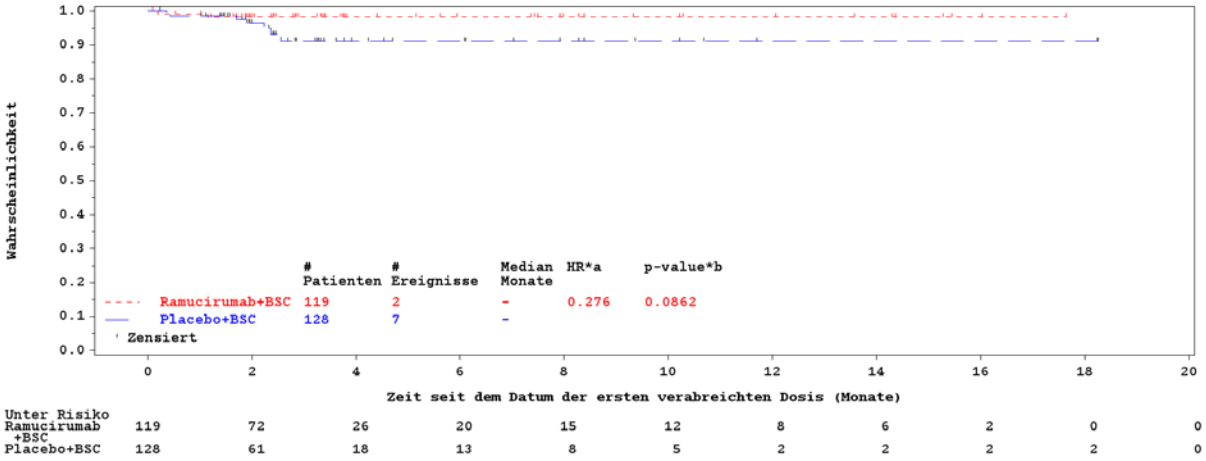
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-171 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aszites (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



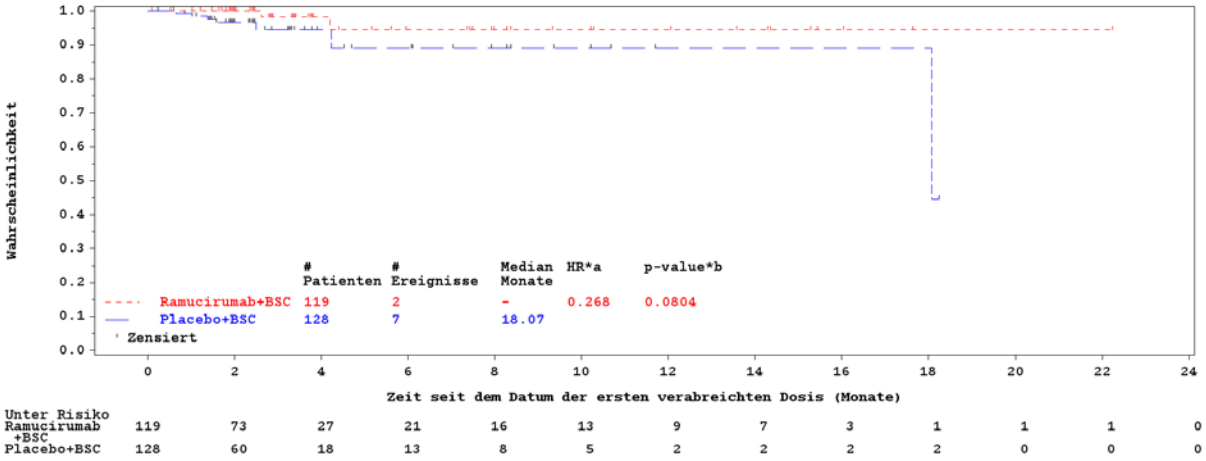
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-172 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Thrombozytopenie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



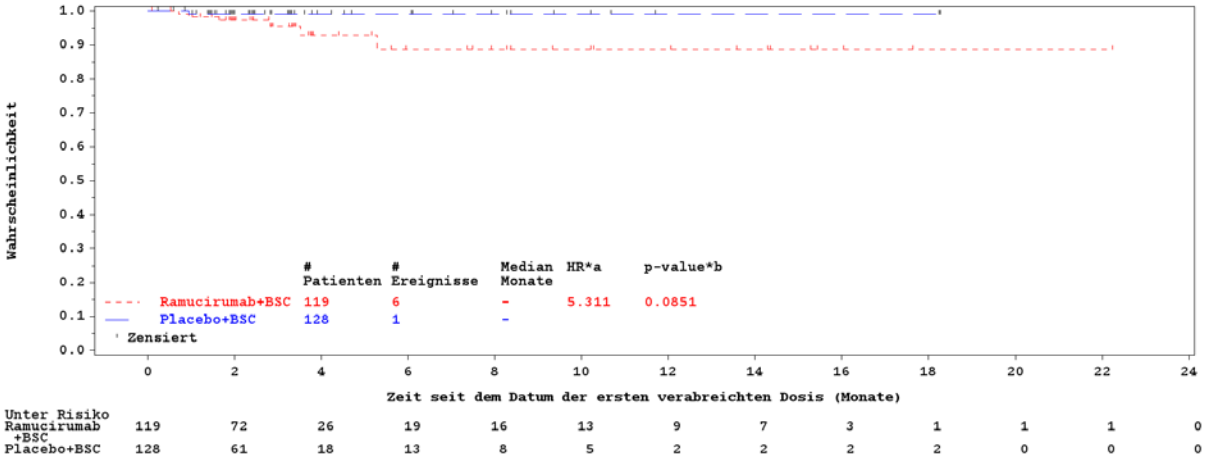
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-173 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Abdominalschmerz (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

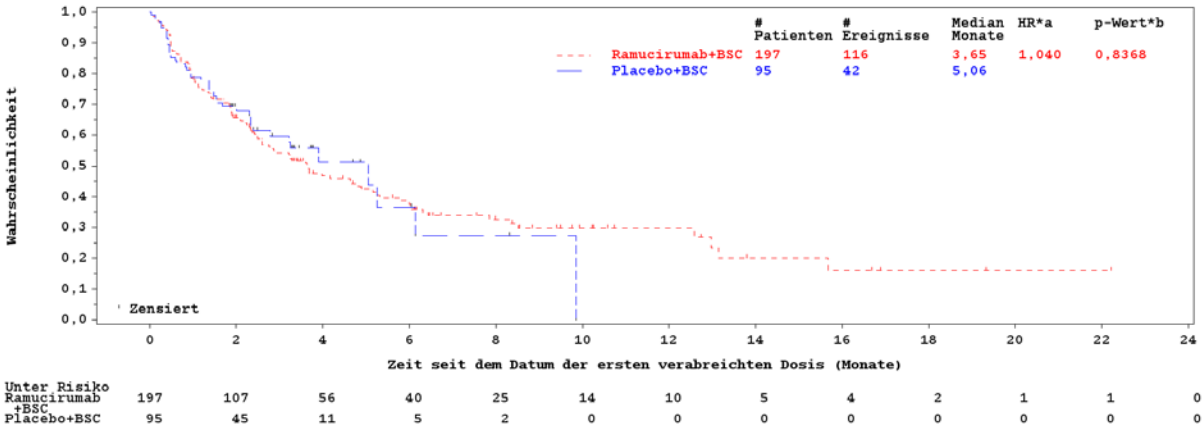
Abbildung 4-174 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutenden Ösophagusvarizen (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

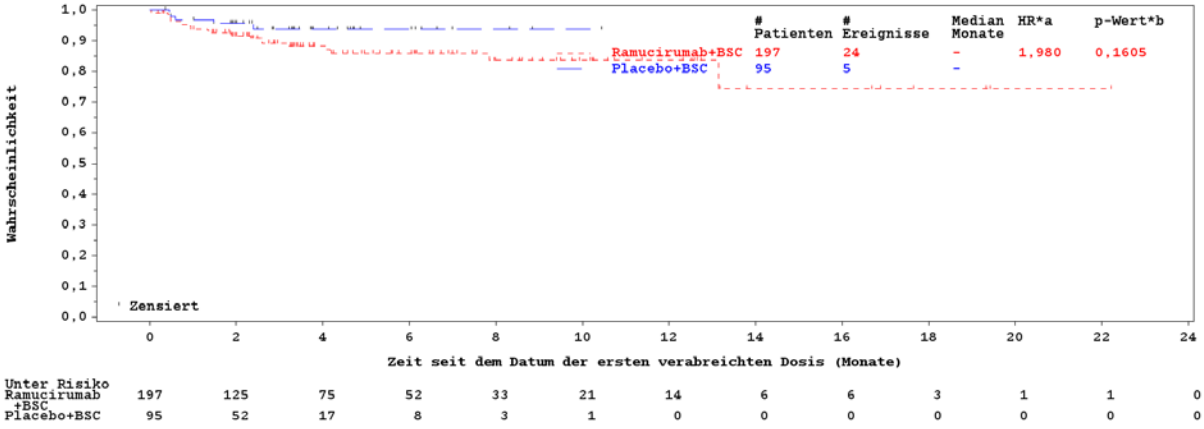
Abbildung 4-175 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Asthenie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

RCT REACH-2



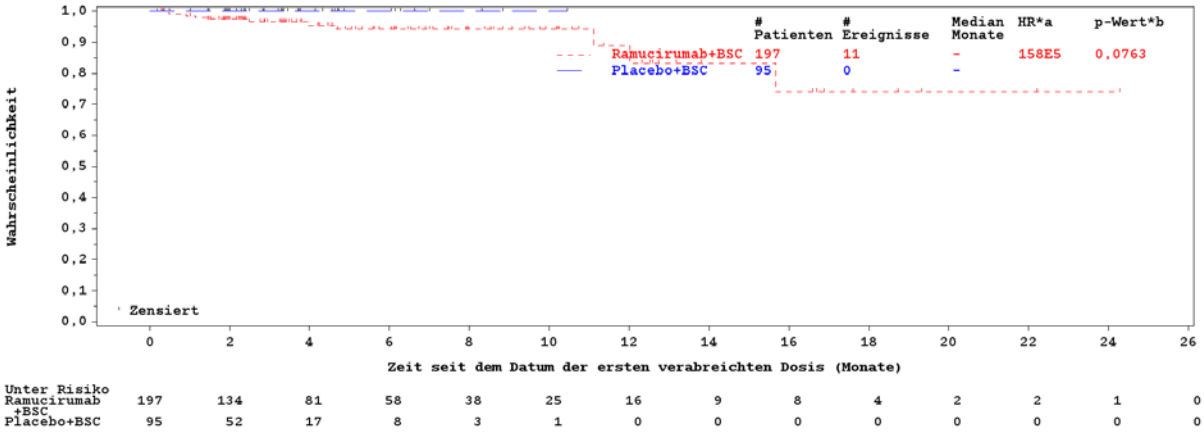
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-176 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



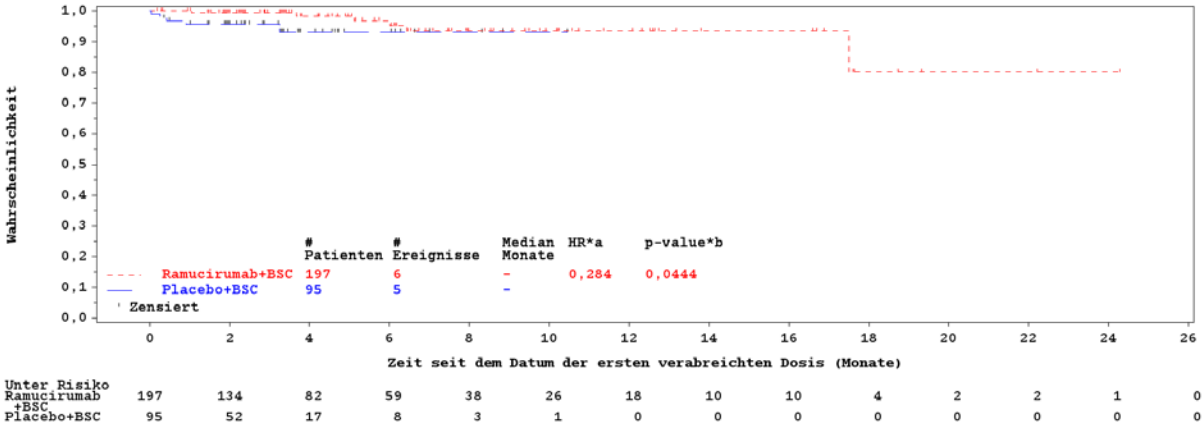
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-177 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

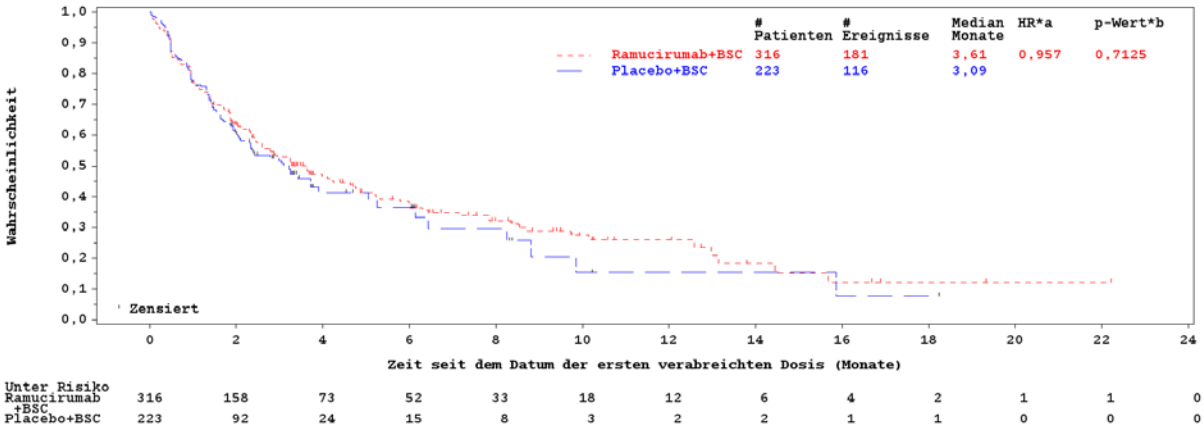
Abbildung 4-178 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyponatriämie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

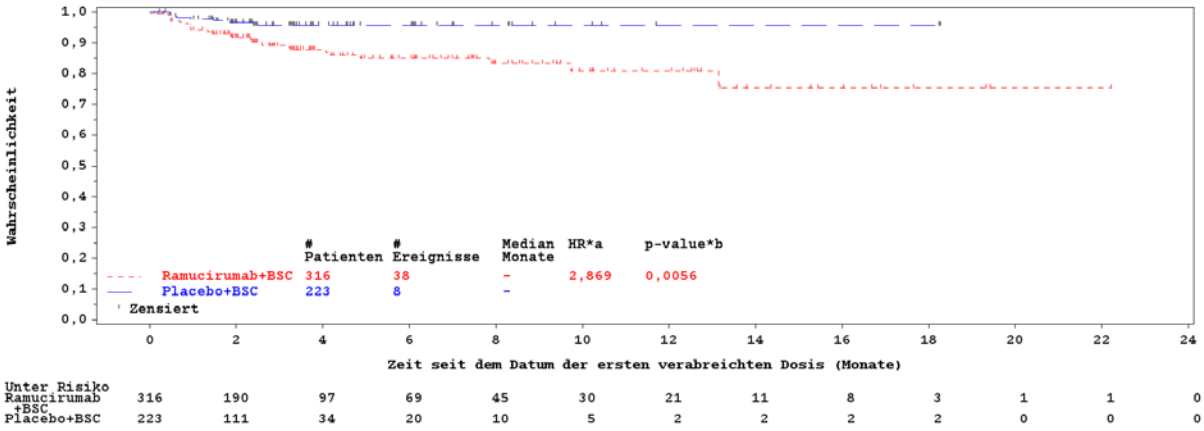
Abbildung 4-179 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aspartataminotransferase erhöht (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

Gepoolte REACH-Studien (AFP$_{high}$)



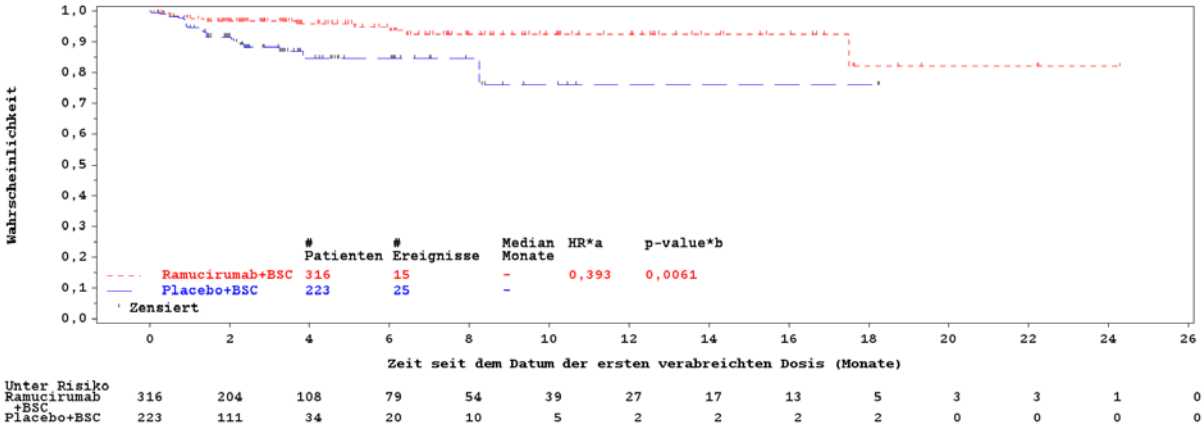
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-180 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ereignisse mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP$_{high}$) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP$_{high}$ Safety-Population)



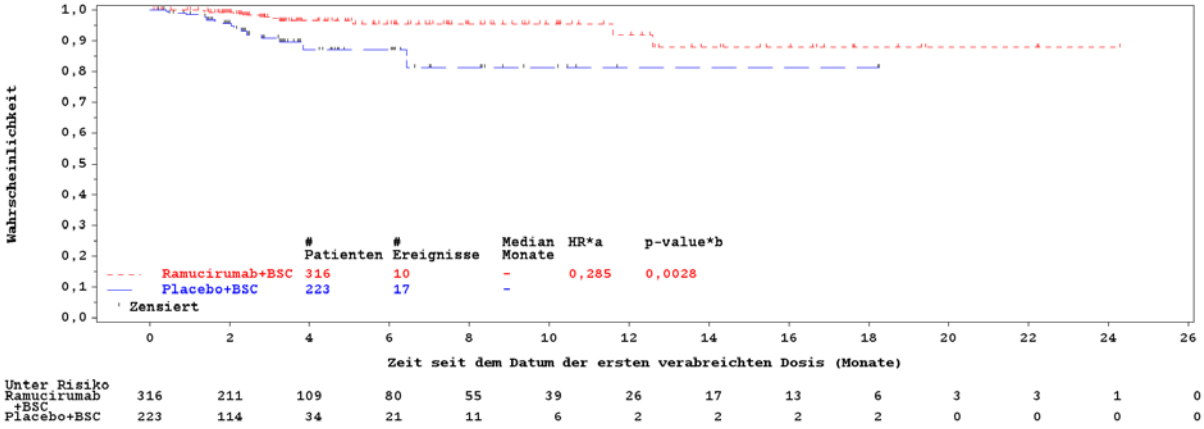
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-181 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP$_{high}$) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP$_{high}$ Safety-Population)



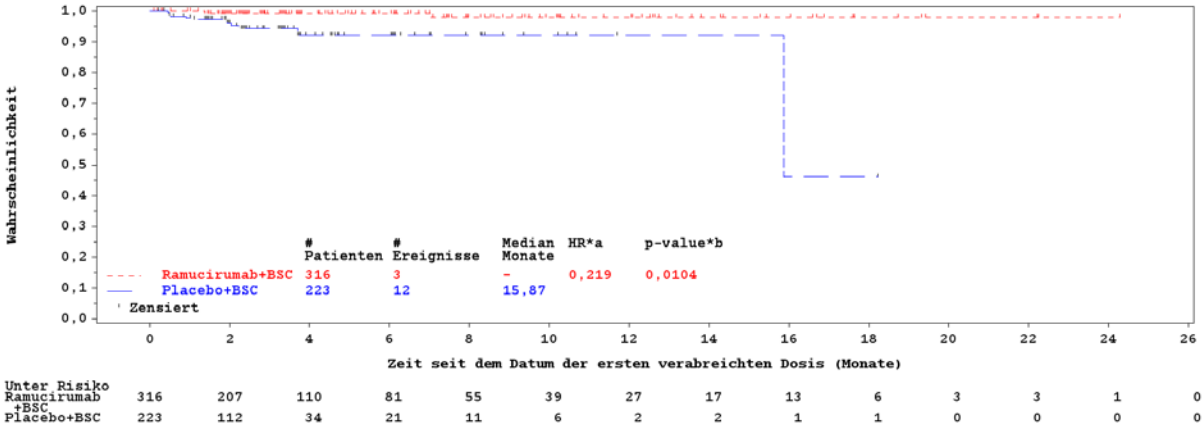
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-182 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aspartataminotransferase erhöht (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



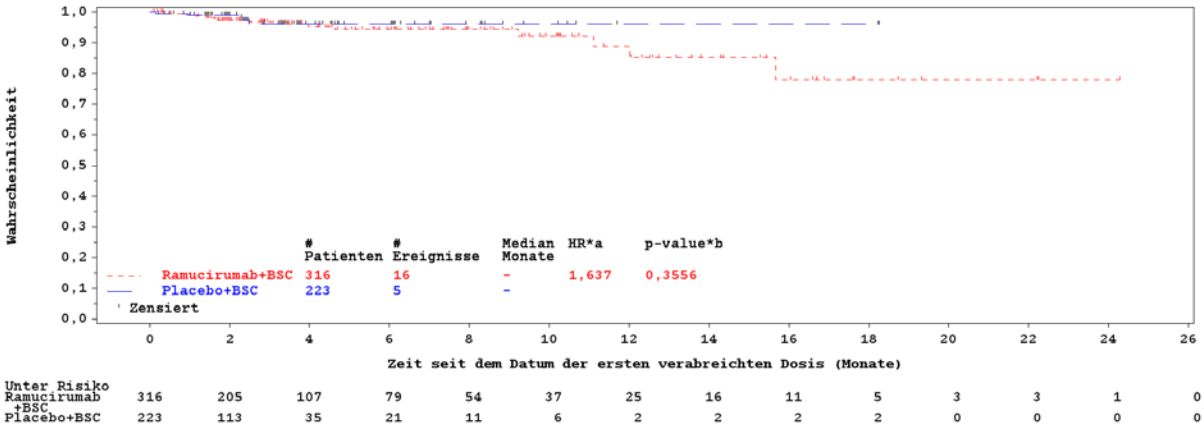
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-183 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Bilirubin im Blut erhöht (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-184 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyperbilirubinämie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

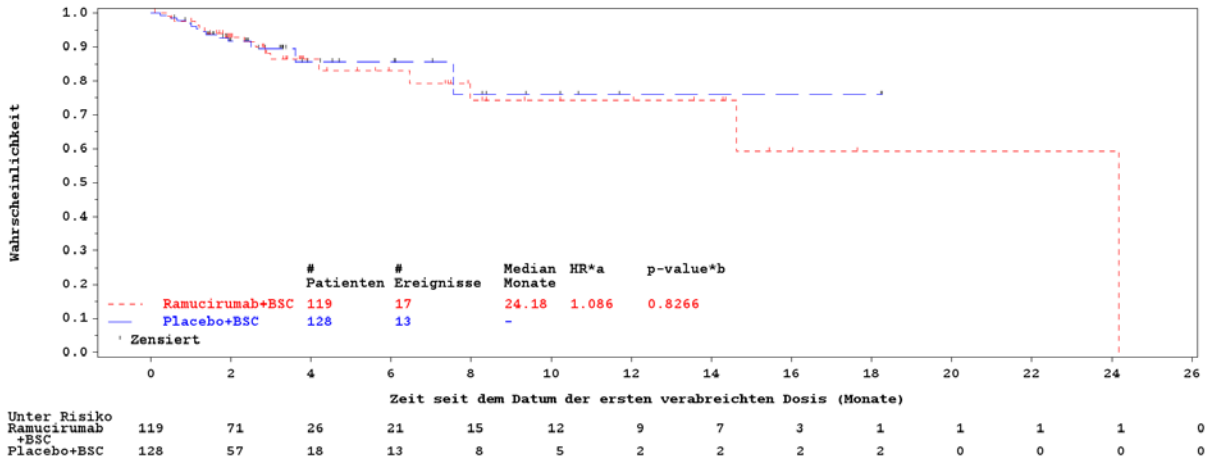


Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-185 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyponatriämie (UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit ≥ 5% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

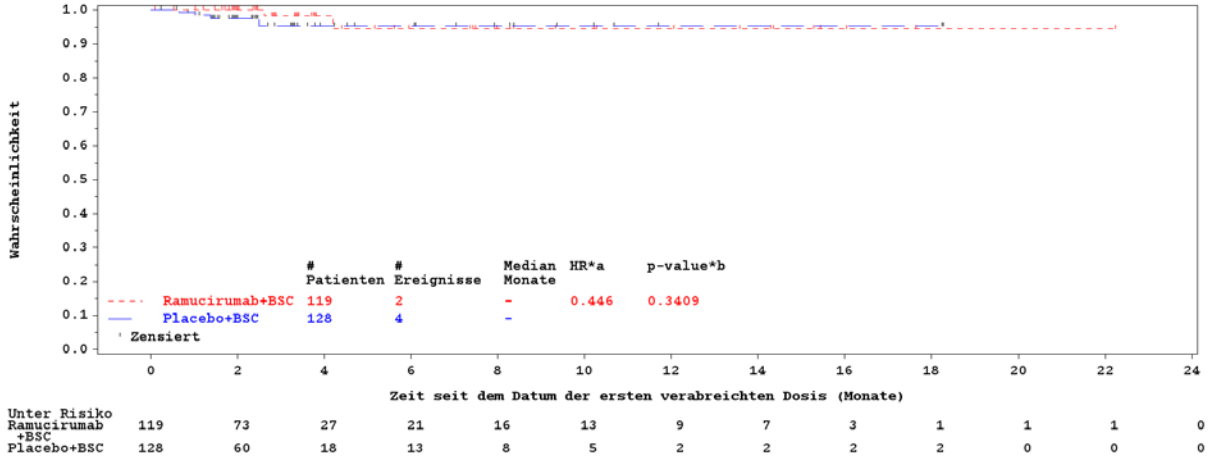
Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm)

RCT REACH



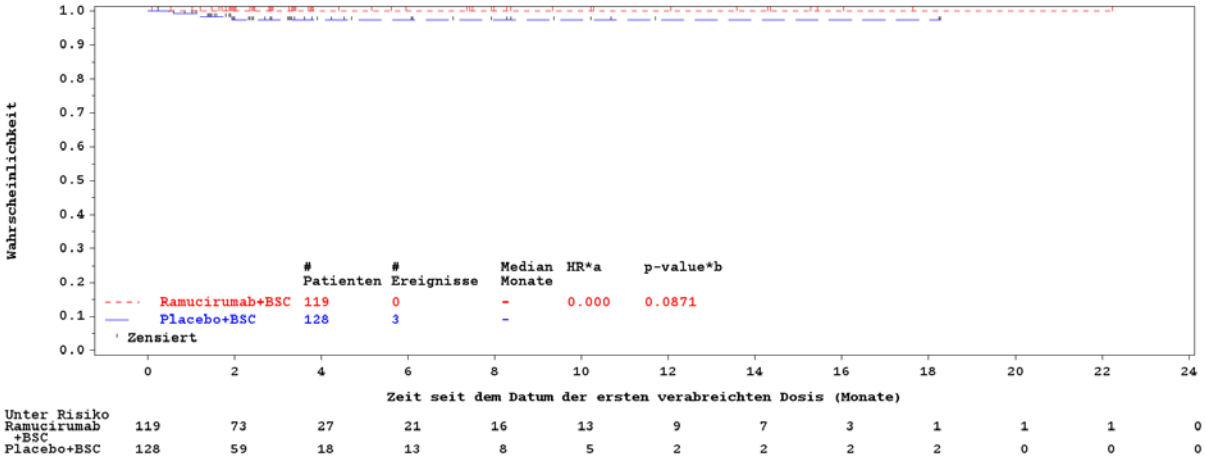
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-186 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



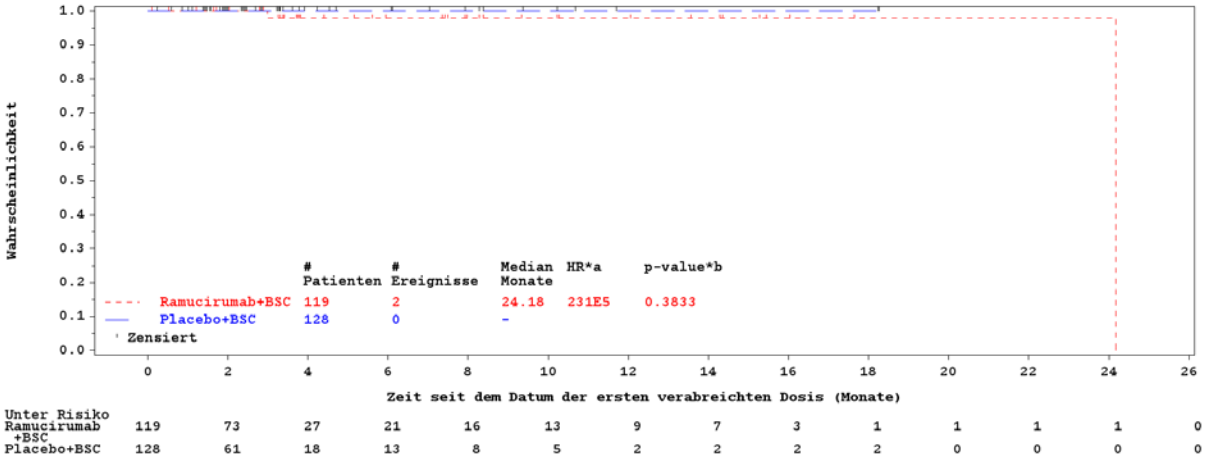
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-187 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutenden Ösophagusvarizen (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



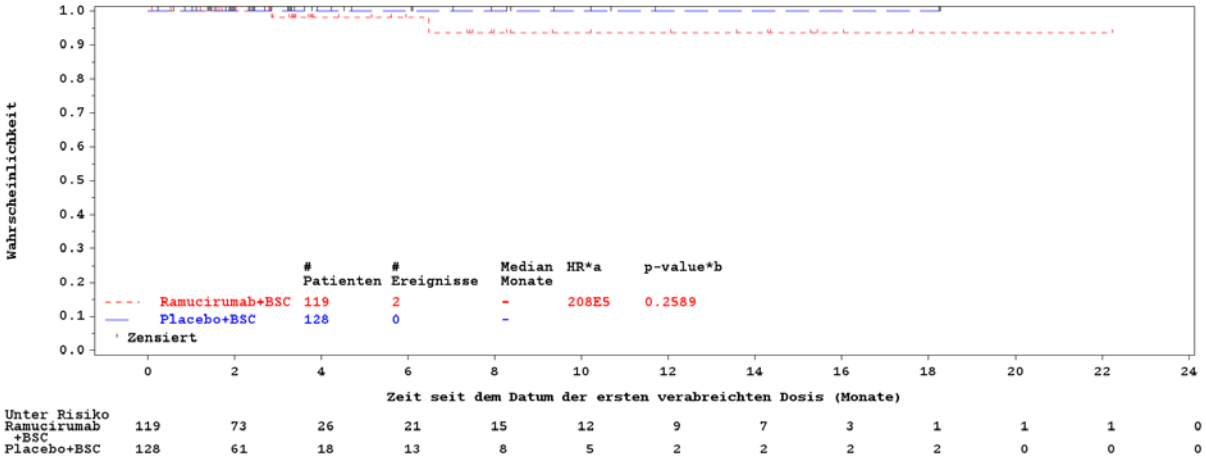
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-188 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyperbilirubinämie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

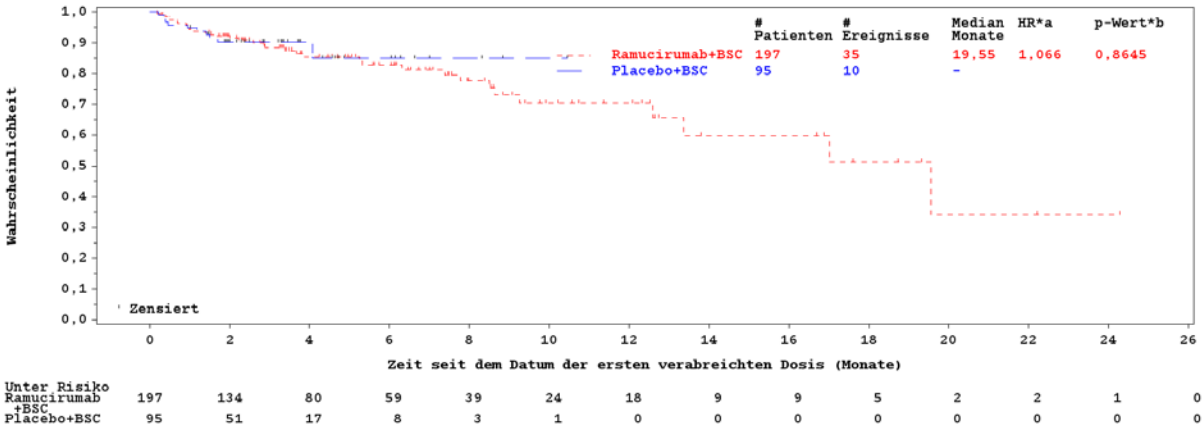
Abbildung 4-189 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten einer Generellen Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

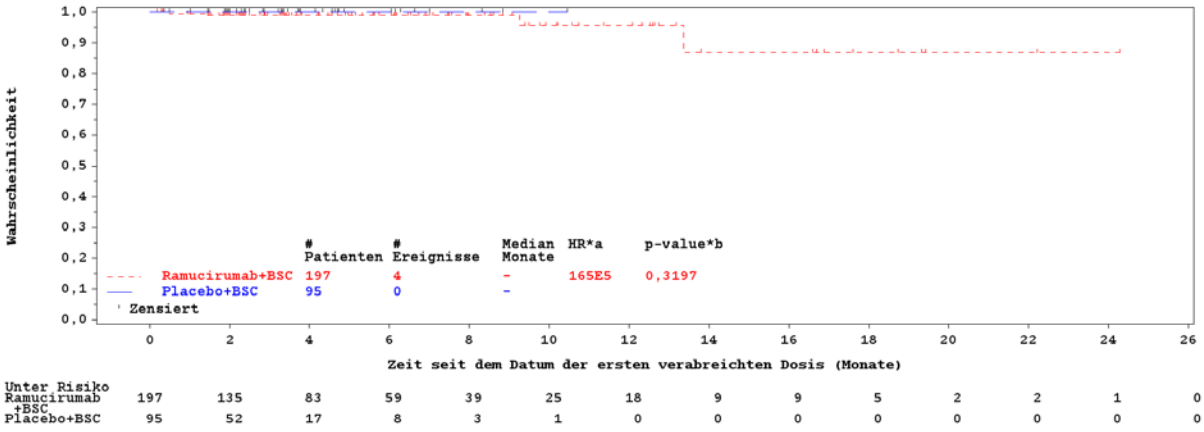
Abbildung 4-190 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

RCT REACH-2



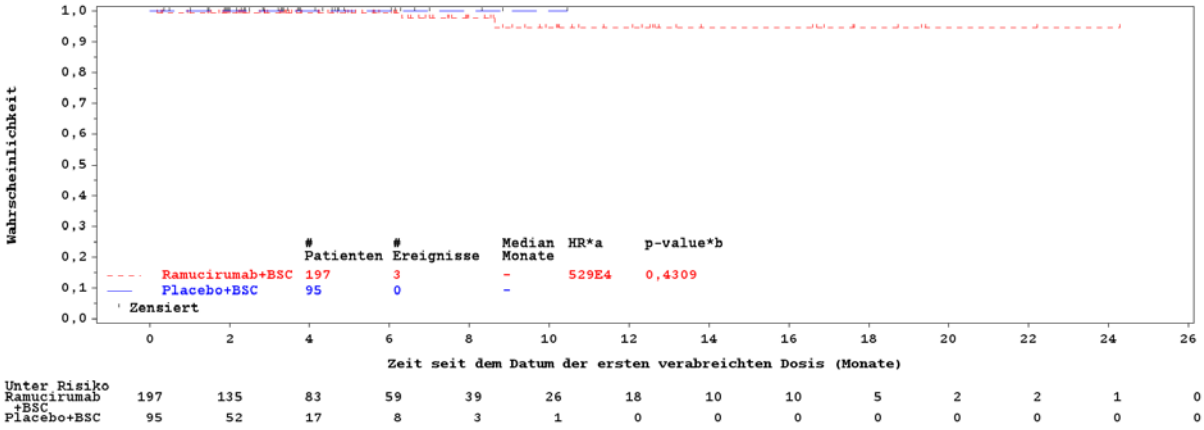
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-191 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



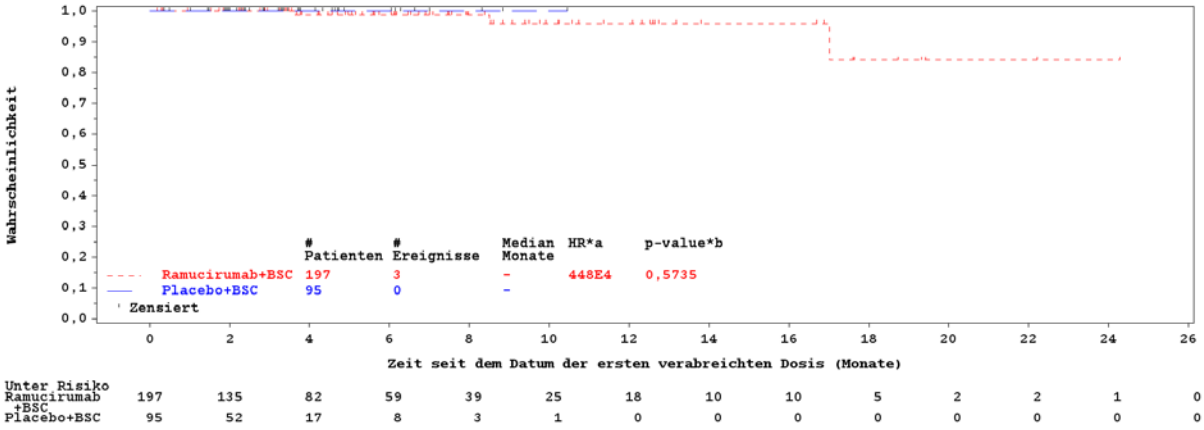
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-192 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



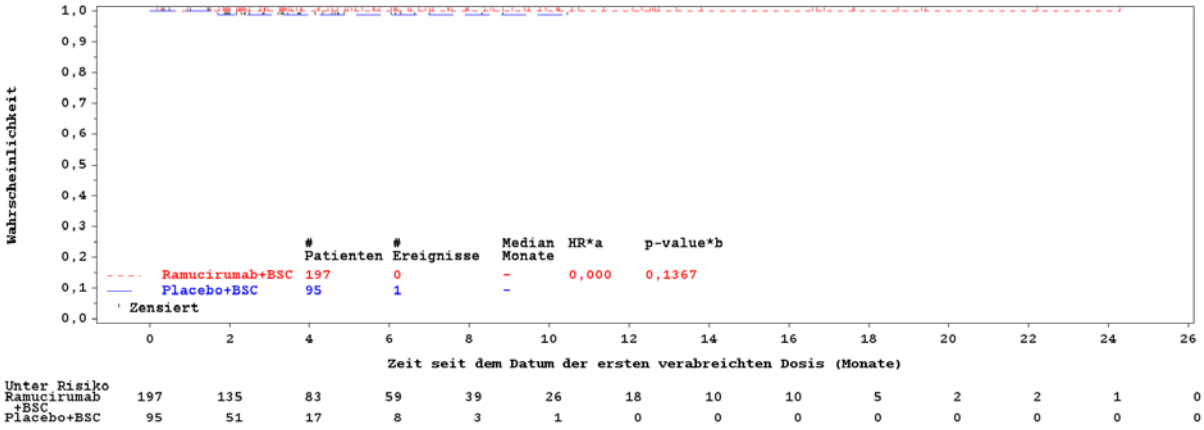
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-193 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischer Enzephalopathie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



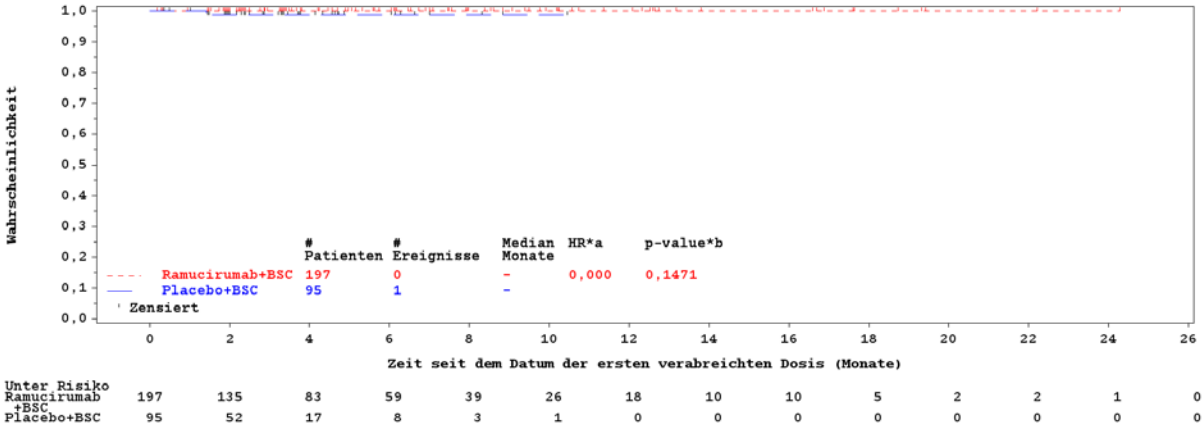
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-194 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Thrombozytenzahl vermindert (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



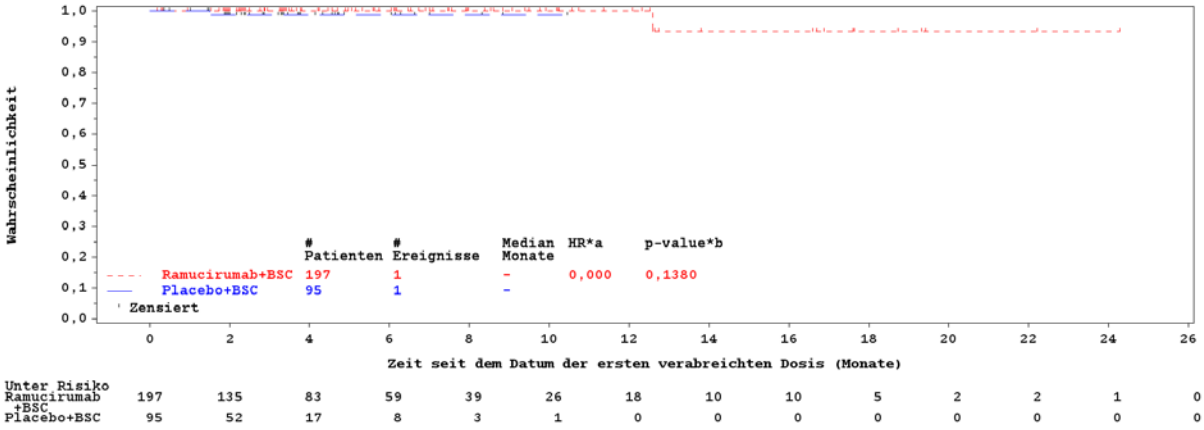
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-195 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Appendizitis (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



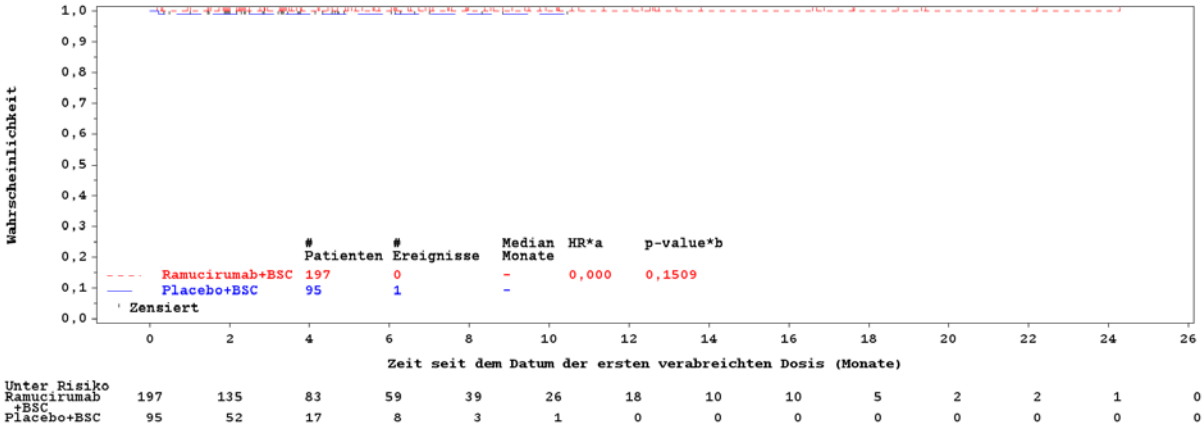
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-196 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Aspartataminotransferase erhöht (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



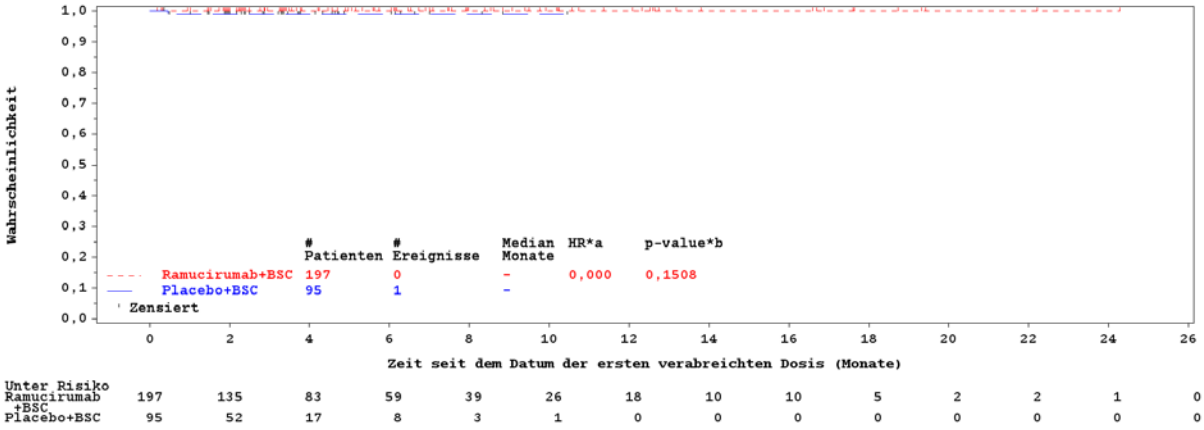
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-197 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Bilirubin im Blut erhöht (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



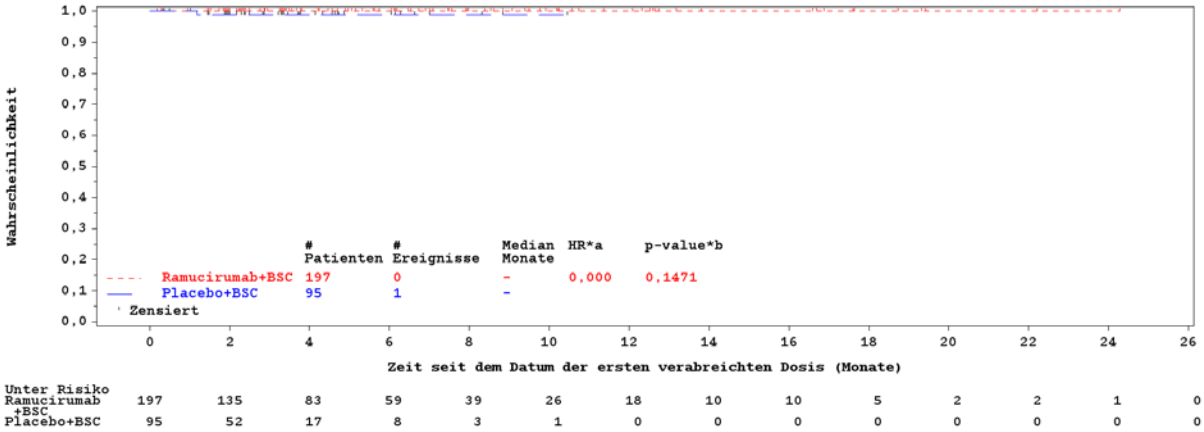
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-198 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Dyspnoe (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



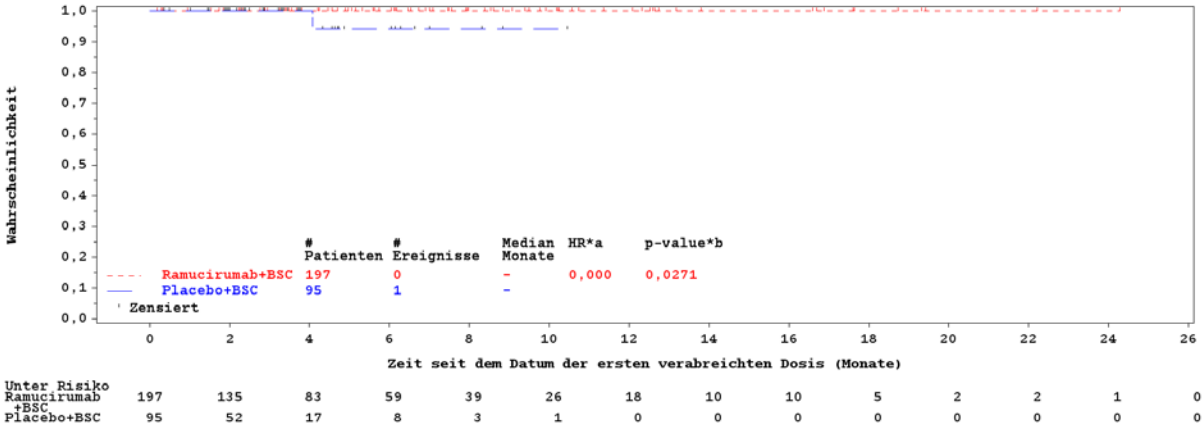
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-199 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutung (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



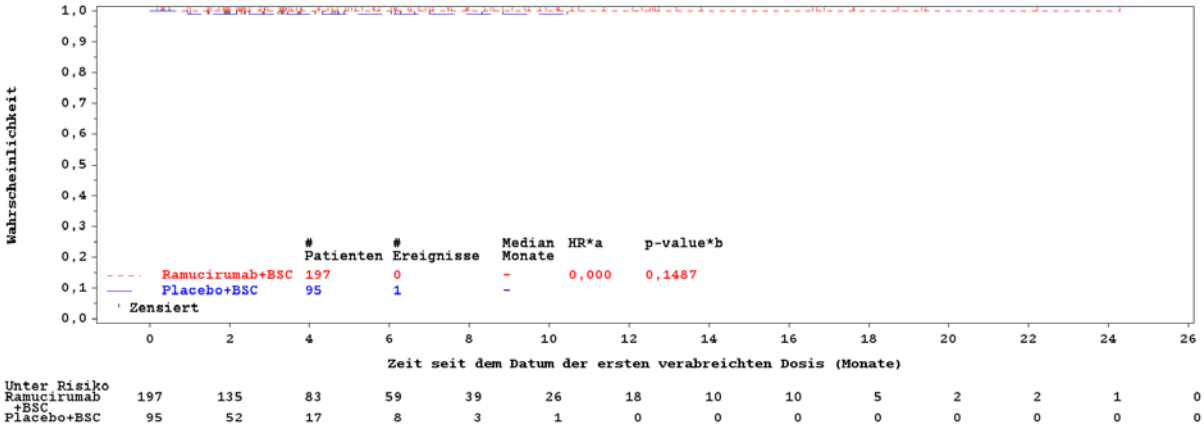
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-200 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Rupturiertem Leberkarzinom (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



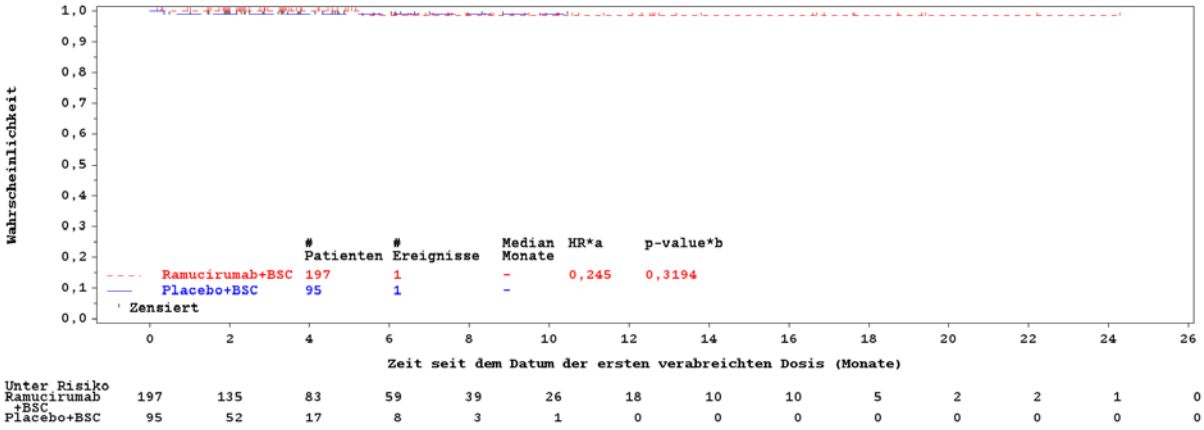
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-201 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Lungenerkrankung (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



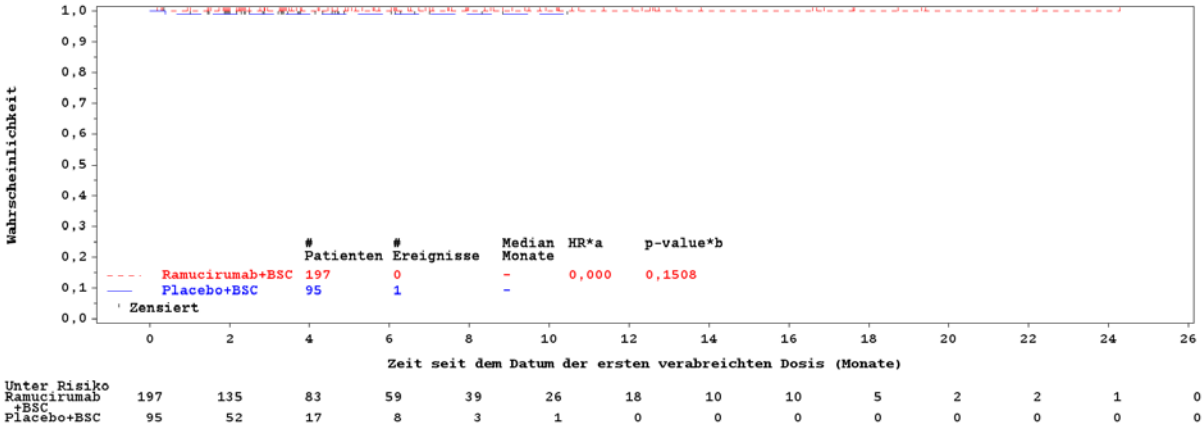
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-202 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Unwohlsein (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



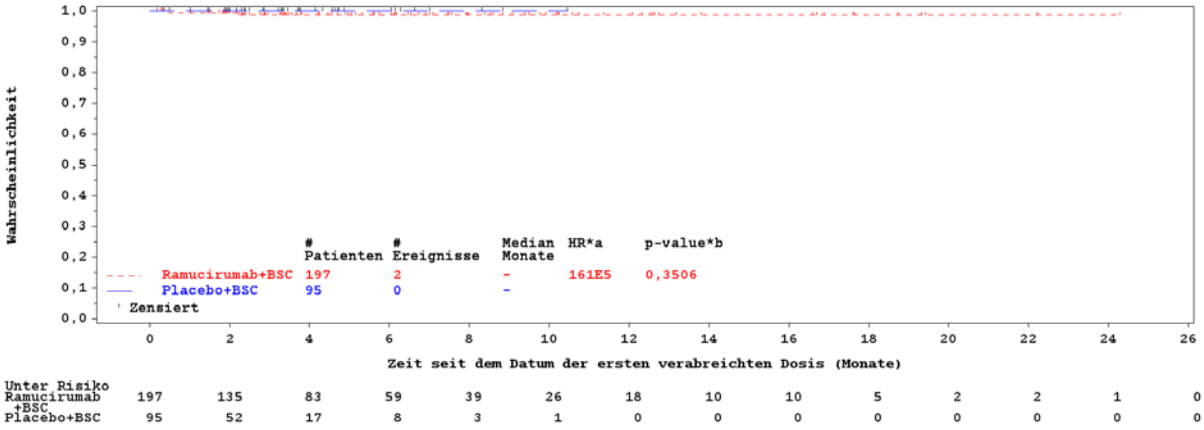
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-203 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Myokardinfarkt (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



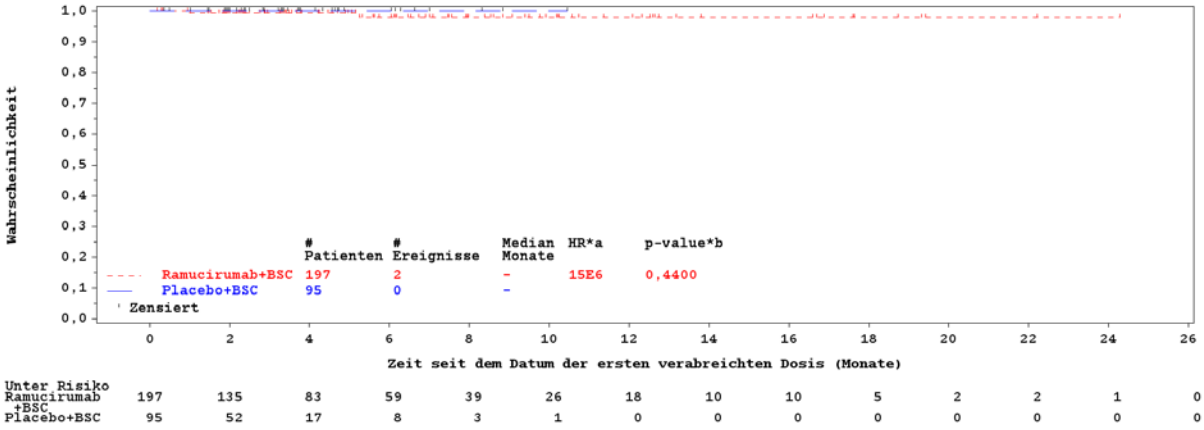
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-204 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Infektionen der Atemwege (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



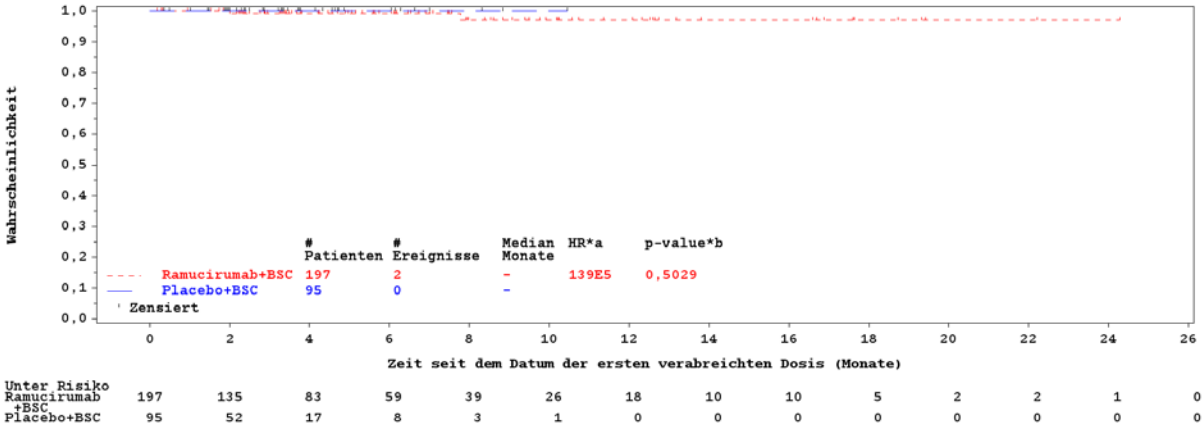
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-205 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hepatorenalem Syndrom (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

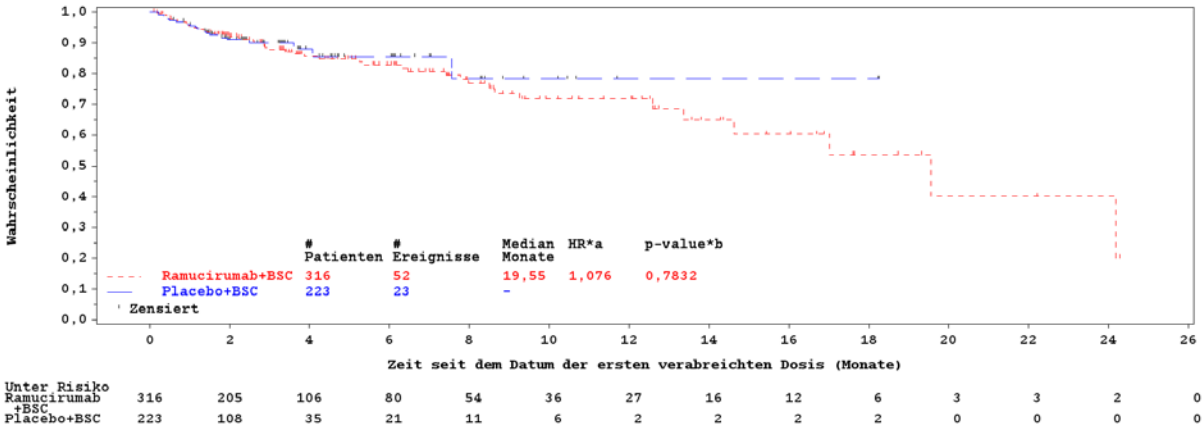
Abbildung 4-206 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutenden Ösophagusvarizen (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

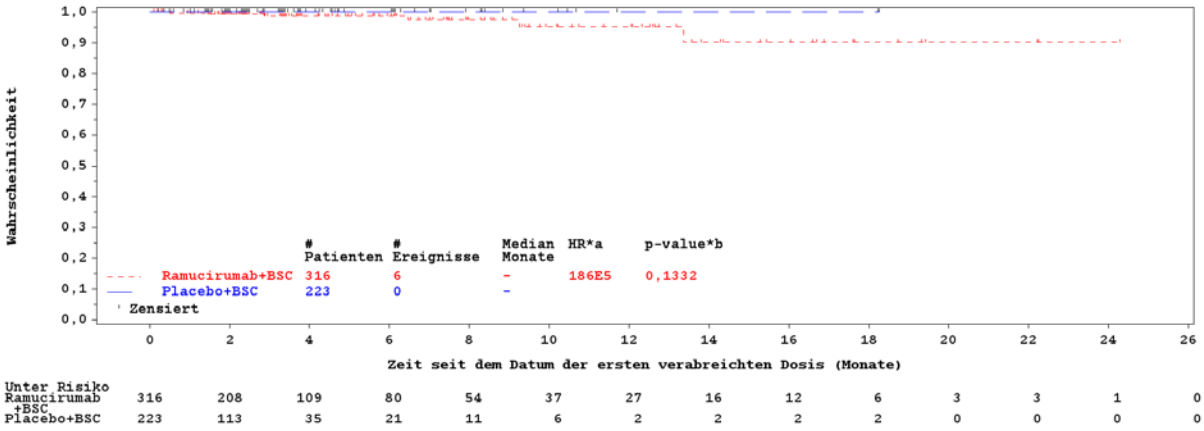
Abbildung 4-207 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Pneumonie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

Gepoolte REACH-Studien (AFP$_{high}$)



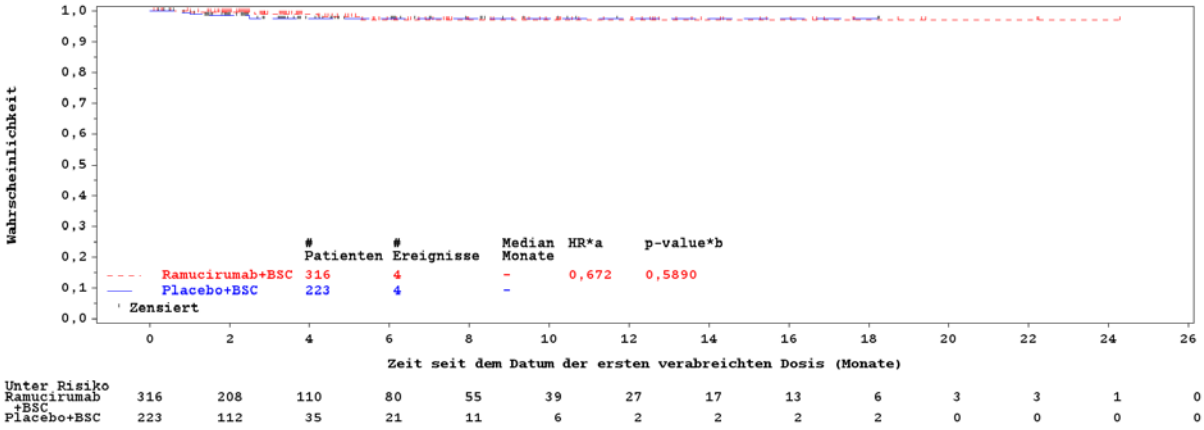
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-208 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (Ereignisse mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm), aus den gepoolten REACH-Studien (AFP$_{high}$) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP$_{high}$ Safety-Population)



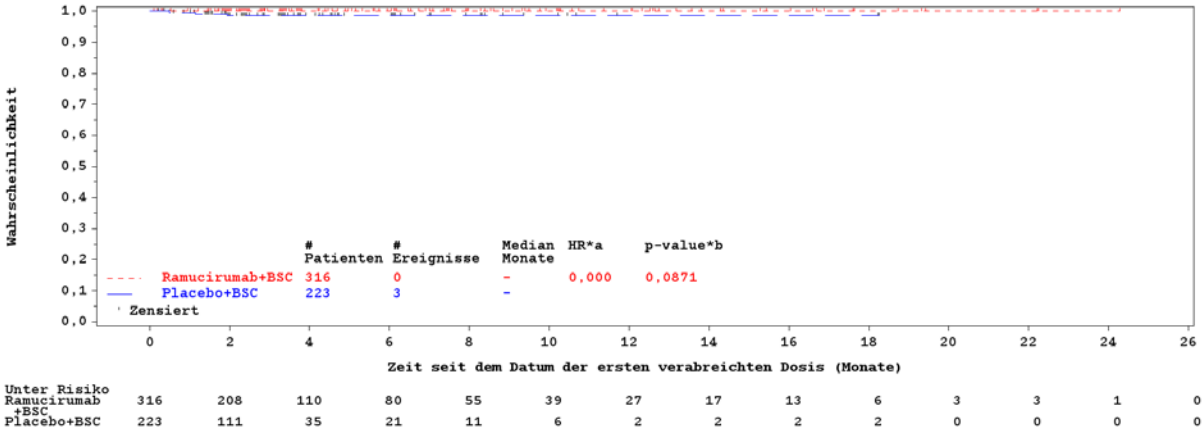
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-209 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP$_{high}$) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP$_{high}$ Safety-Population)



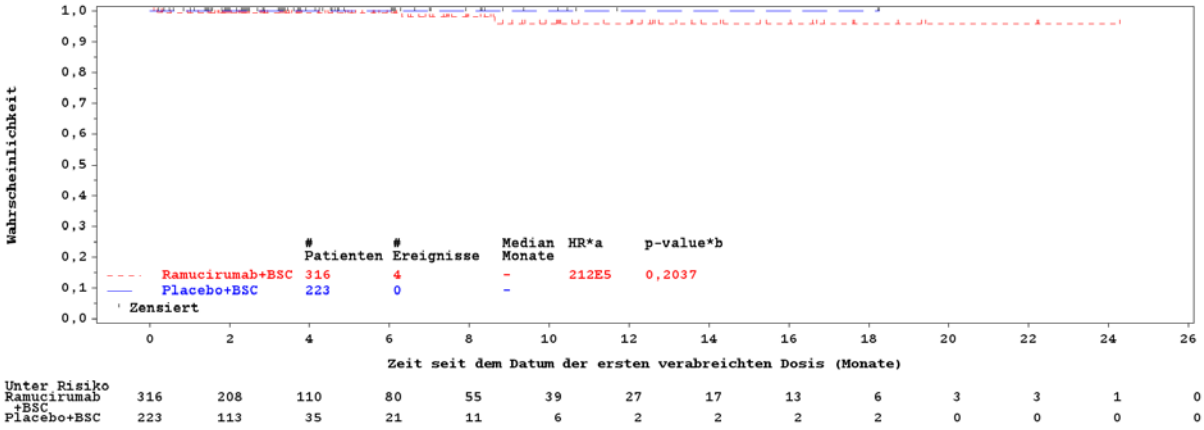
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-210 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Blutenden Ösophagusvarizen (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-211 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hyperbilirubinämie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

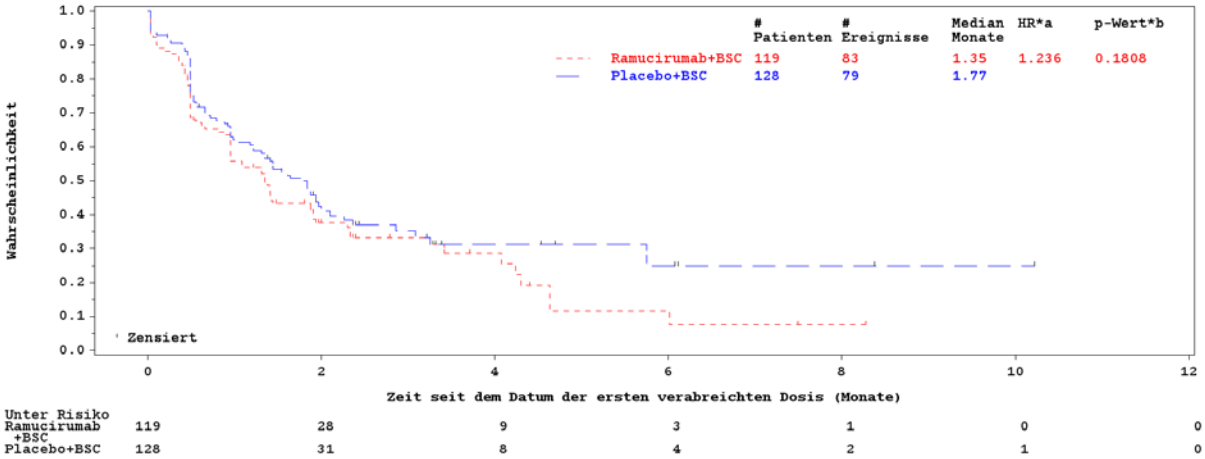


Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-212 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischer Enzephalopathie (UE, die zum Therapieabbruch führten, mit ≥ 1% Auftreten in mindestens einem Behandlungsarm) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

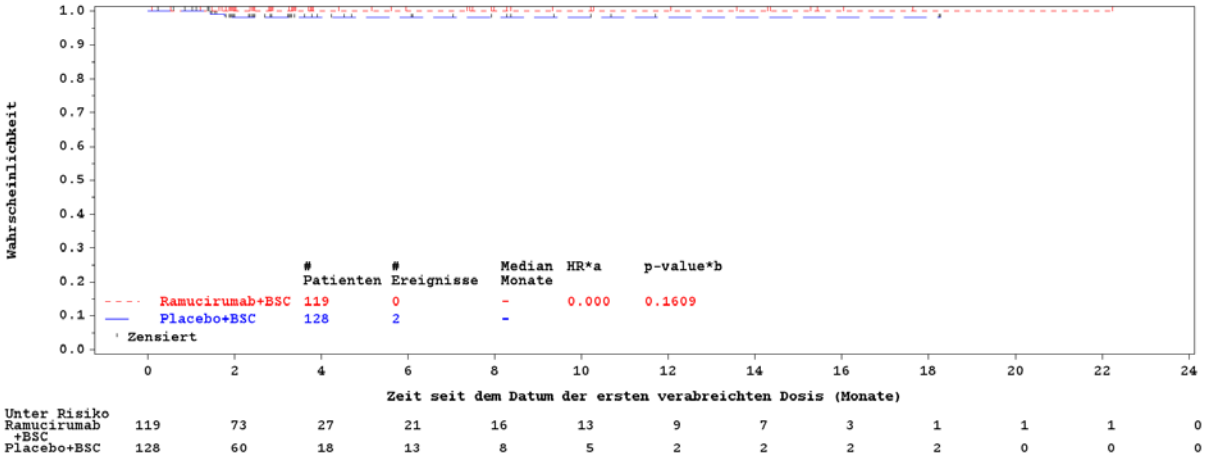
Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von AESI

RCT REACH



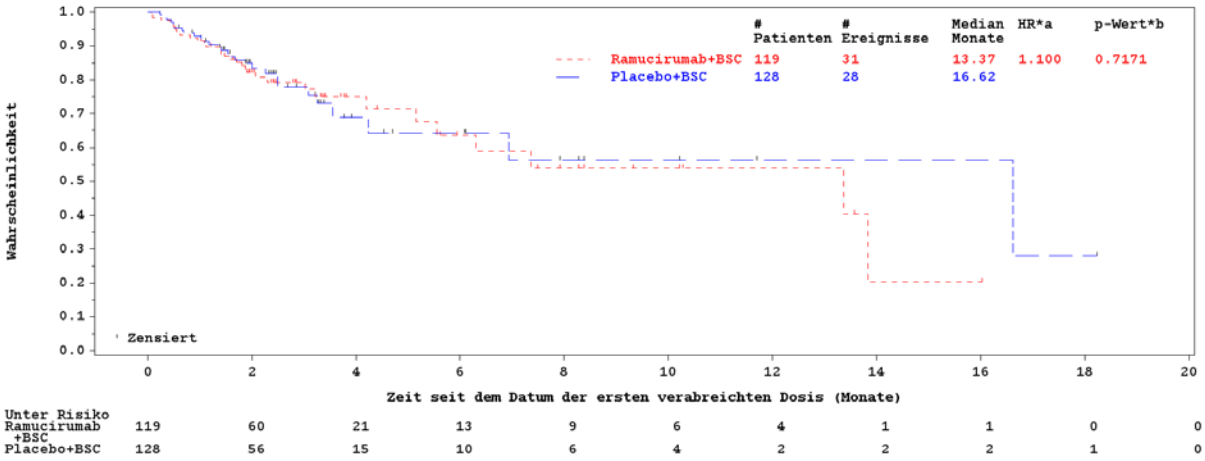
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-213 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von AESI aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



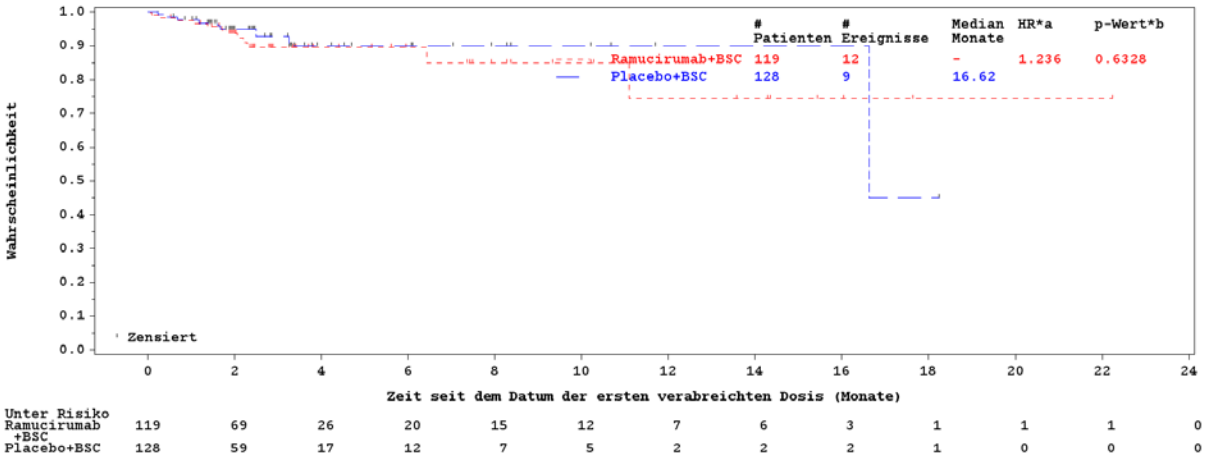
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-214 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von arteriellen thromboembolischen Ereignissen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



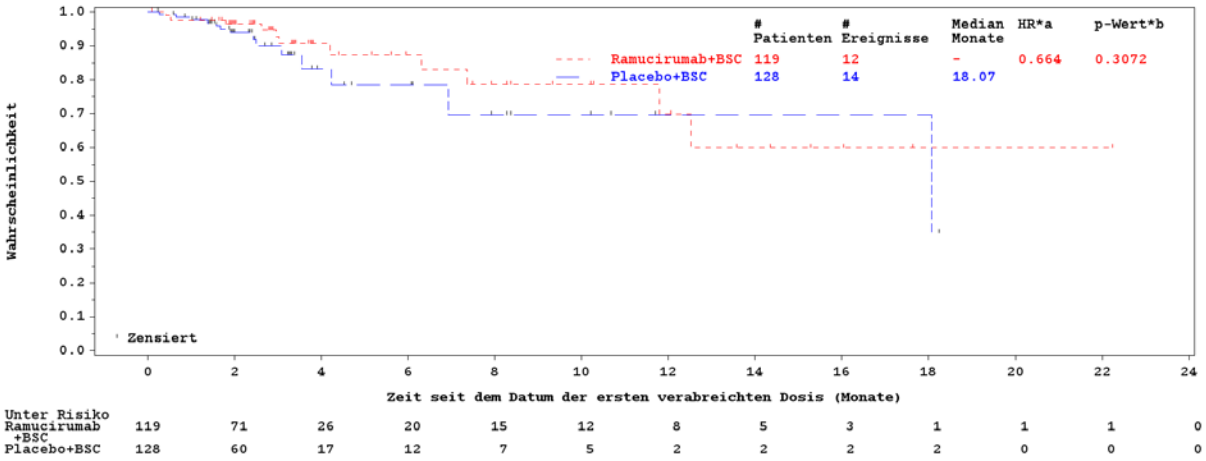
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-215 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Bluten / Blutung (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



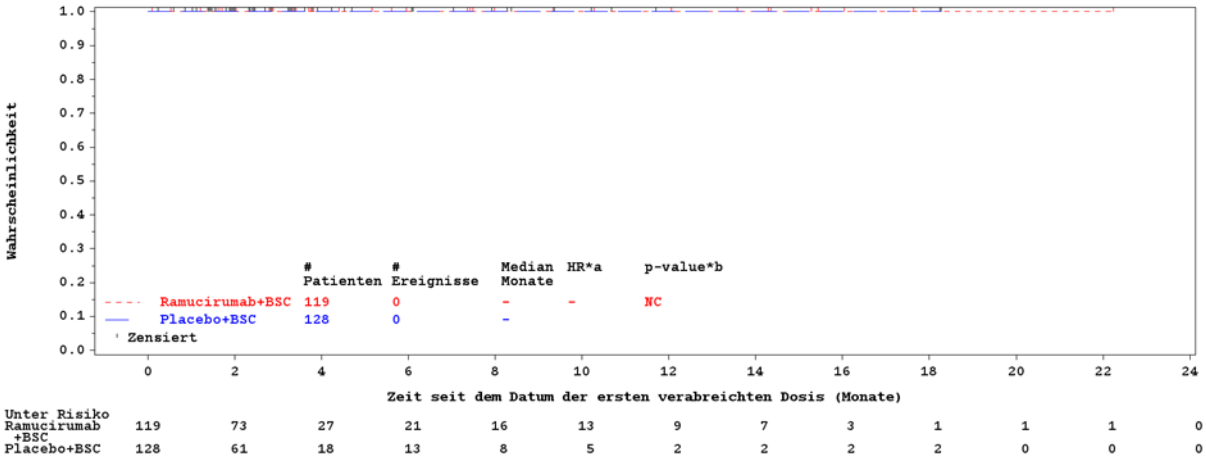
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-216 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Epistaxis (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



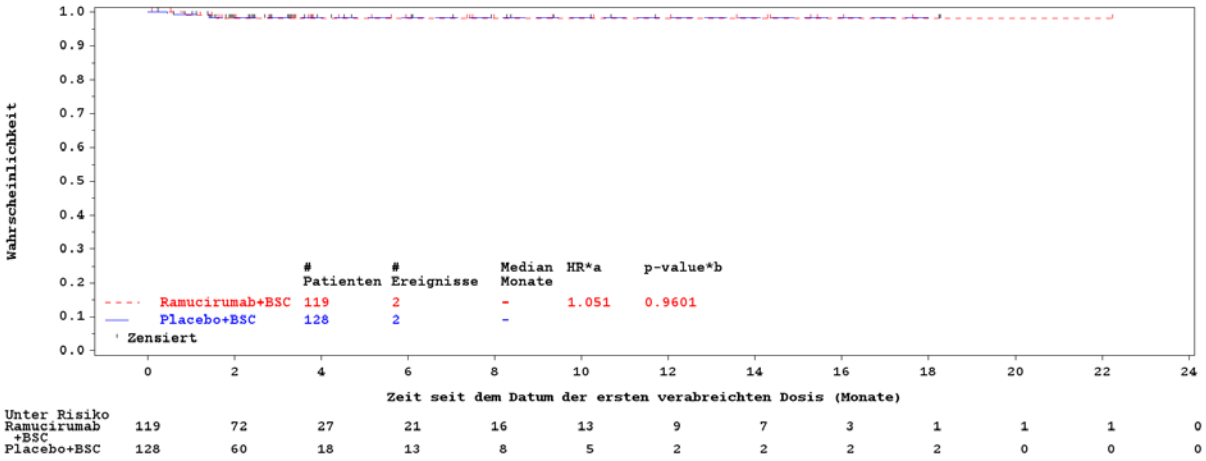
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-217 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinalen Blutungsereignissen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



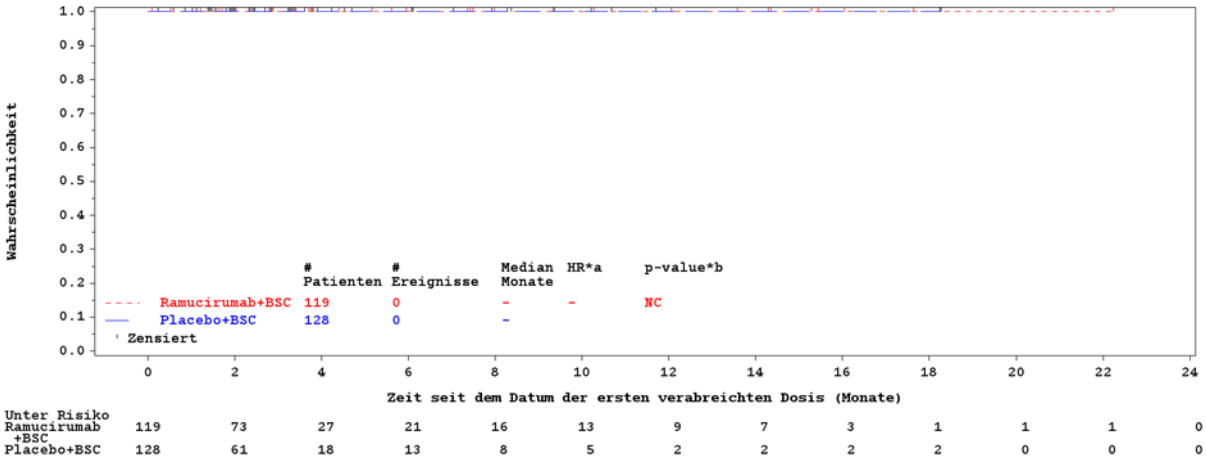
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio. NC: not calculable.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-218 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischen Blutungsereignissen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



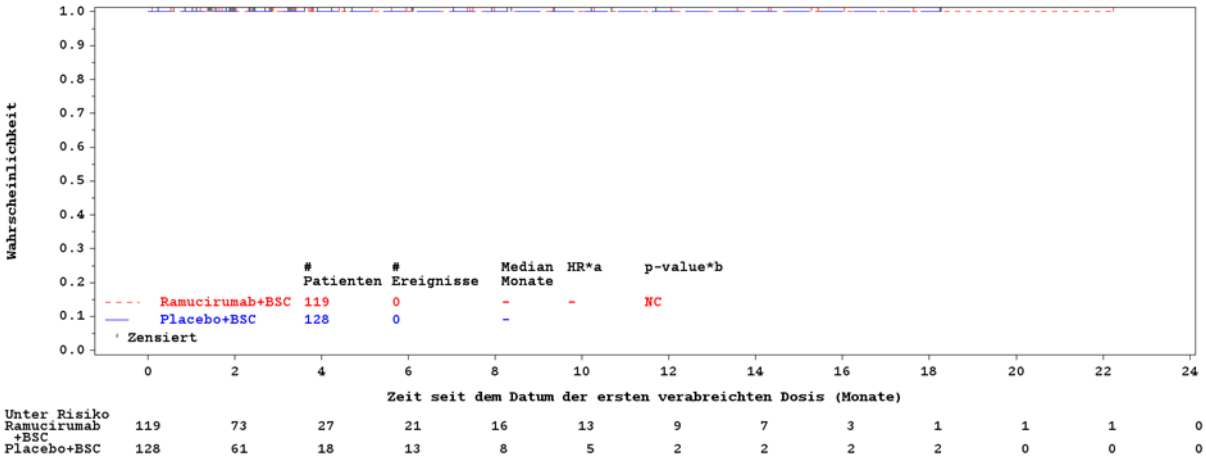
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-219 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von pulmonalen Blutungsereignissen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



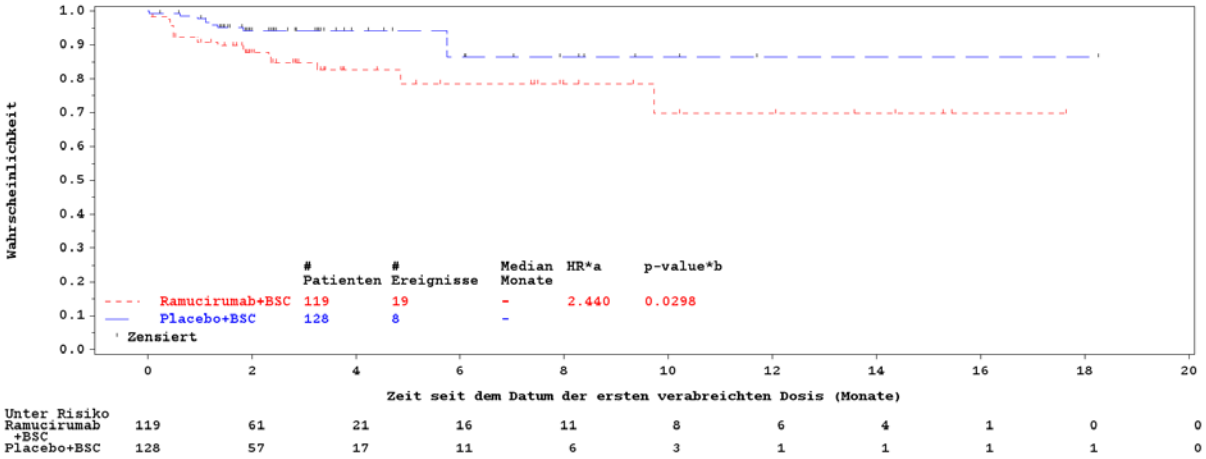
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio. NC: Not calculated.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-220 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von kongestivem Herzversagen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



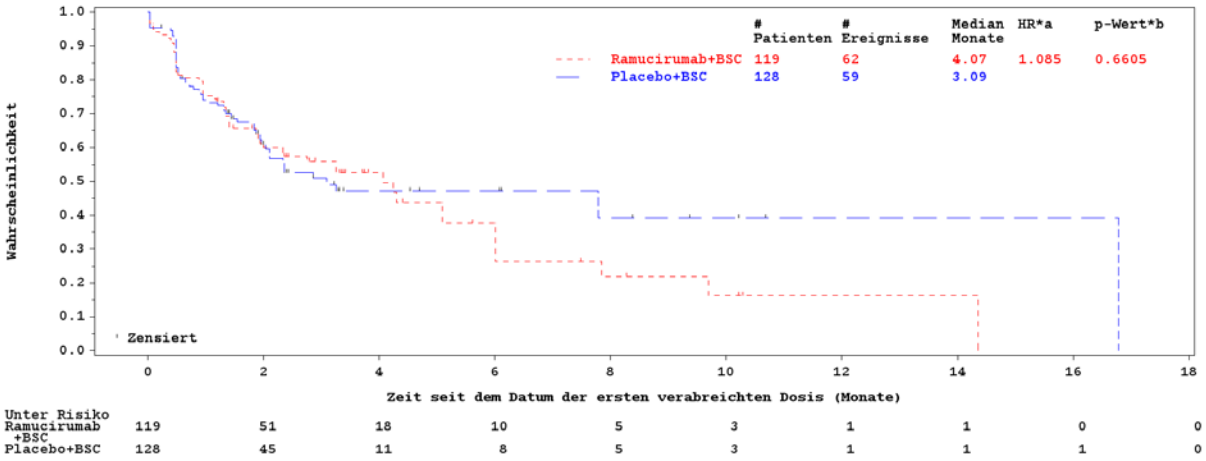
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio. NC: Not calculated
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-221 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinaler Perforation (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



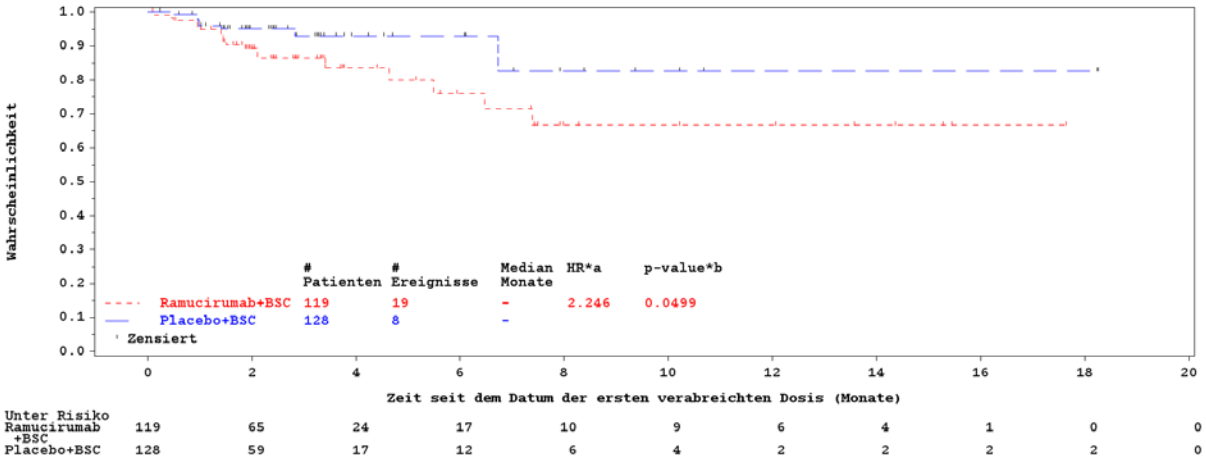
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-222 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



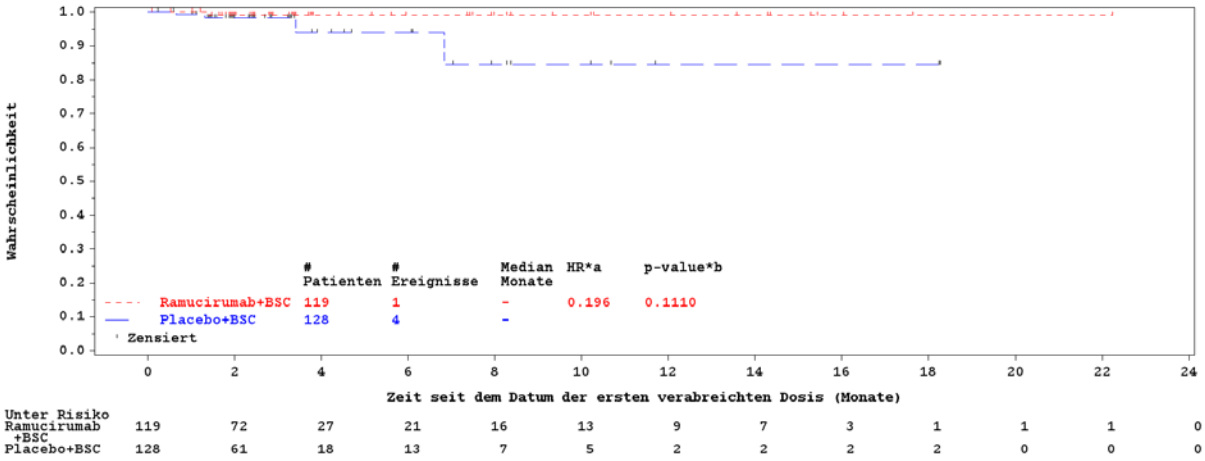
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-223 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Leberschädigung / Leberversagen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



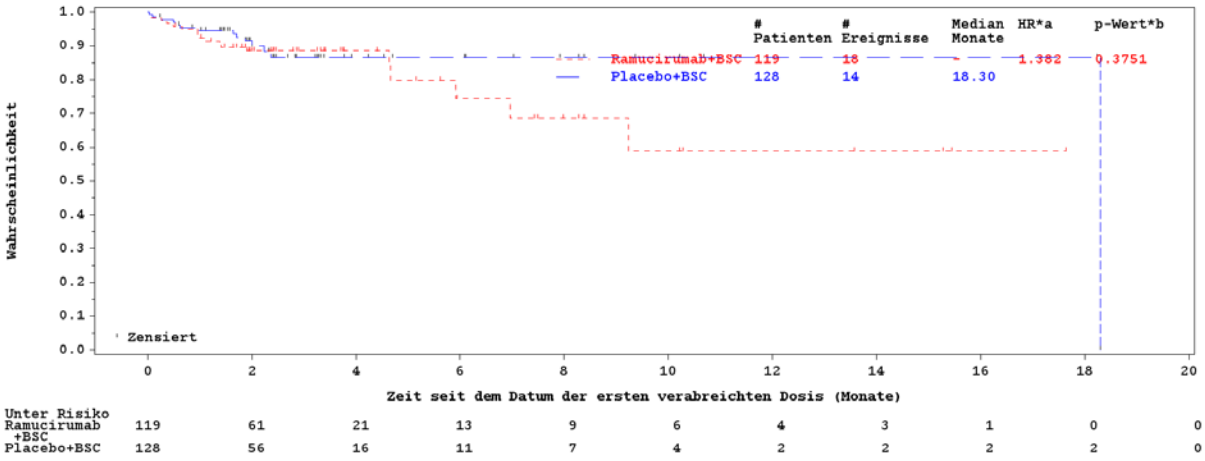
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-224 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



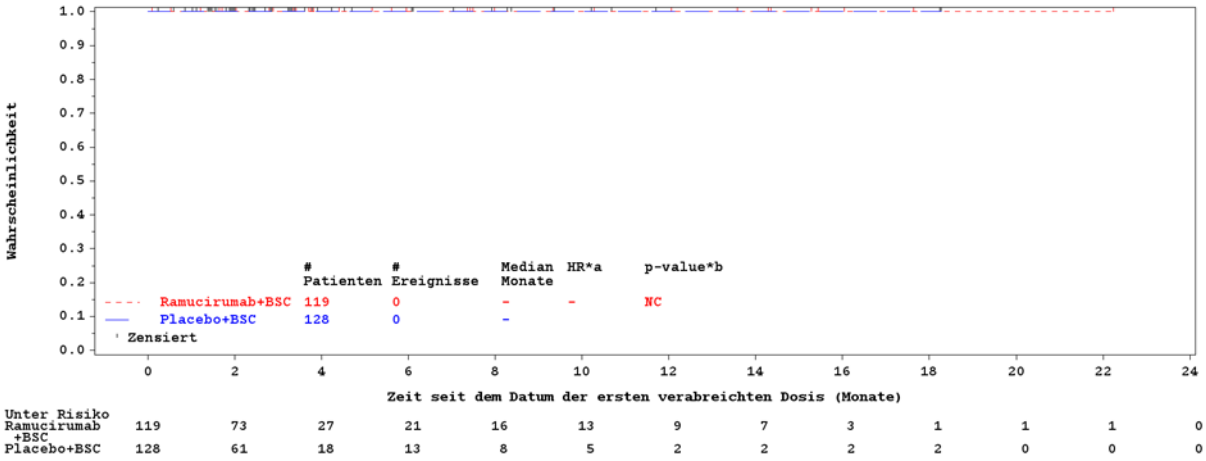
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-225 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



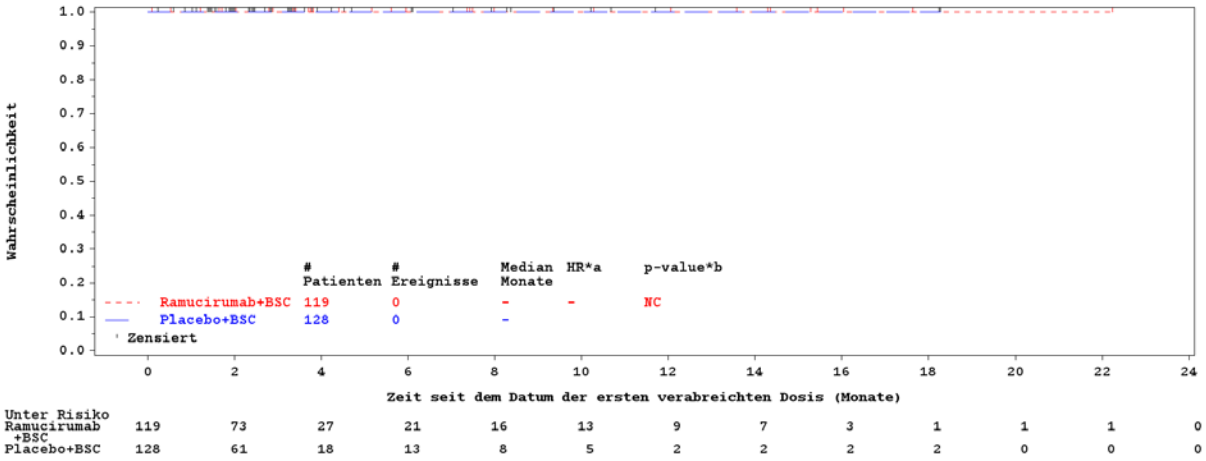
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-226 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio. NC: Not calculated.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

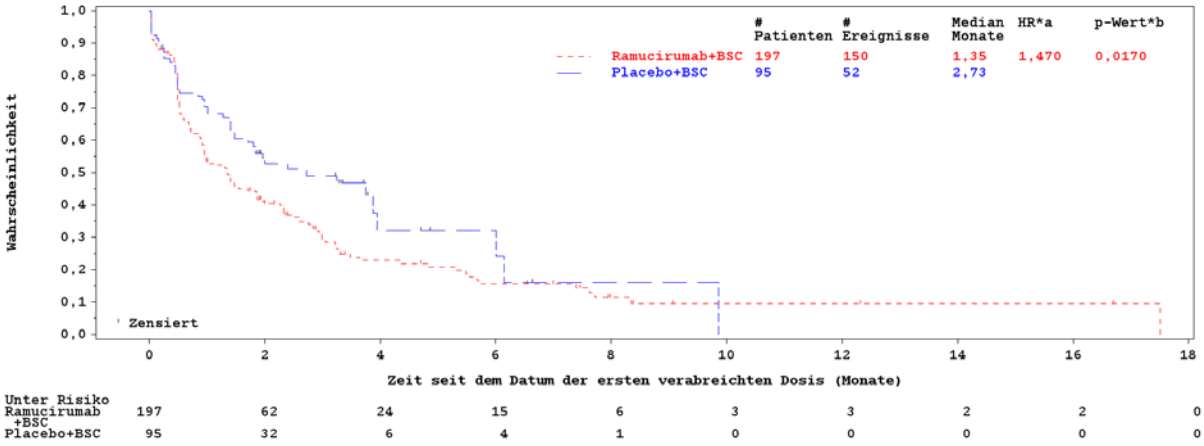
Abbildung 4-227 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Wundkomplikation (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio. NC: Not calculated.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; p-Wert: Wahrscheinlichkeitswert.

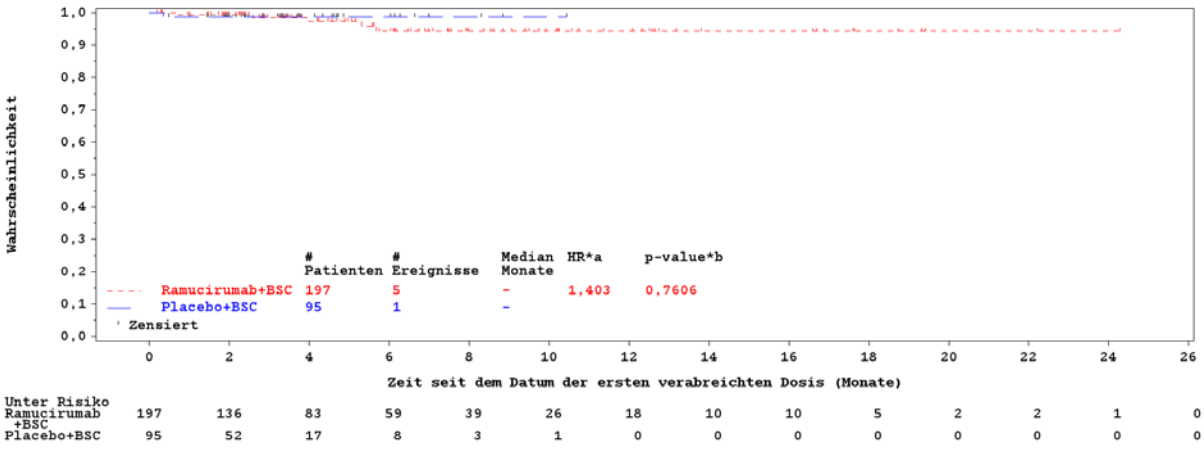
Abbildung 4-228 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von RPLS (AESI) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} Safety-Population)

RCT REACH-2



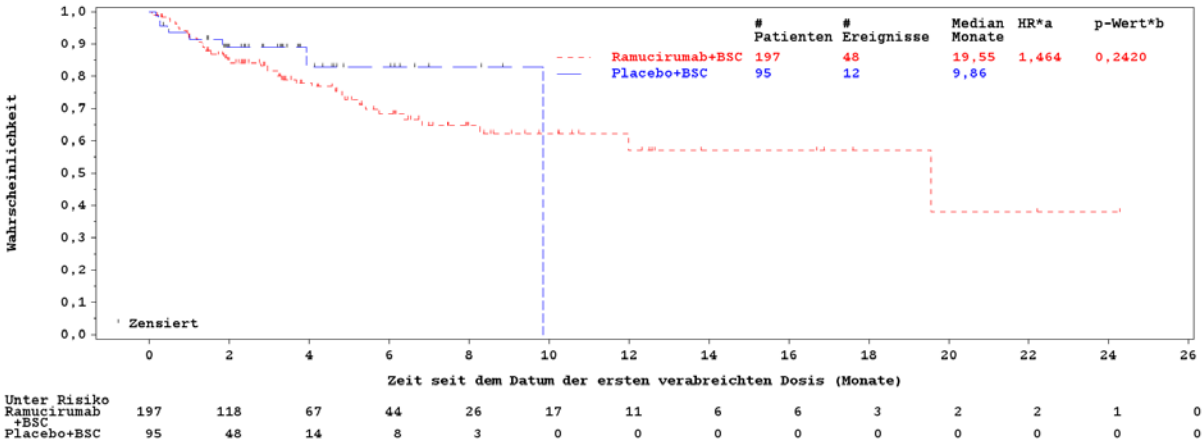
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-229 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von AESI aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



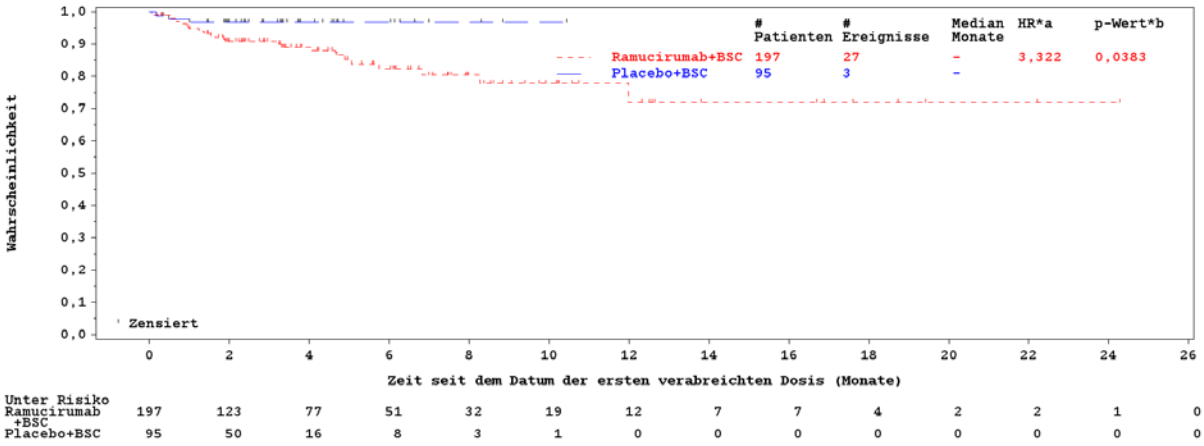
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-230 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von arteriellen thromboembolischen Ereignissen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



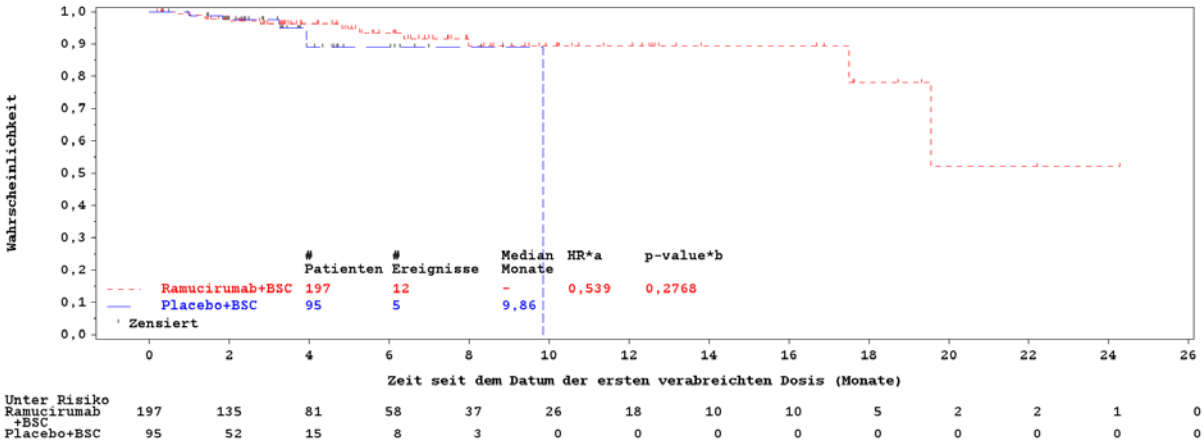
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-231 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Bluten / Blutung (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



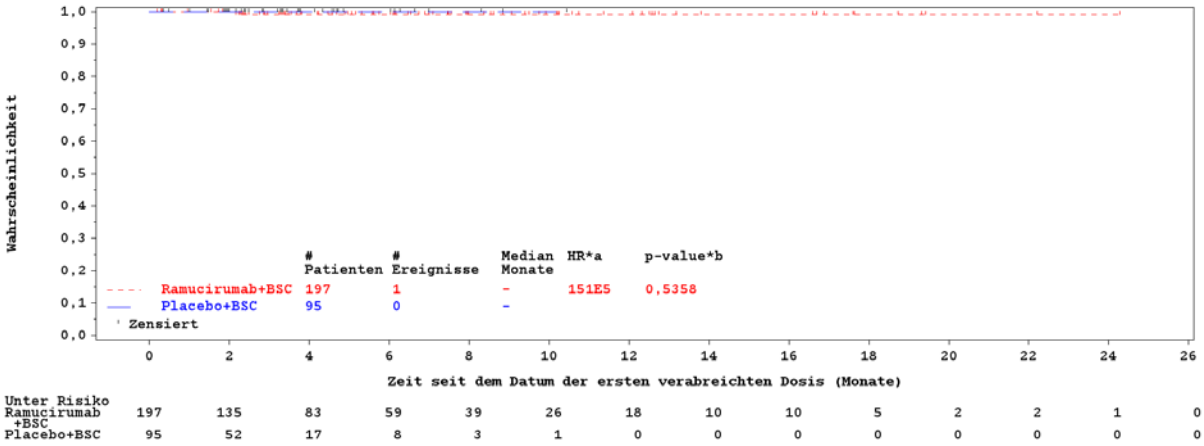
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-232 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Epistaxis (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



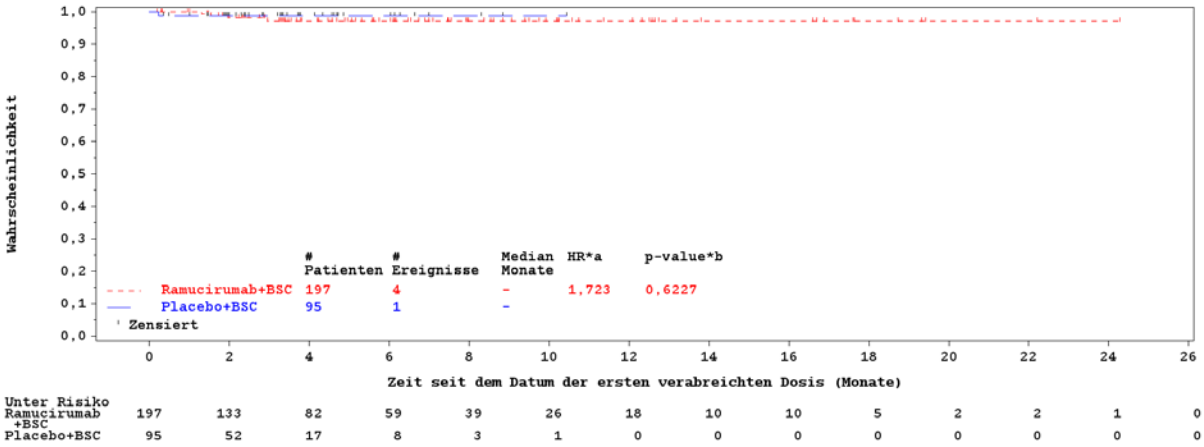
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-233 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinalen Blutungsereignissen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



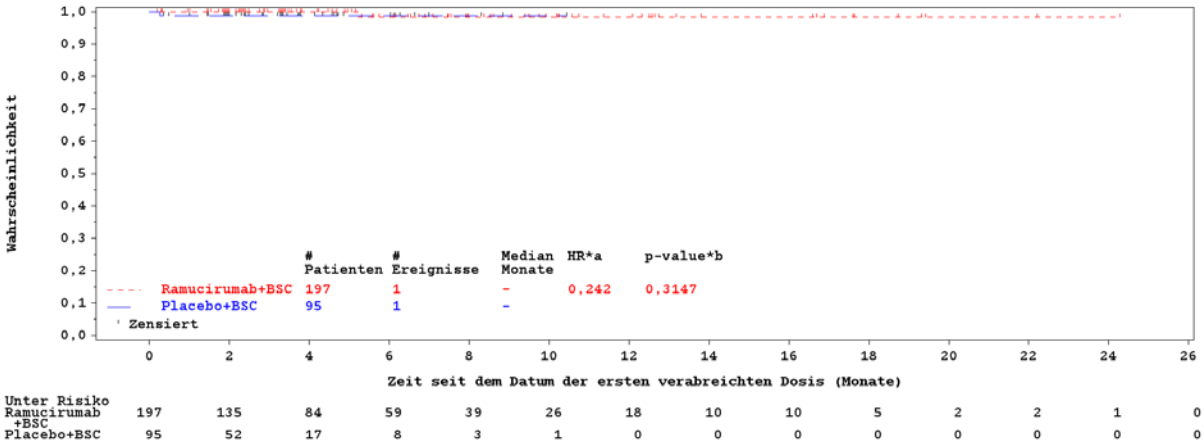
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-234 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischen Blutungsereignissen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



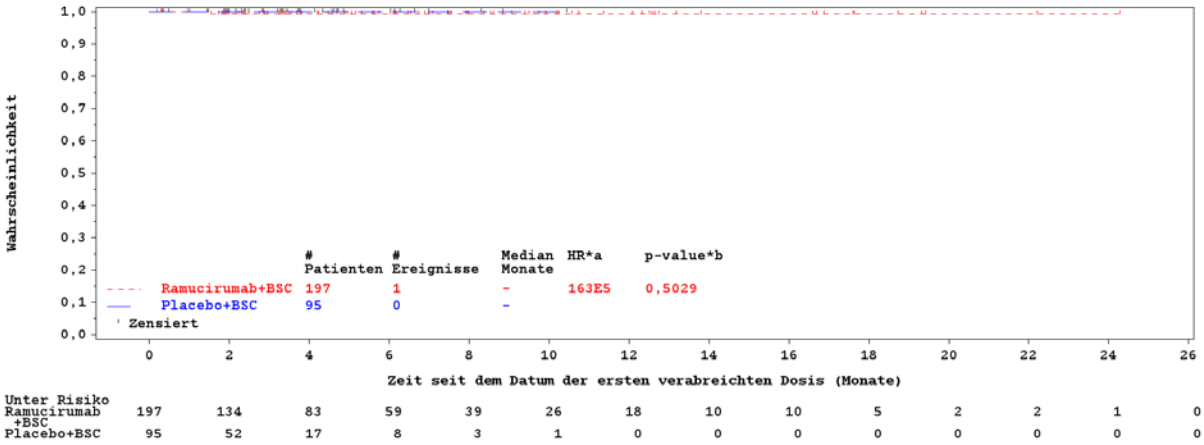
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-235 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von pulmonalen Blutungsereignissen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



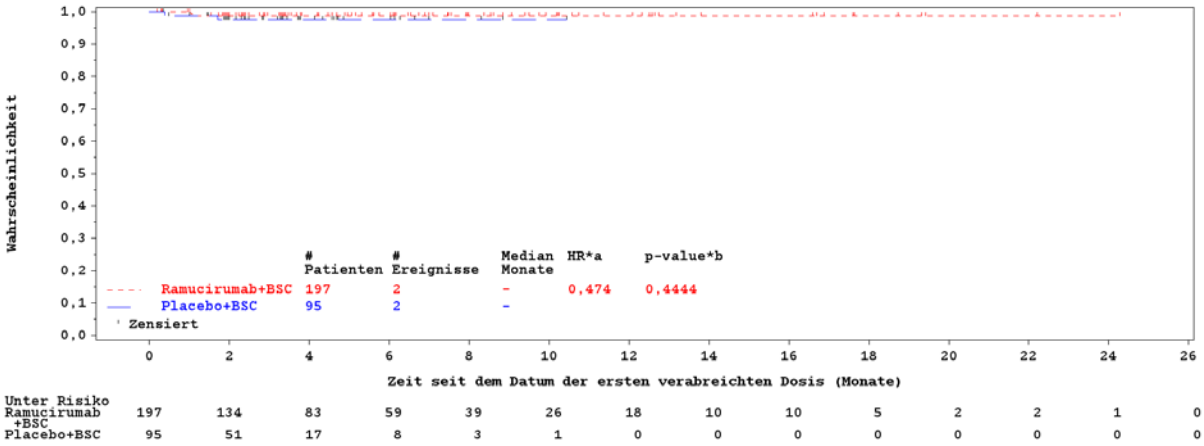
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-236 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von kongestivem Herzversagen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



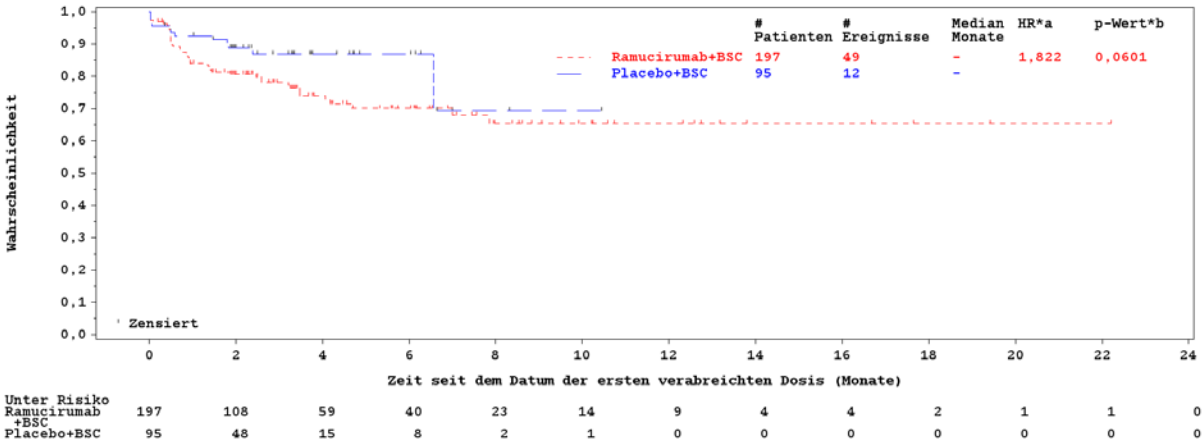
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-237 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Fisteln (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



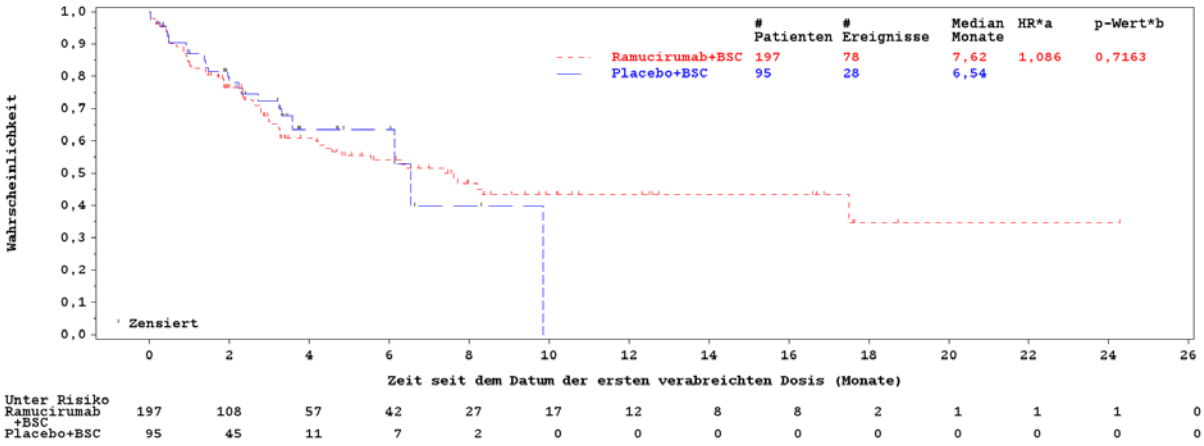
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-238 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinaler Perforation (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



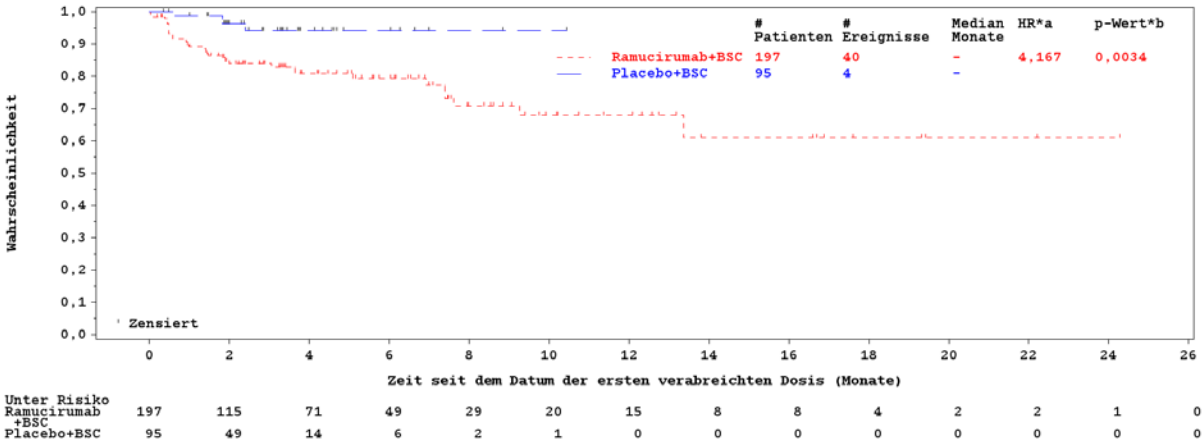
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-239 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



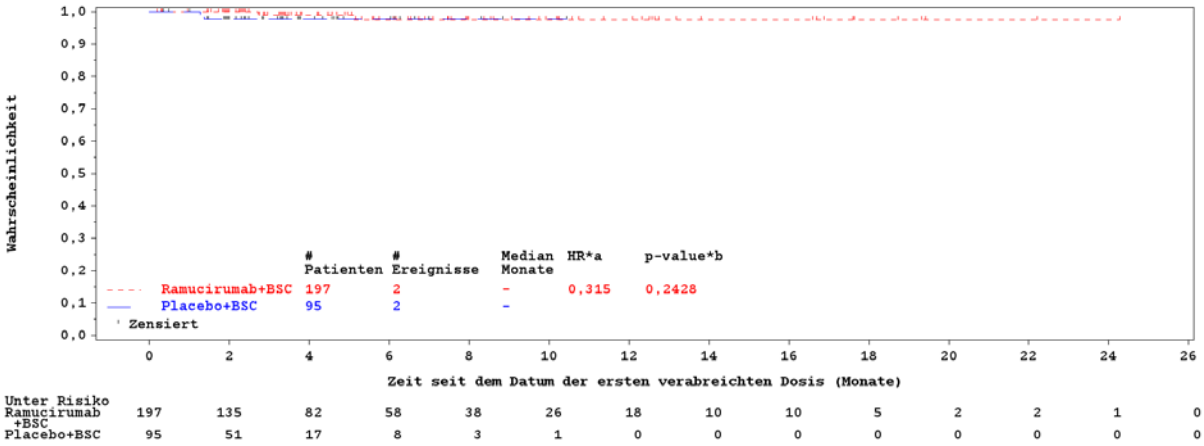
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-240 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Leberschädigung / Leberversagen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



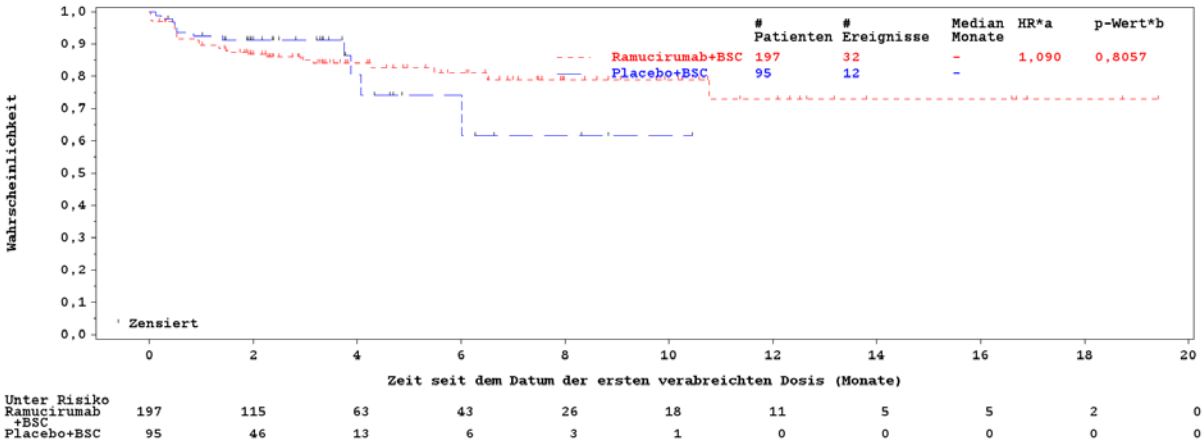
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-241 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



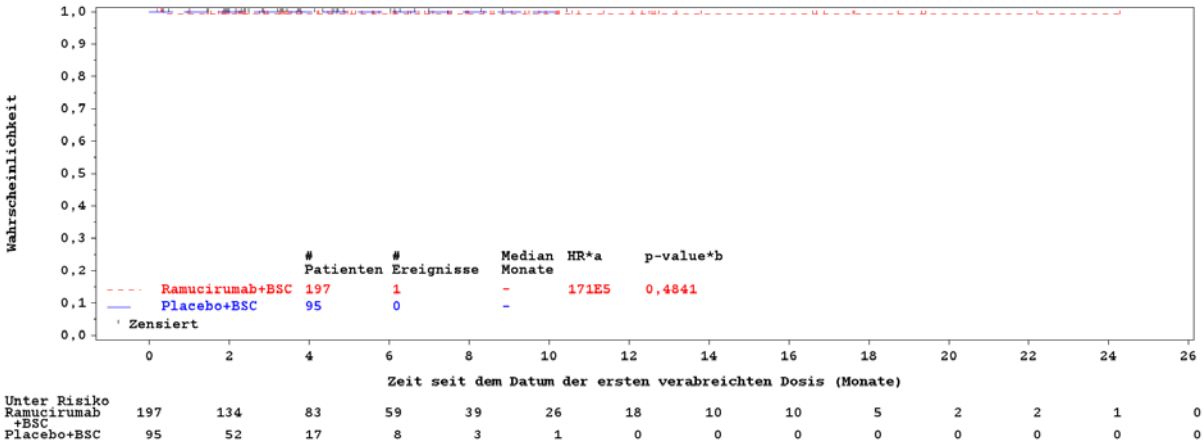
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-242 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



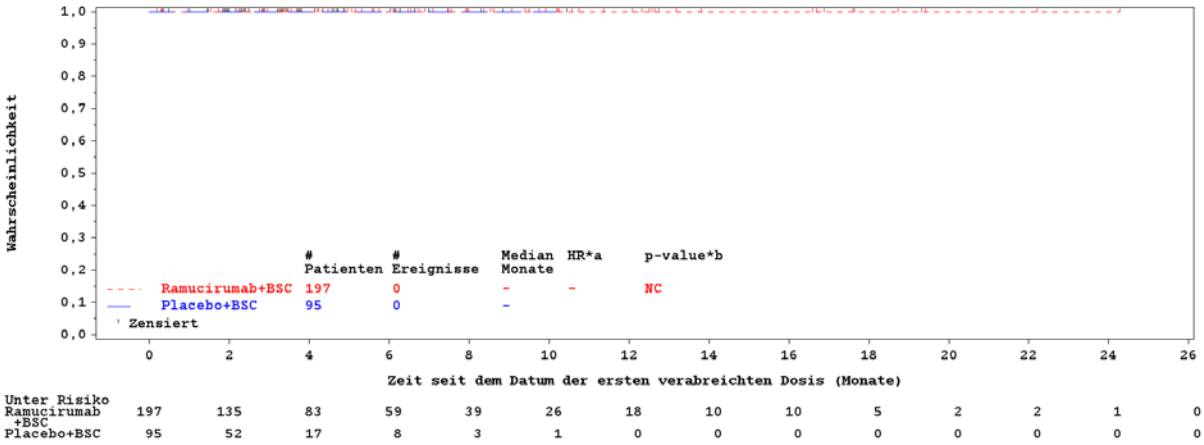
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-243 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

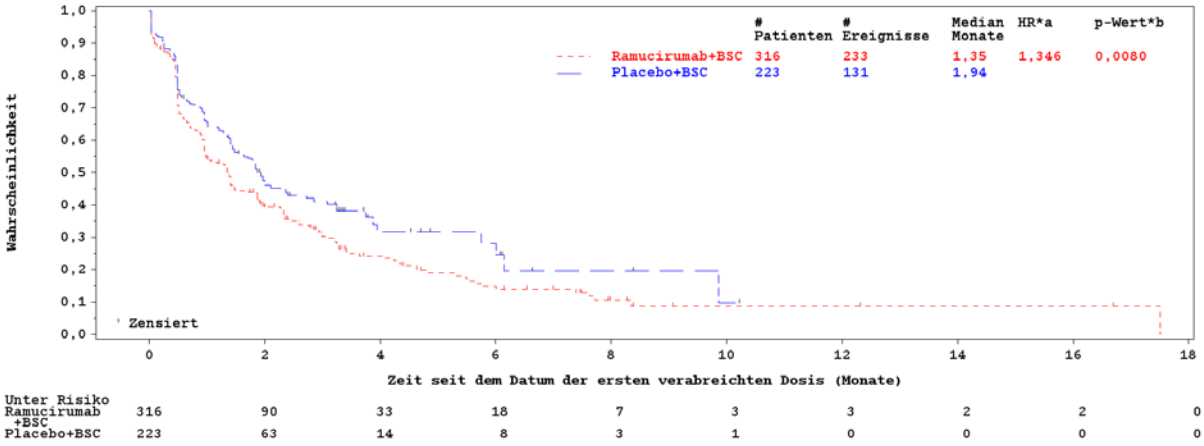
Abbildung 4-244 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Wundkomplikation (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR unstratifiziert; [b]: p-Wert (zweiseitig) – unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

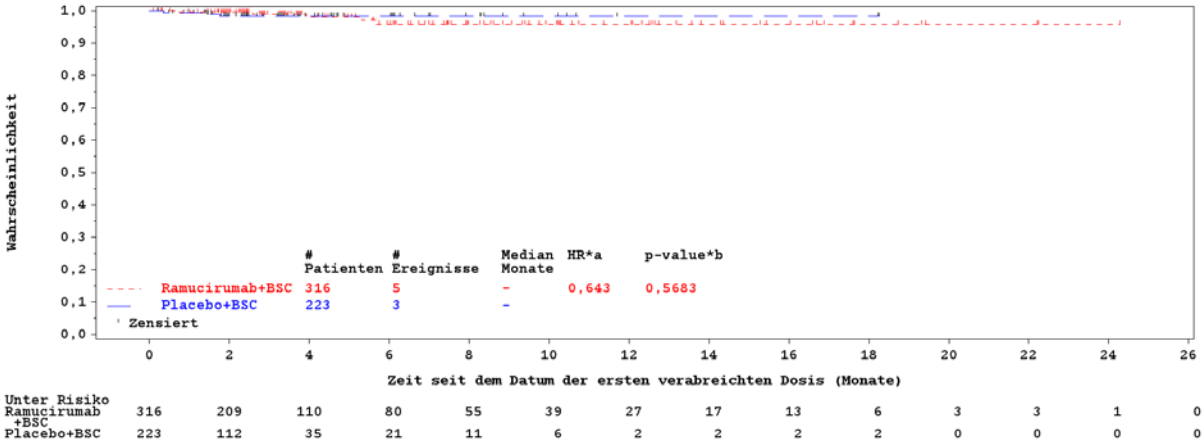
Abbildung 4-245 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von RPLS (AESI) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 Safety-Population)

Gepoolte REACH-Studien (AFP$_{high}$)



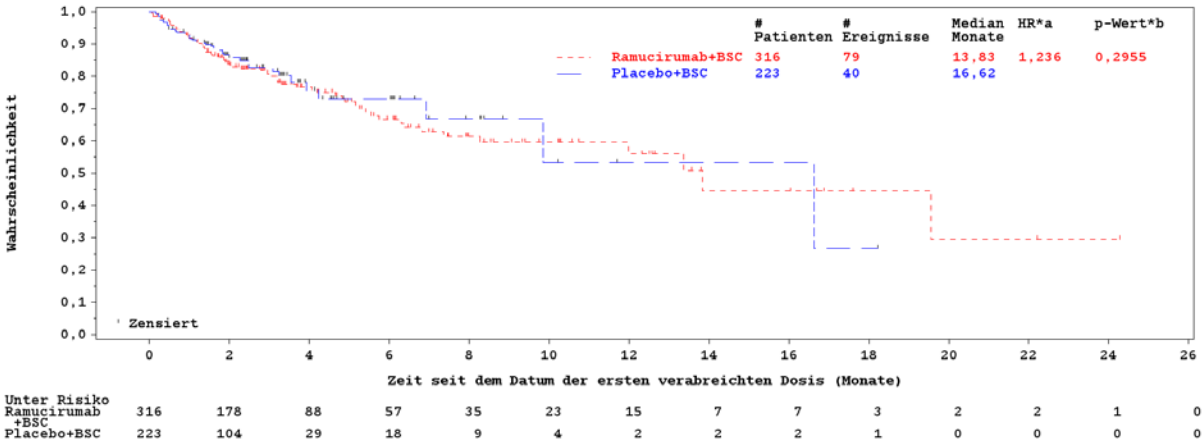
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-246 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von AESI aus den gepoolten REACH-Studien (AFP$_{high}$) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP$_{high}$ Safety-Population)



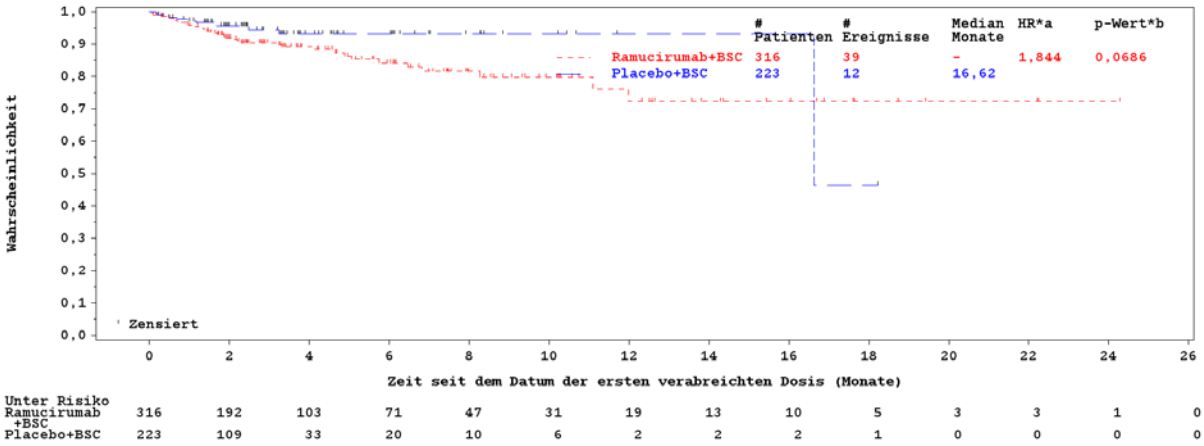
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-247 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von arteriellen thromboembolischen Ereignissen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP$_{high}$) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP$_{high}$ Safety-Population)



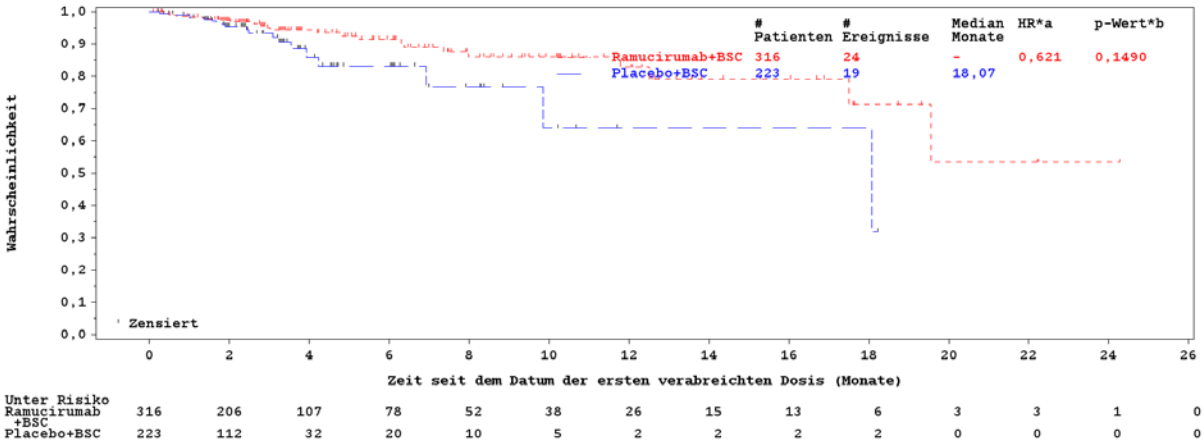
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-248 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Bluten / Blutung (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



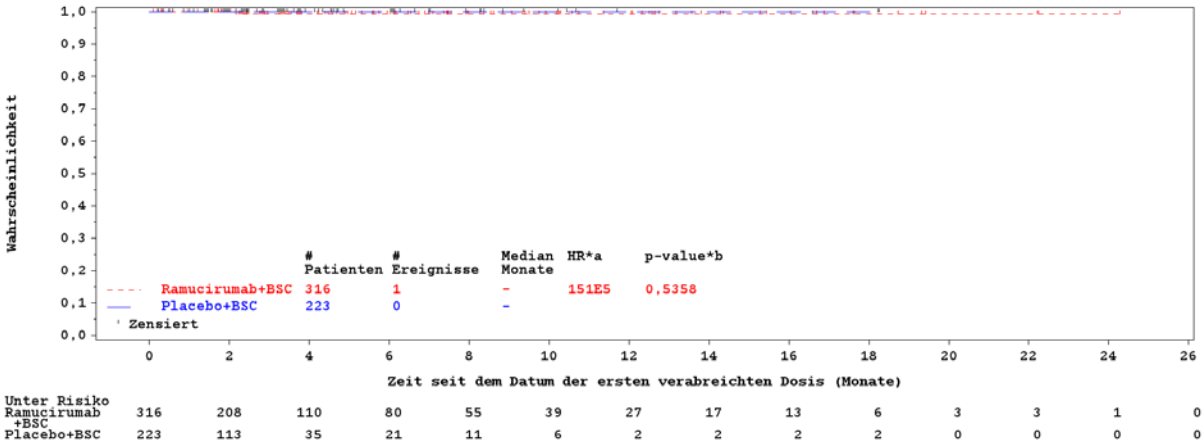
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-249 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Epistaxis (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



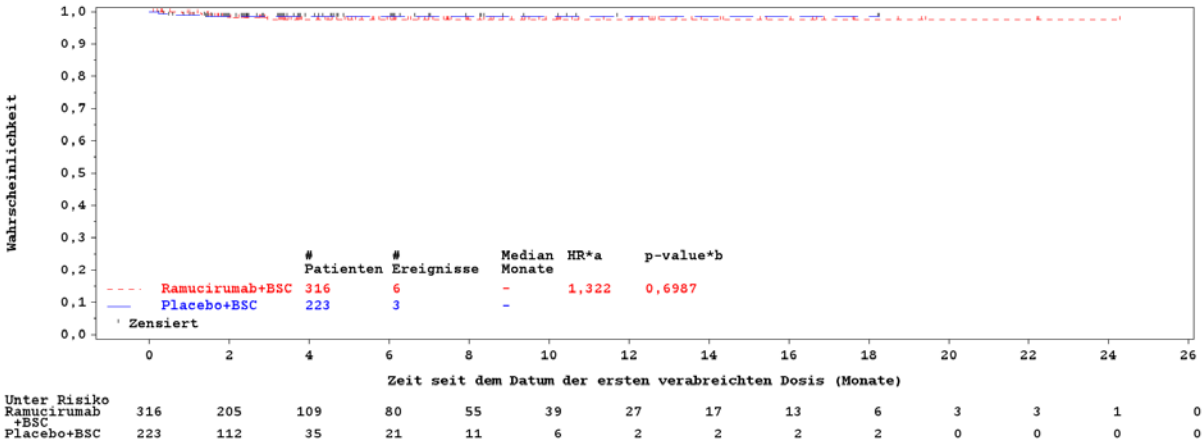
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-250 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinalen Blutungsereignissen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



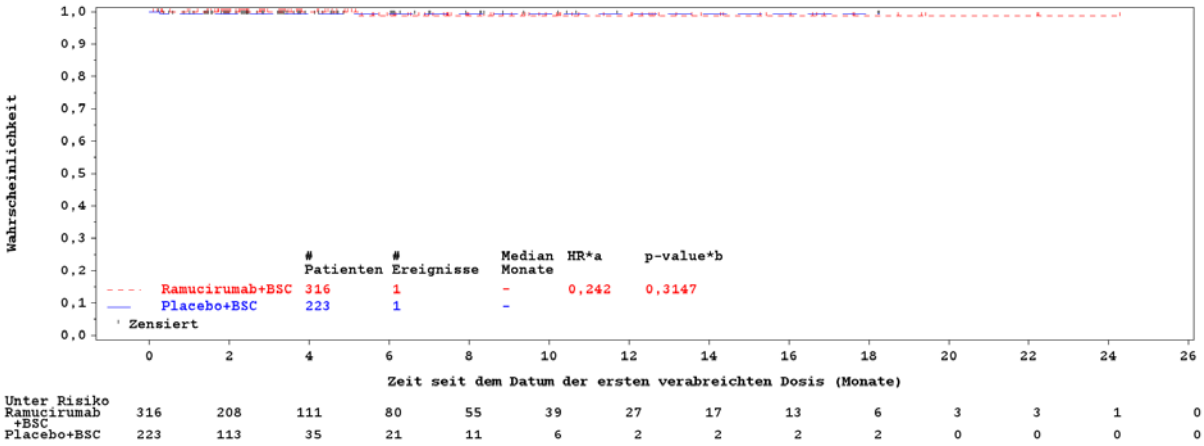
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-251 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von hepatischen Blutungsereignissen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



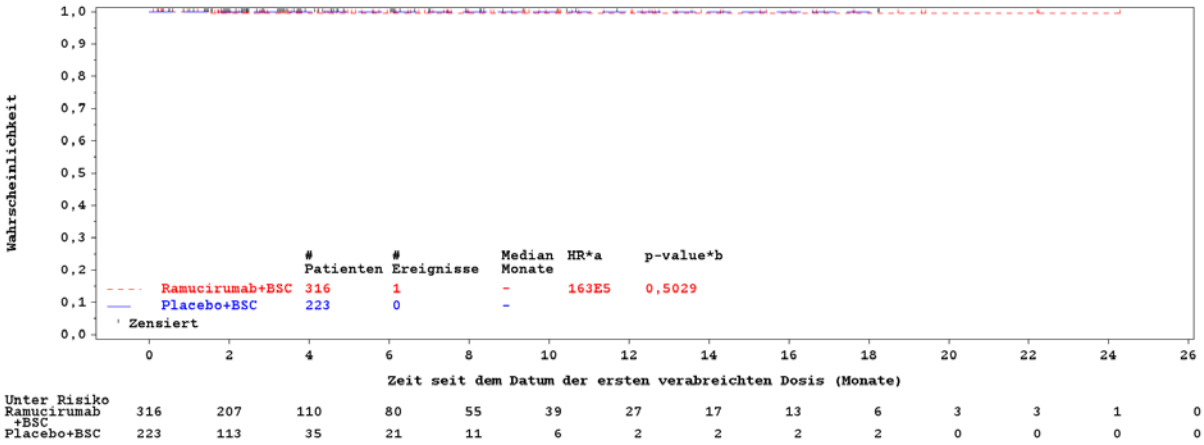
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-252 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von pulmonalen Blutungsereignissen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



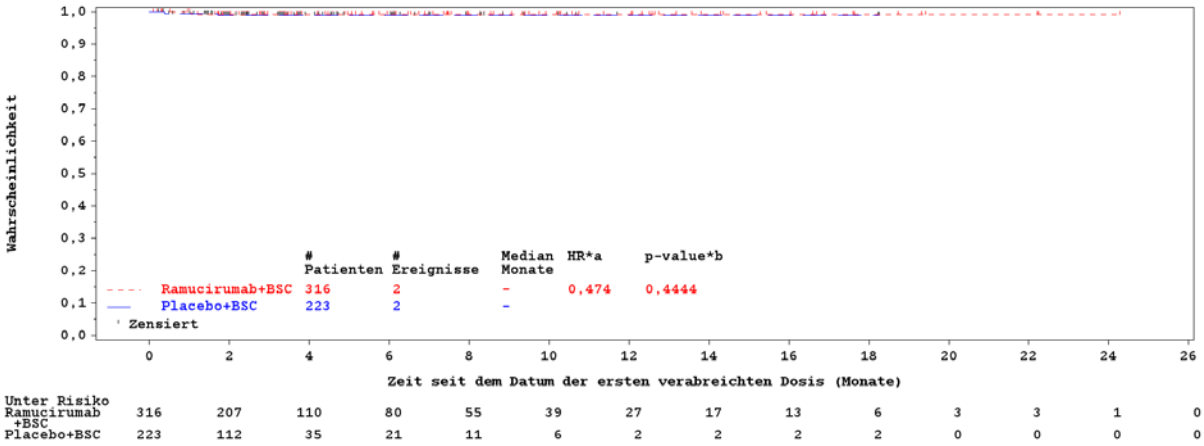
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-253 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von kongestivem Herzversagen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



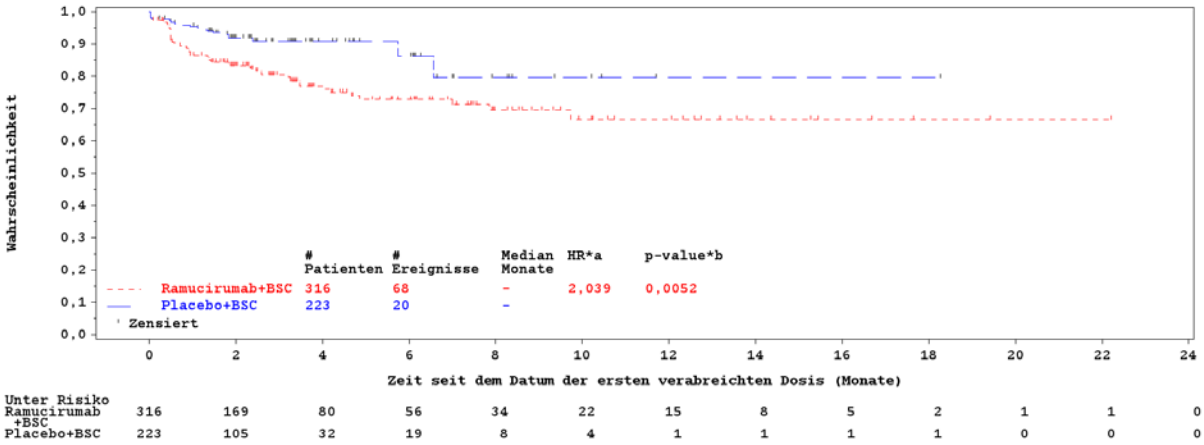
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-254 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Fisteln (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



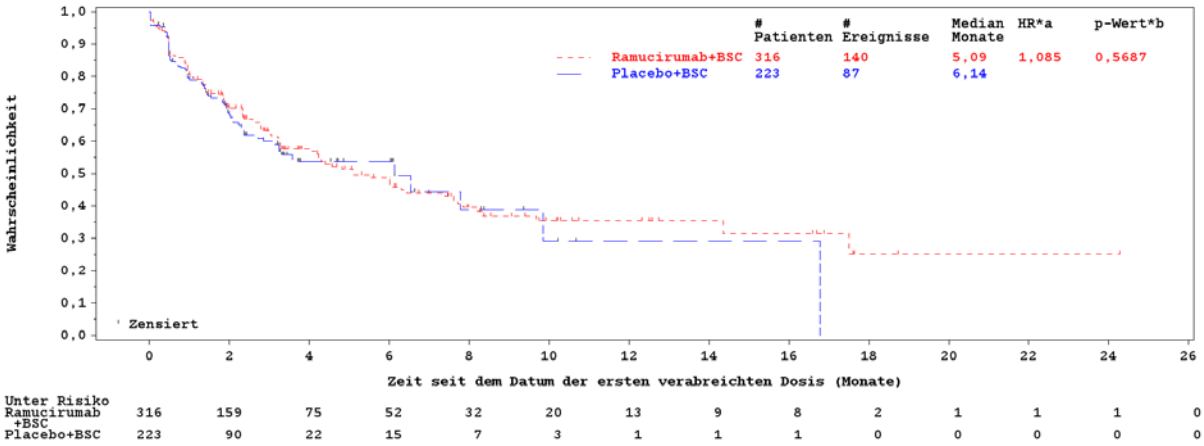
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-255 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinaler Perforation (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



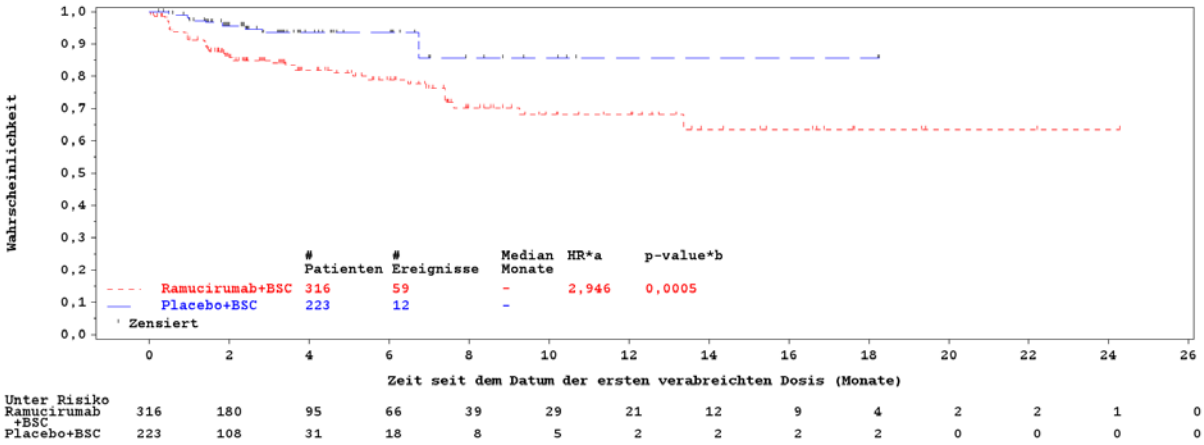
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-256 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



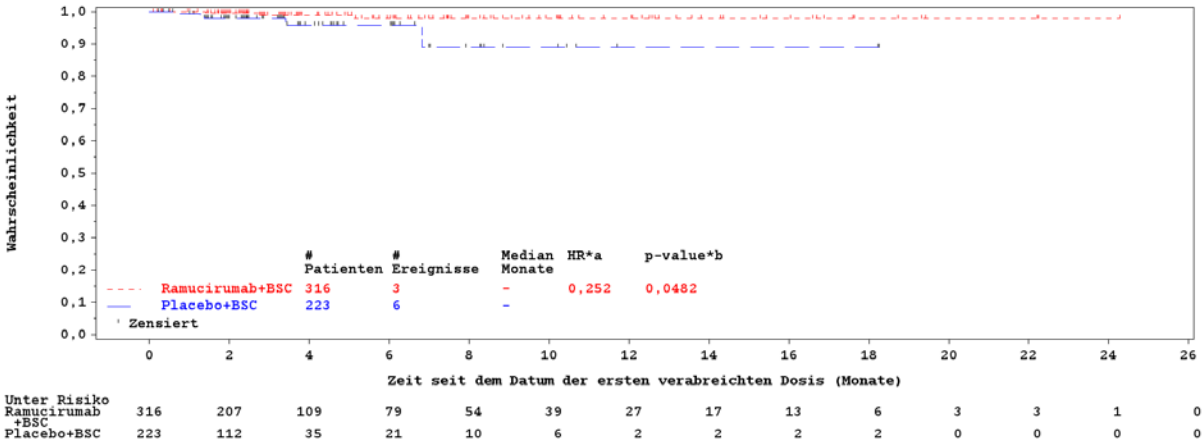
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-257 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Leberschädigung / Leberversagen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



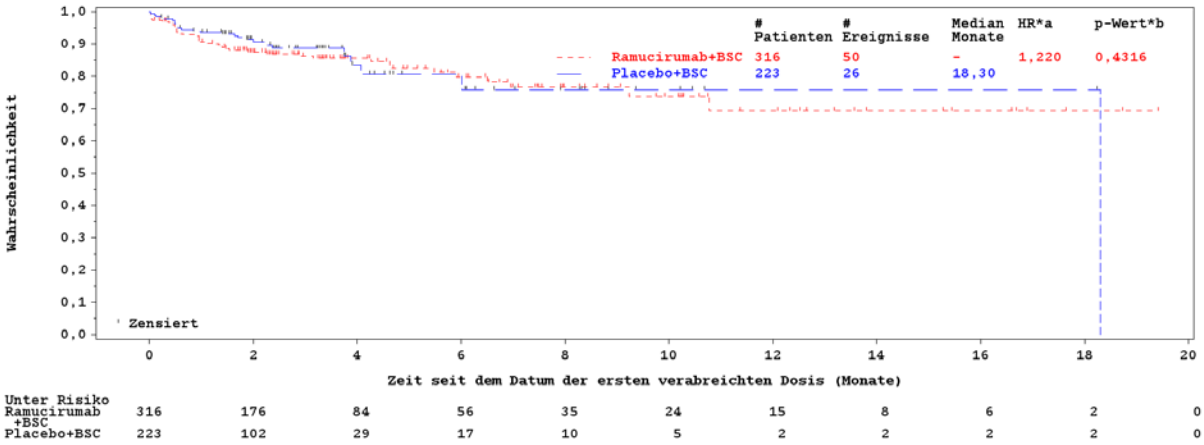
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-258 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Proteinurie (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



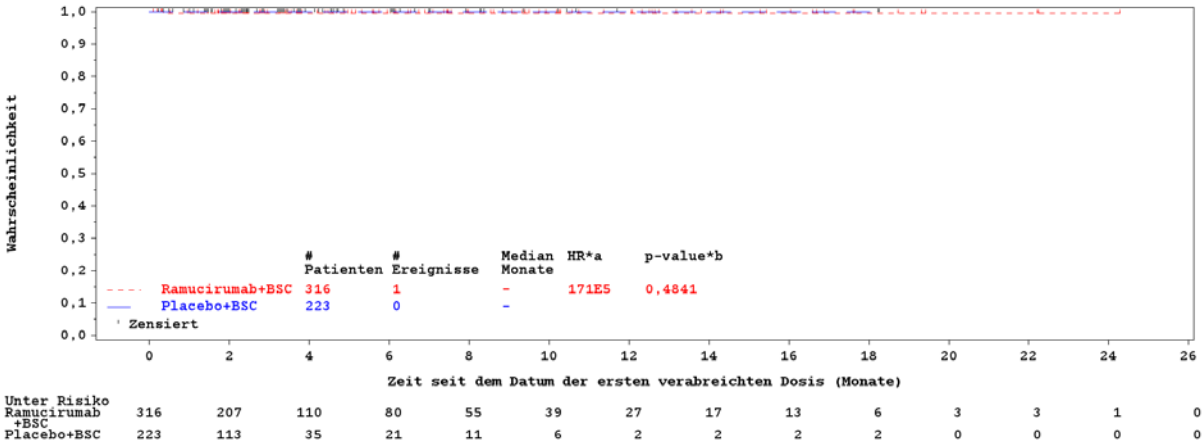
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-259 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



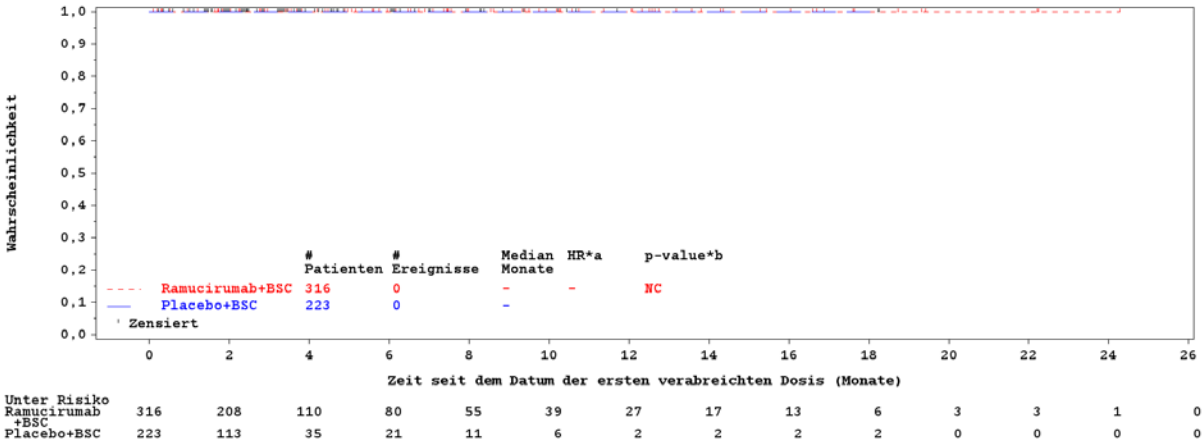
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-260 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-261 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von Wundkomplikation (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: HR stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

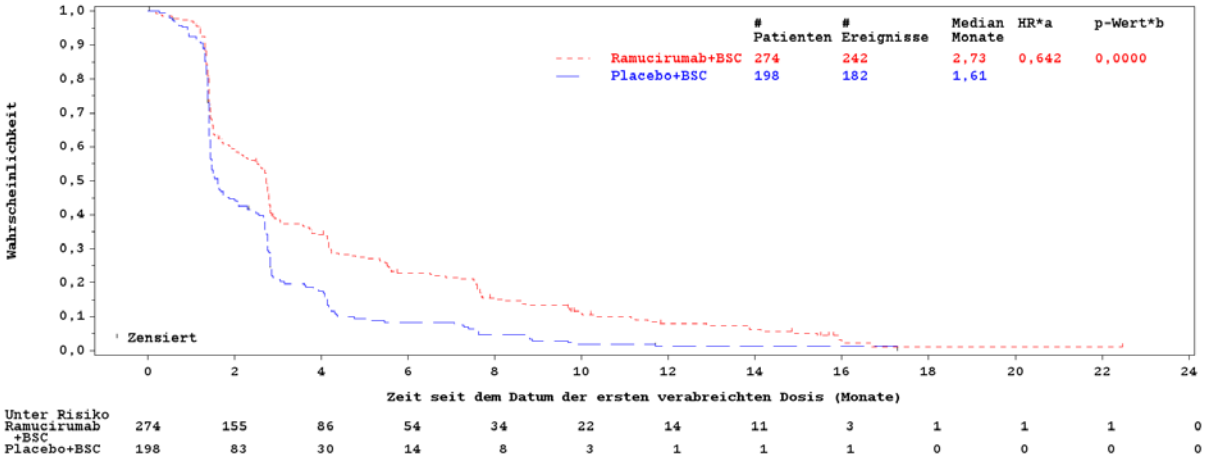
Abbildung 4-262 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Auftreten von RPLS (AESI) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Anhang 4-J3: ZUSÄTZLICHE KAPLAN-MEIER-KURVEN ZU EINZELNEN SUBGRUPPEN

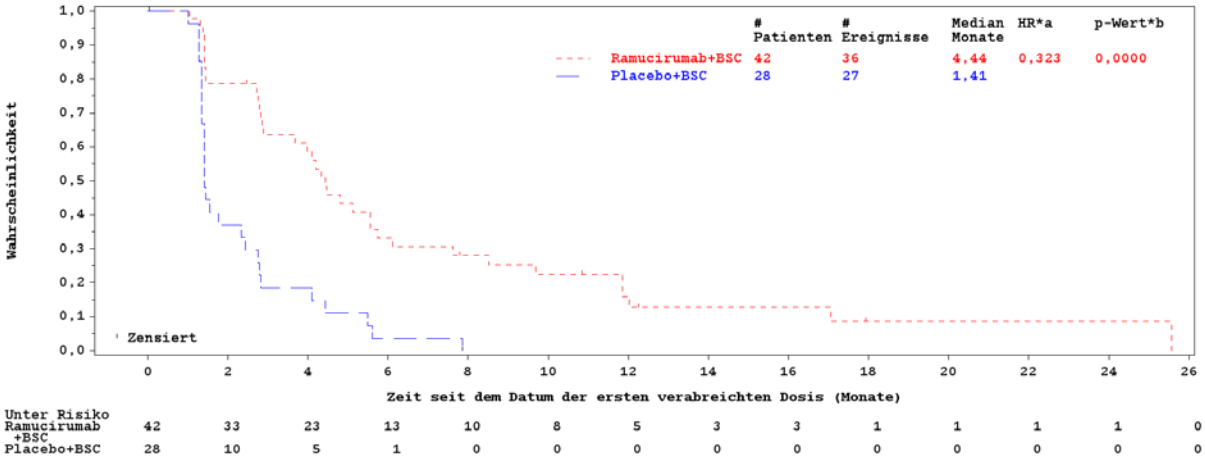
Subgruppenergebnisse mit statistisch signifikanten Interaktionsterm

Symptomatik - Progressionsfreies Überleben

Grund für den Abbruch von Sorafenib – Progress



Grund für den Abbruch von Sorafenib - Toxizität



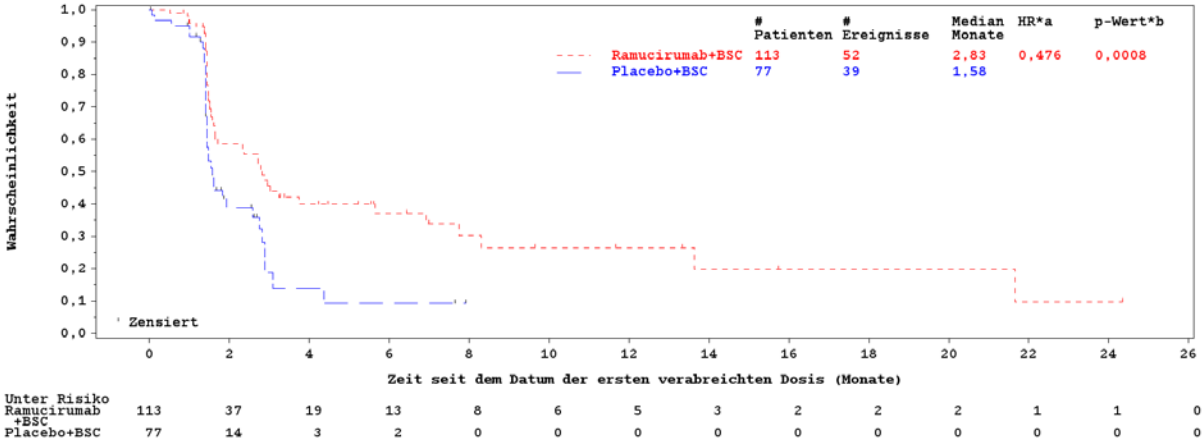
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-263 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt PFS auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

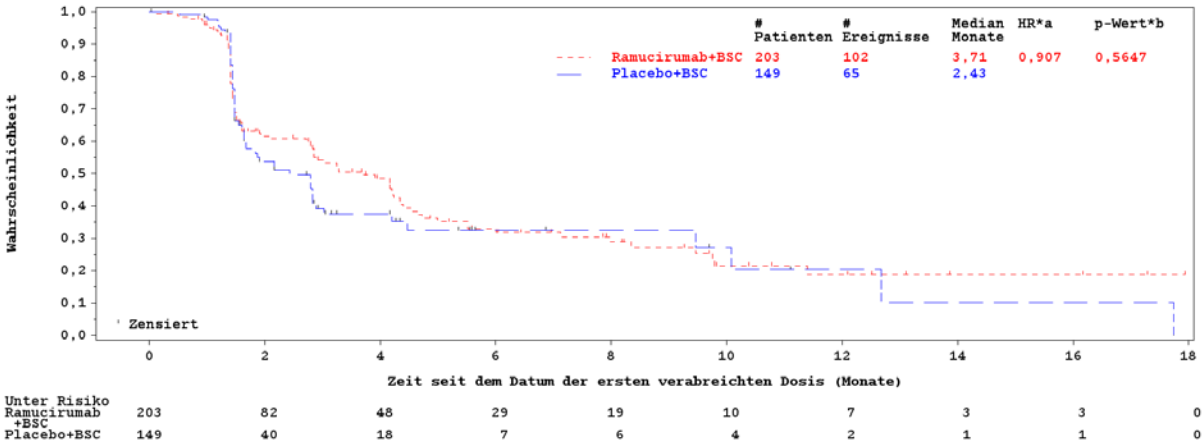
Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung)

Gesamtscore

Vorhandensein makrovaskulärer Invasion – ja



Vorhandensein makrovaskulärer Invasion - nein



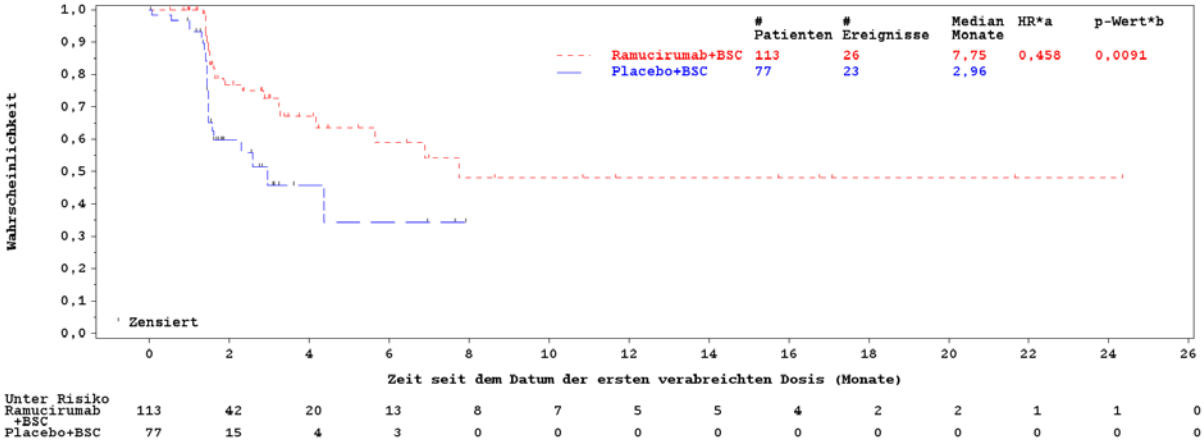
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-264 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI 8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

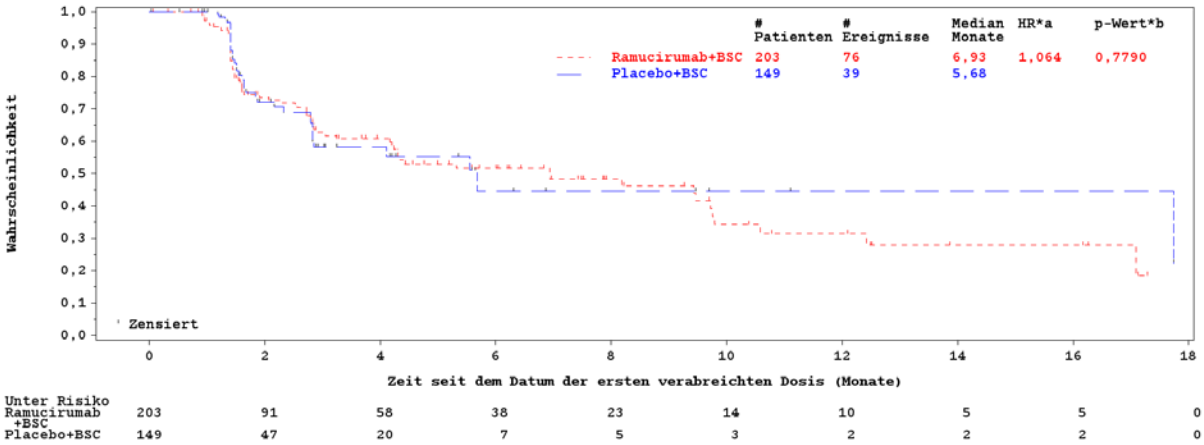
Scores der Subskalen des FHSI-8

Subskala Übelkeit

Vorhandensein makrovaskulärer Invasion – ja



Vorhandensein makrovaskulärer Invasion - nein

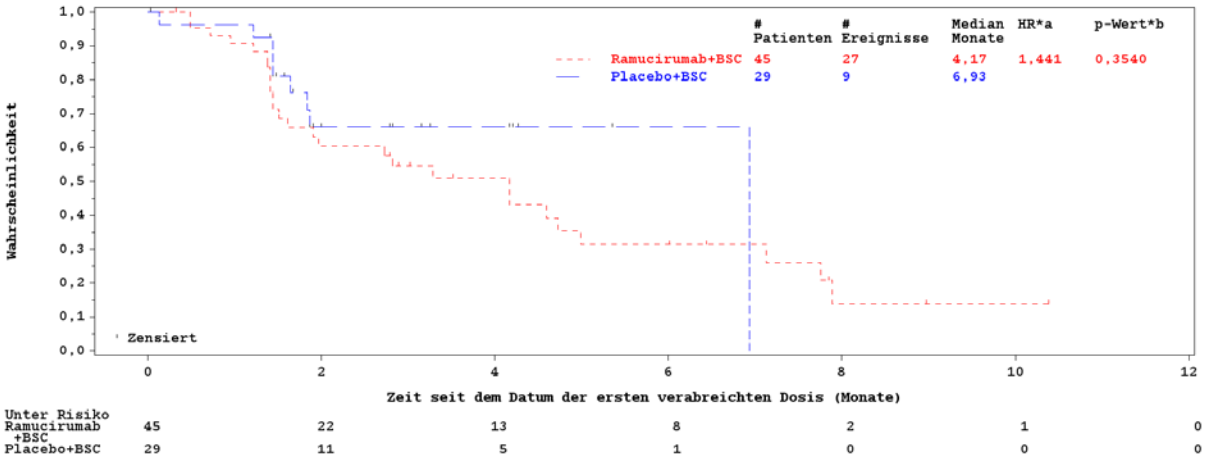


Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

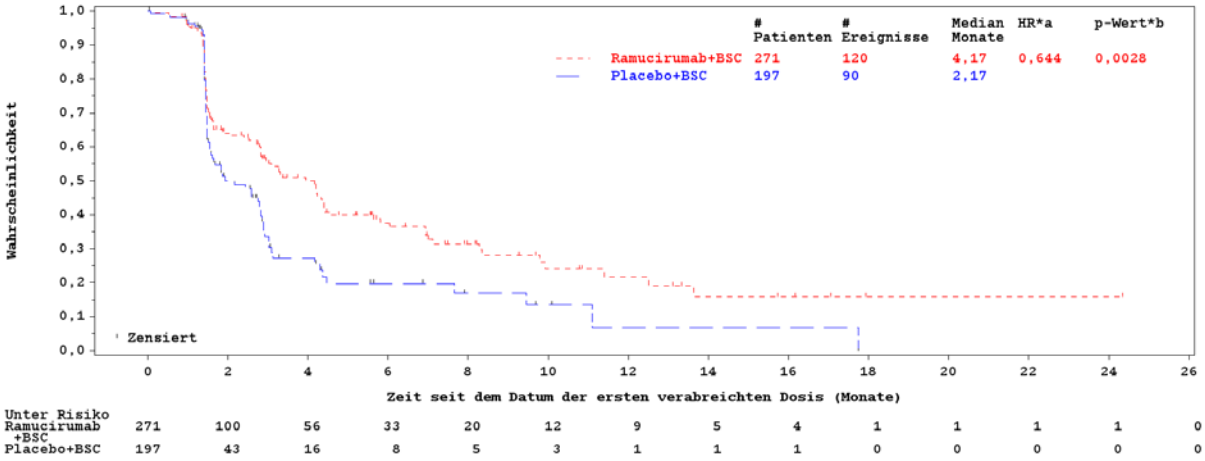
Abbildung 4-265 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI 8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Übelkeit; MID ≥ 1 Punkt) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Subskala Schmerzen

Krankheitsschwere - BCLC Score B



Krankheitsschwere - BCLC Score C

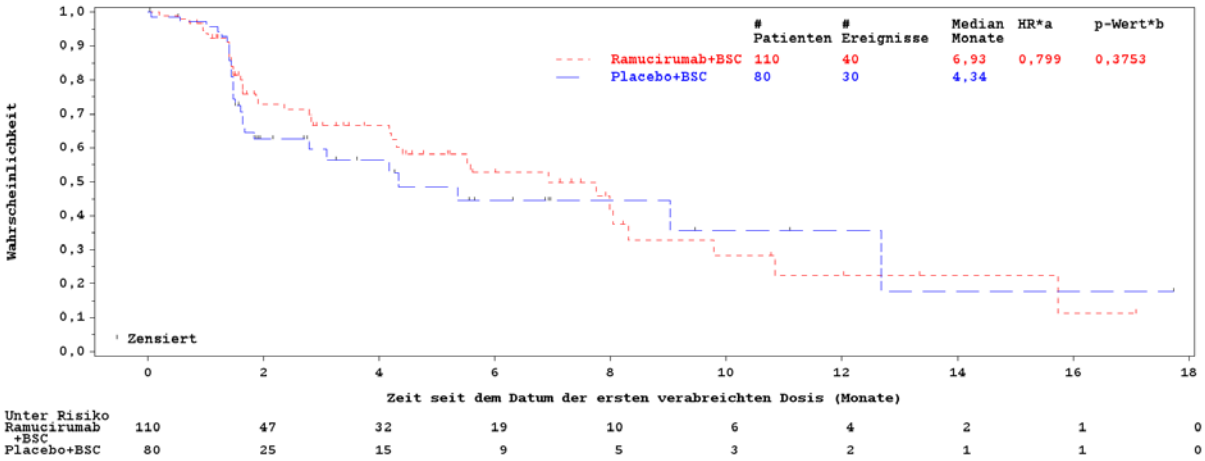


Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

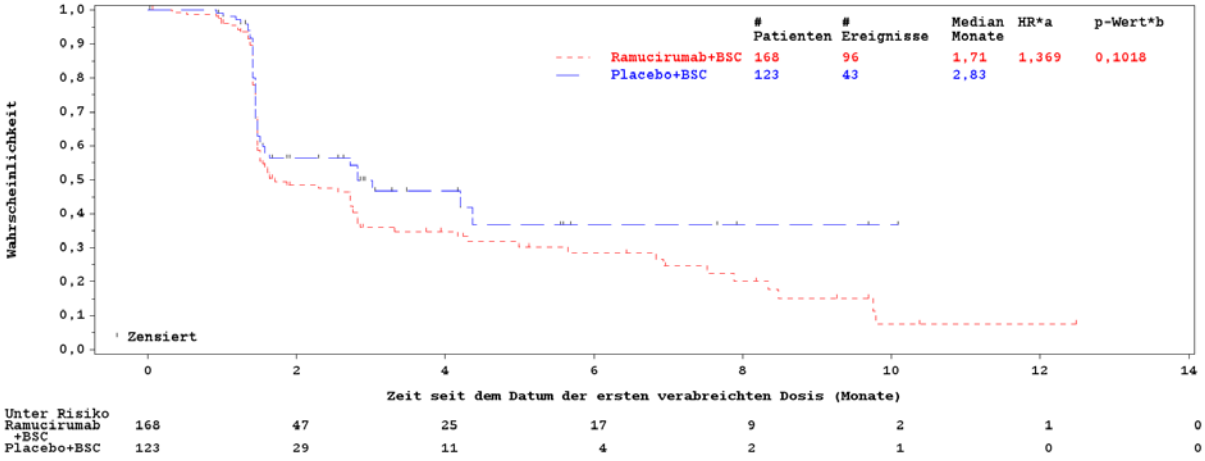
Abbildung 4-266 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI 8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Schmerzen; MID ≥ 1 Punkt) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend

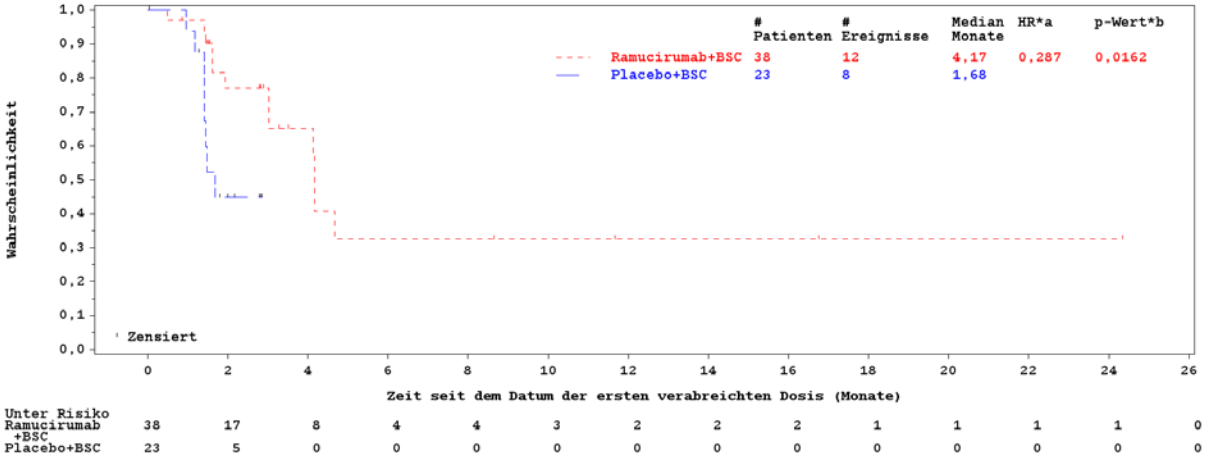
Ethnie – kaukasisch



Ethnie – asiatisch



Ethnie - alle anderen

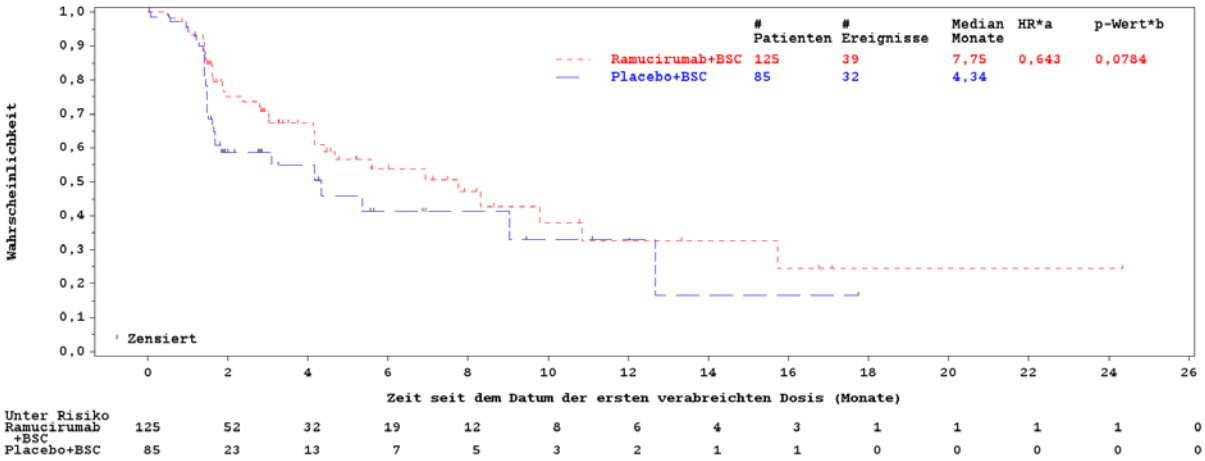


Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für

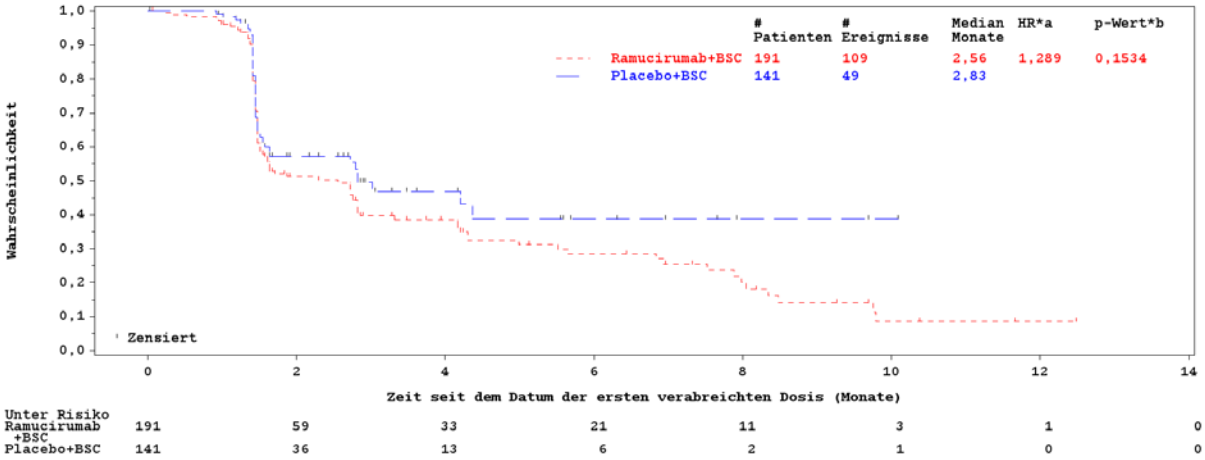
den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-267 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI 8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Geographische Region - Europa



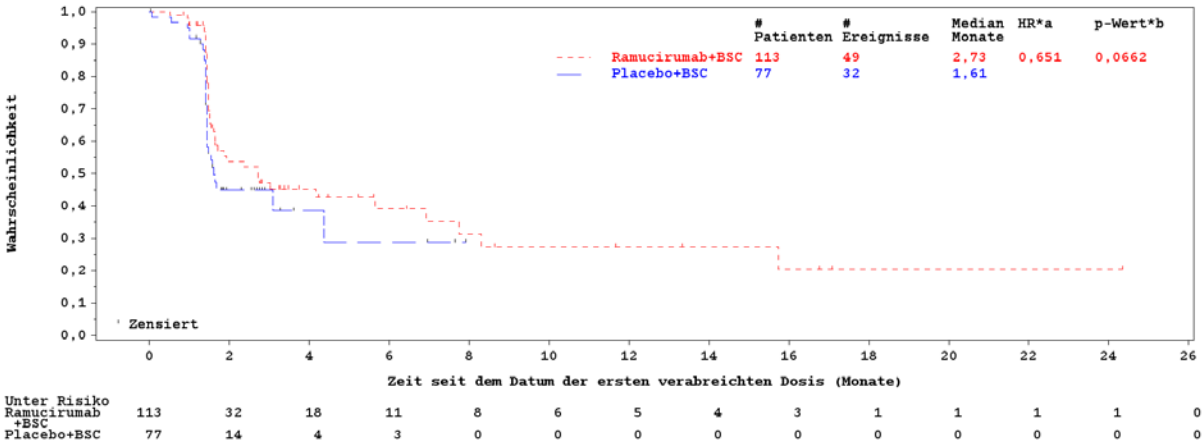
Geographische - Rest der Welt



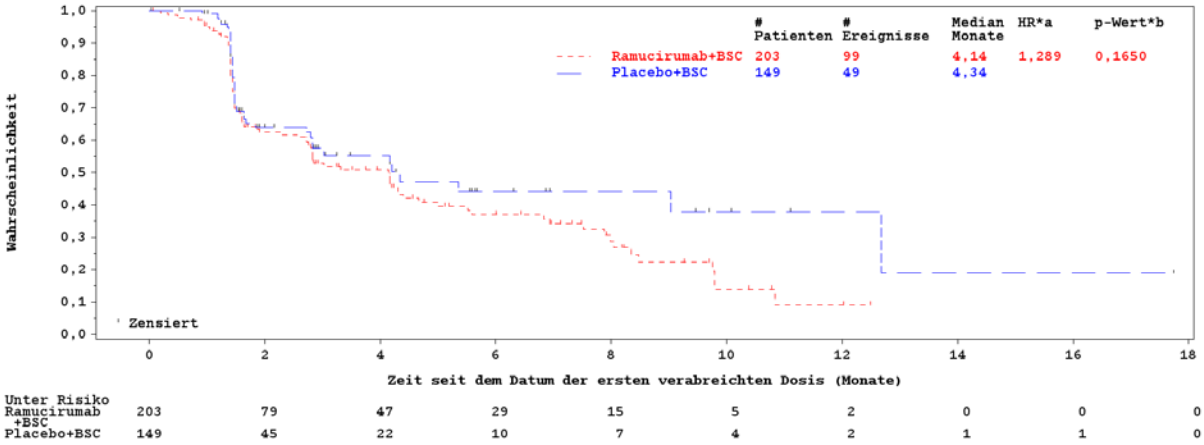
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-268 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI 8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Vorhandensein makrovaskulärer Invasion – ja



Vorhandensein makrovaskulärer Invasion - nein



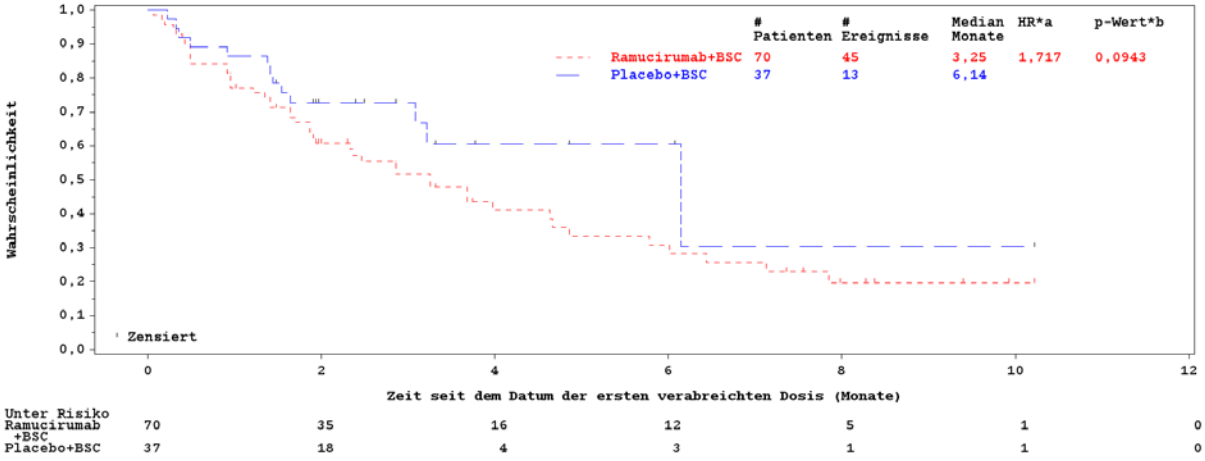
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-269 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI 8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID $\geq$ 1 Punkt) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

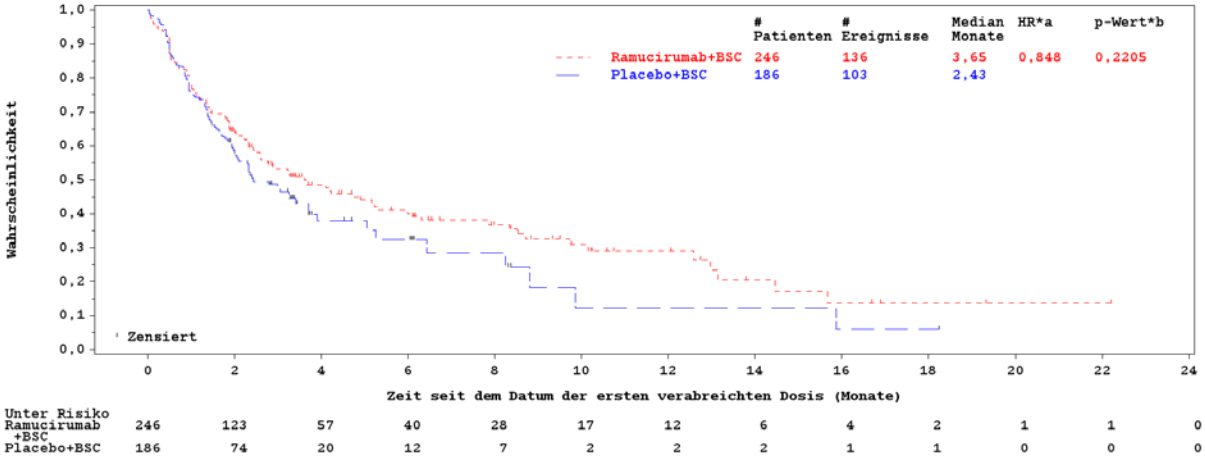
Sicherheit

Jegliche UE CTCAE-Grad ≥ 3

Geschlecht – weiblich



Geschlecht - männlich

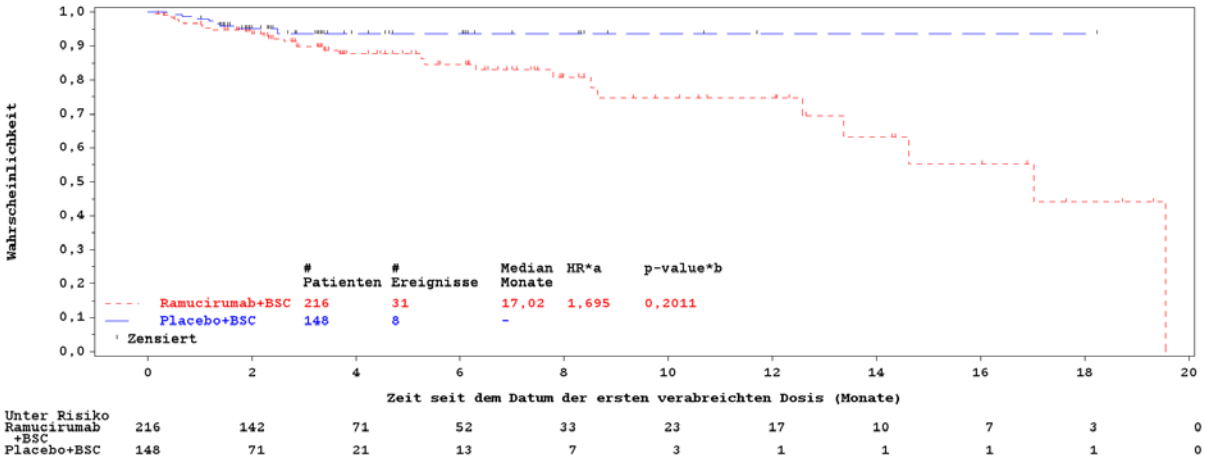


Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

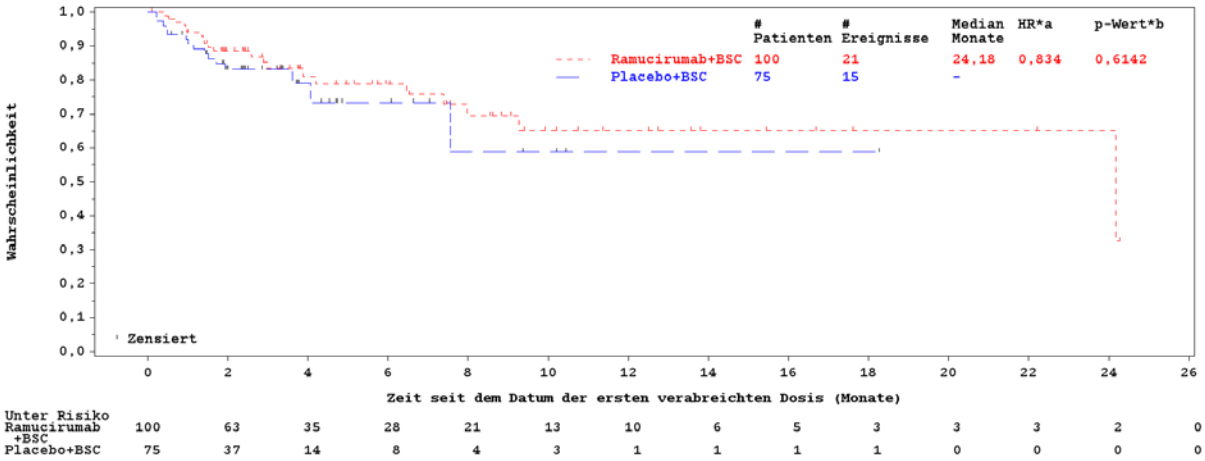
Abbildung 4-270 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertetenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten

Lokoregionäre Vortherapie - ja



Lokoregionäre Vortherapie – nein



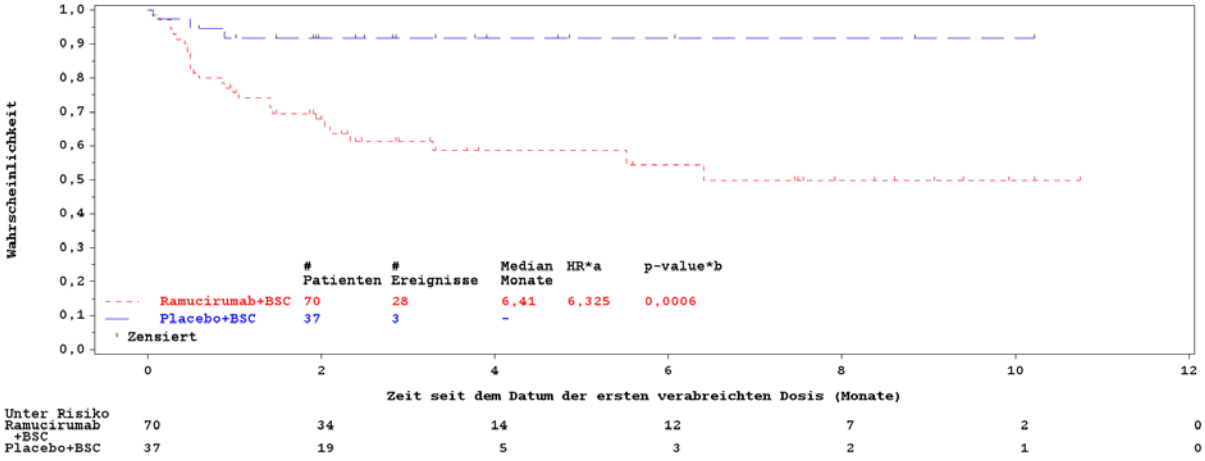
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-271 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%), auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertetenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

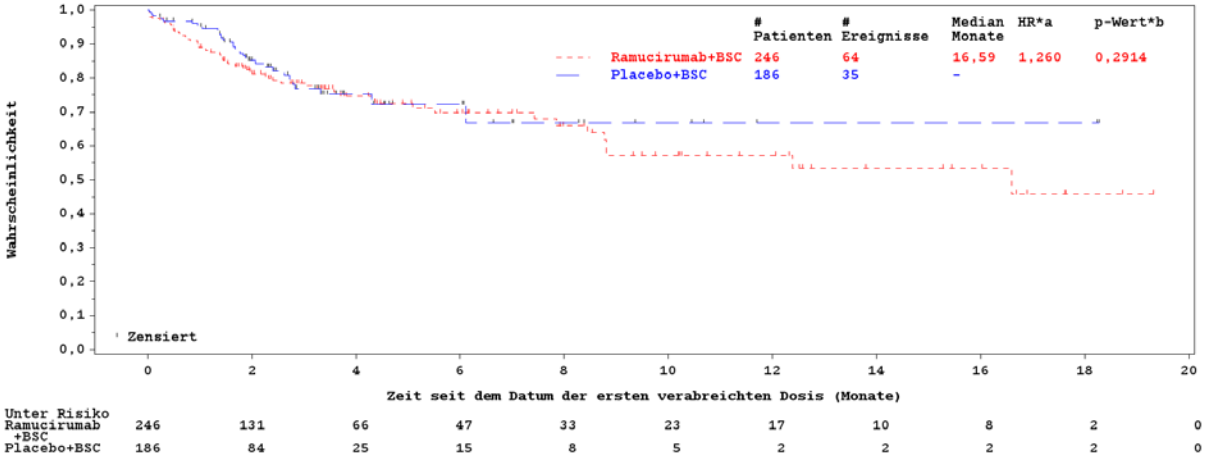
Individuelle Unerwünschte Ereignisse

Ödem peripher

Geschlecht - weiblich



Geschlecht - männlich

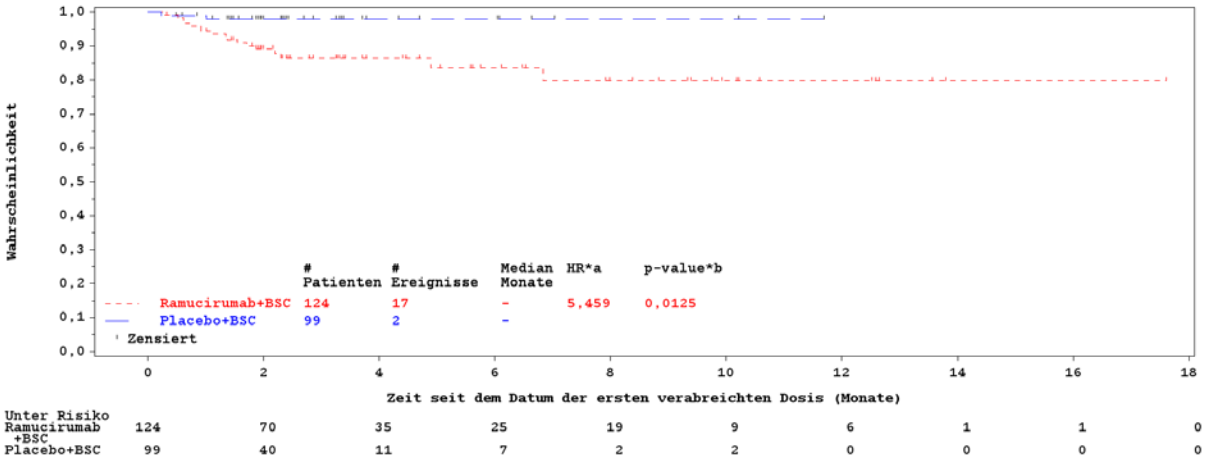


Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

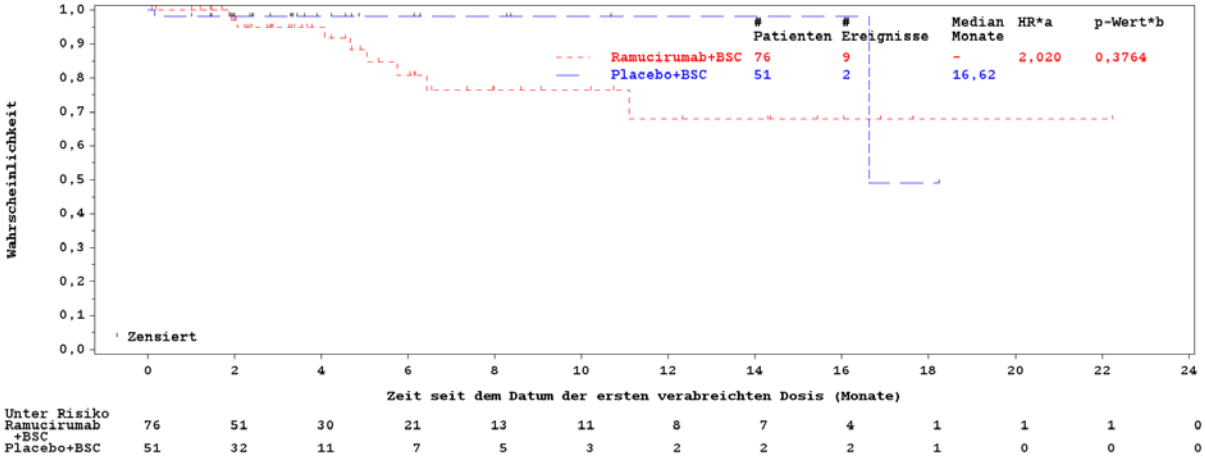
Abbildung 4-272 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Ödem peripher – auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Epistaxis

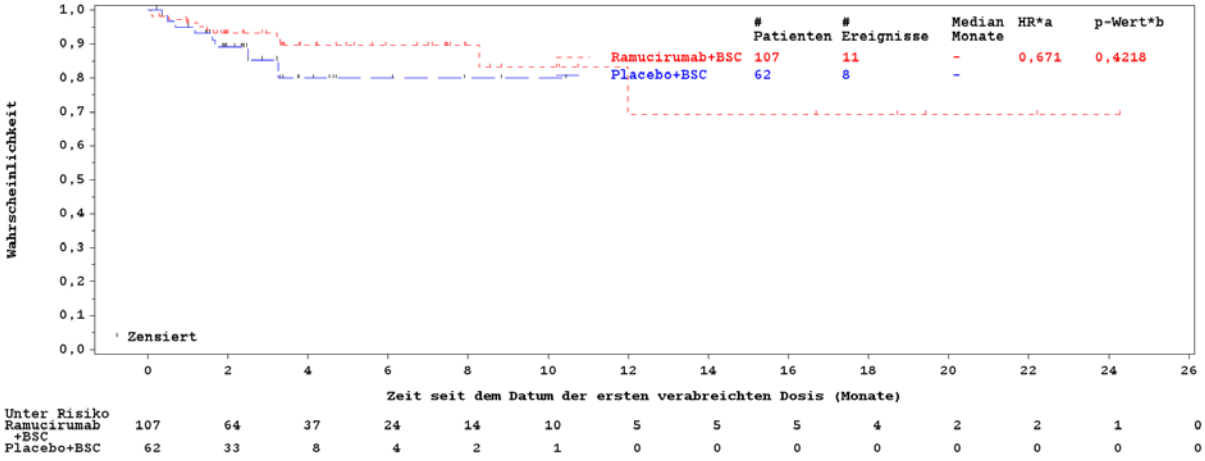
Ätiologie der Lebererkrankung - Hepatitis B



Ätiologie der Lebererkrankung - Hepatitis C



Ätiologie der Lebererkrankung - andere Ätiologie



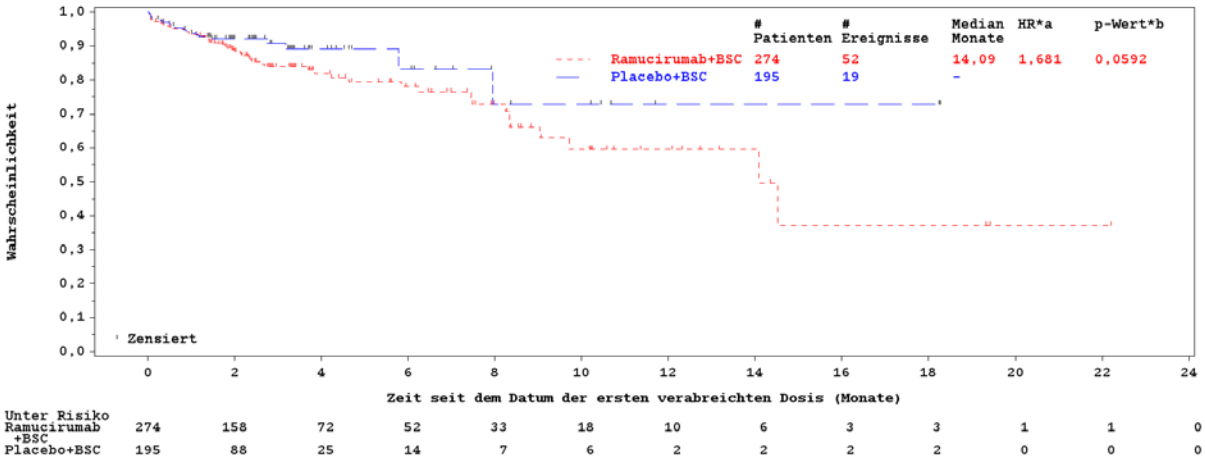
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) – nach Studie stratifizierter Log-Rank-Test für

den Vergleich mit Placebo+BSC.

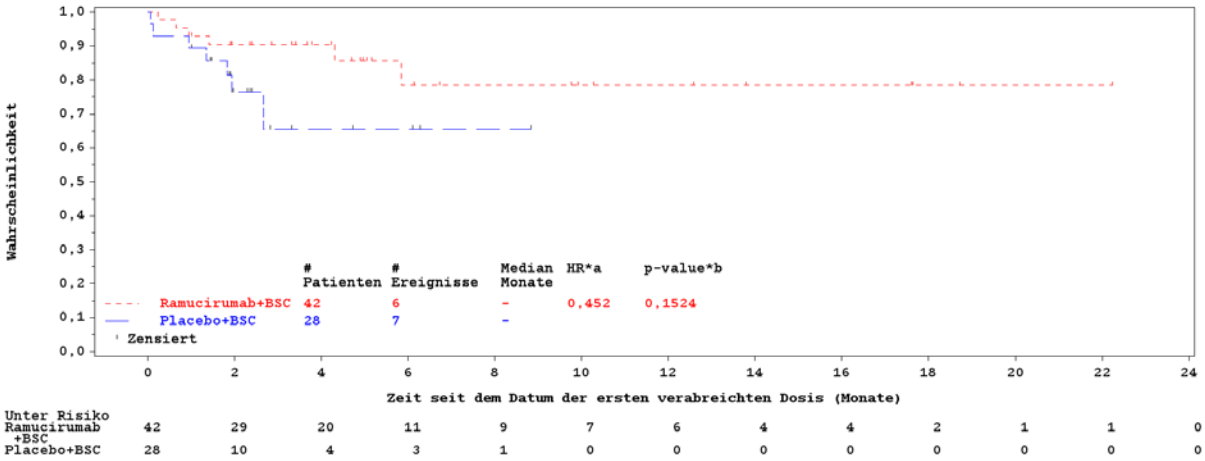
Abbildung 4-273 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Epistaxis – auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Diarrhoe

Grund für den Abbruch von Sorafenib - Progress



Grund für den Abbruch von Sorafenib - Toxizität

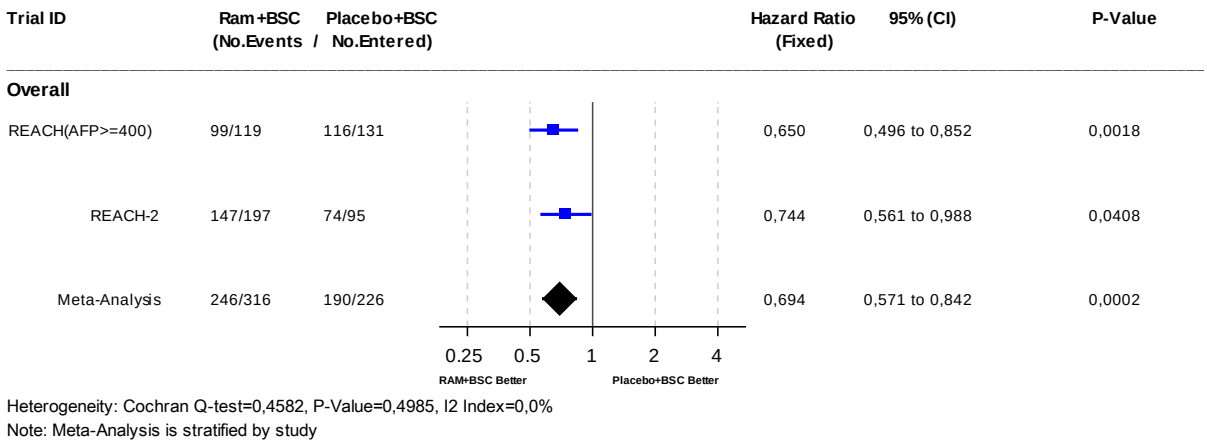


Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio.
Anmerkungen: [a]: stratifiziert nach Studie; [b]: p-Wert (zweiseitig) –stratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.

Abbildung 4-274 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für statistisch signifikante Interaktionsterme aus den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Diarrhoe – auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Anhang 4-K: Forest-Plots basierend auf einem statistischen Modell mit festem Effekt

Anhang 4-K1: Forest-Plots basierend auf einem statistischen Modell mit festem Effekt: Mortalität

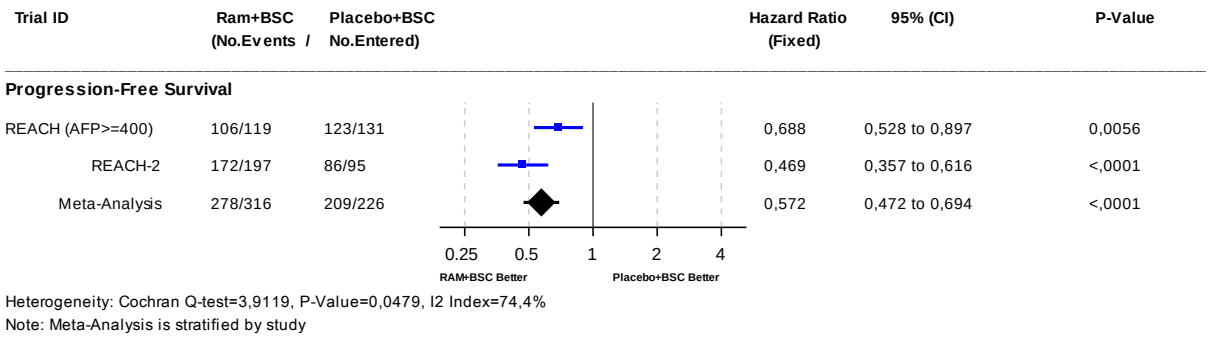


Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-275 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt OS aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Anhang 4-K2: Forest-Plots basierend auf einem statistischen Modell mit festem Effekt: Morbidität

Progressionsfreies Überleben

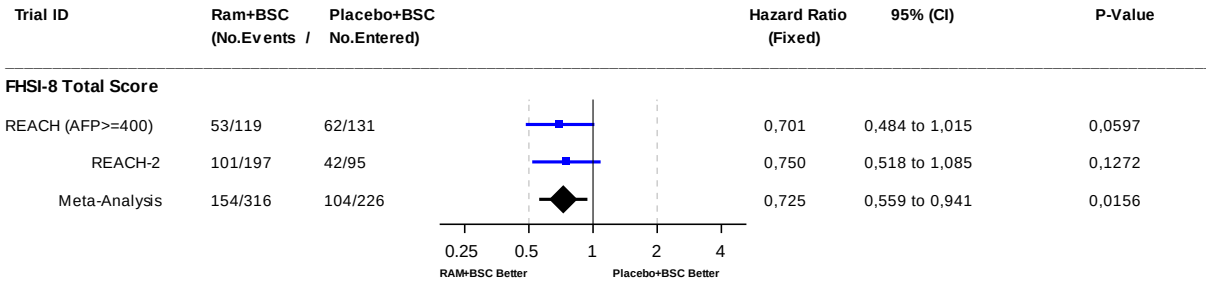


Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-276 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt PFS aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Symptomatik

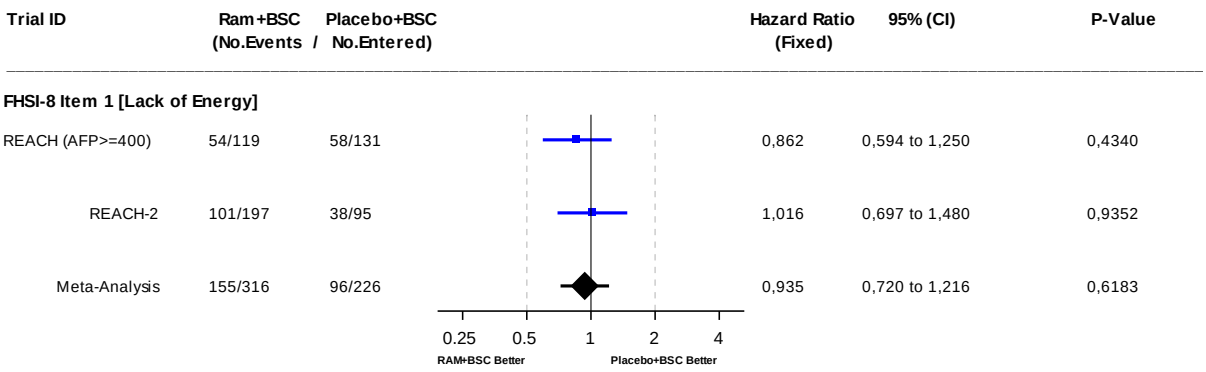
Gesamtscore



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

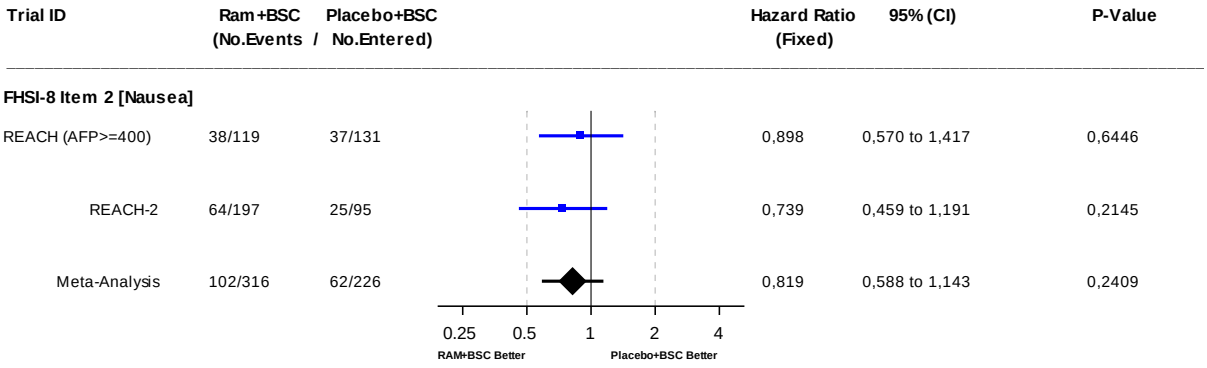
Abbildung 4-277 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID $\geq$ 3 Punkte) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Scores der Subskalen



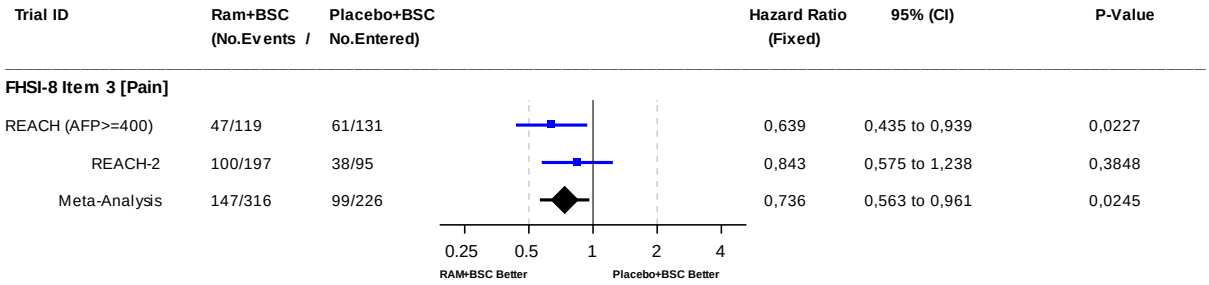
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-278 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Energiemangel; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



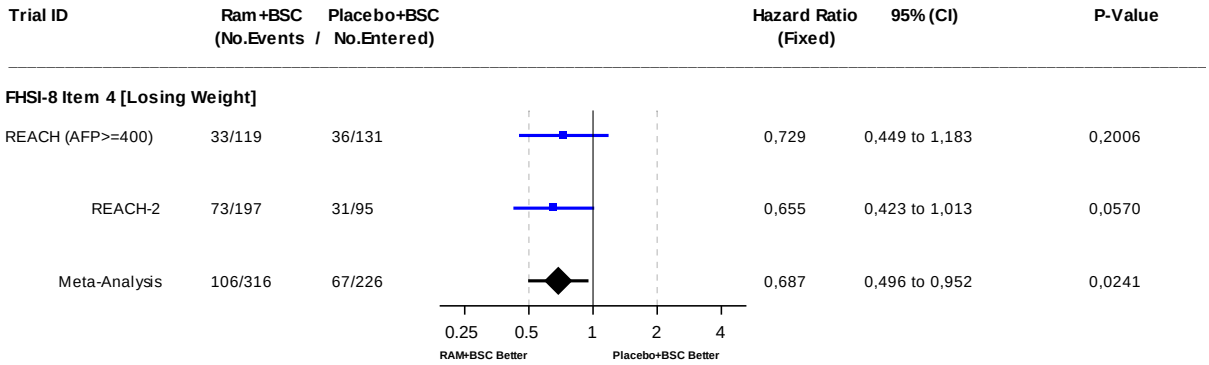
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-279 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Übelkeit; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



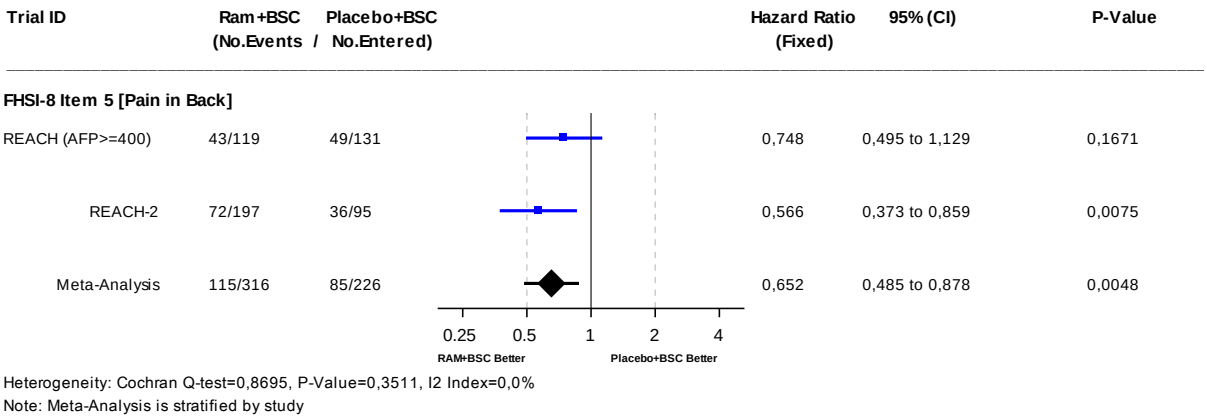
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-280 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Schmerzen; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



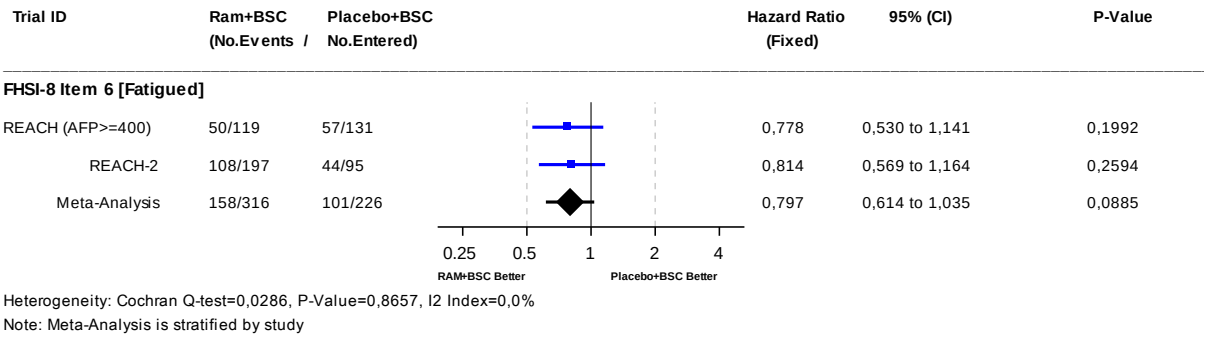
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-281 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Gewichtsverlust; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



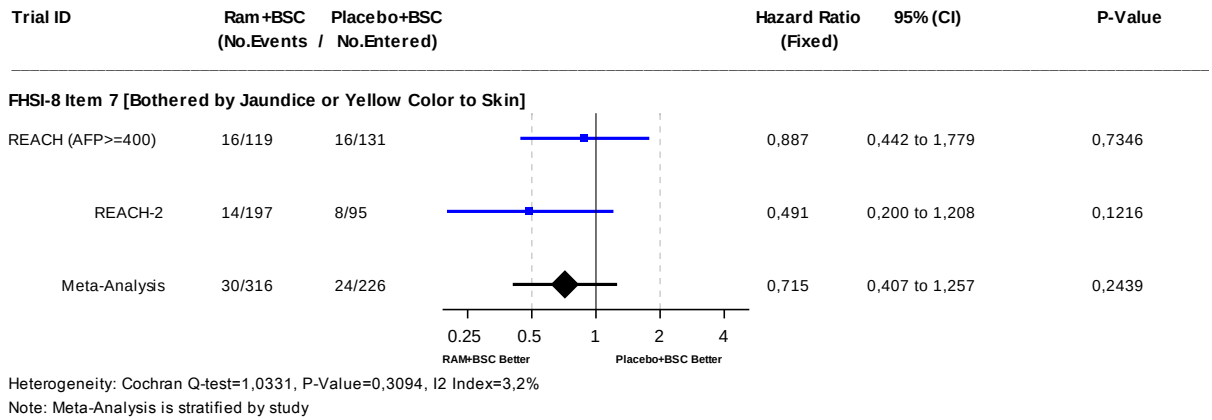
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-282 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Rückenschmerzen; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



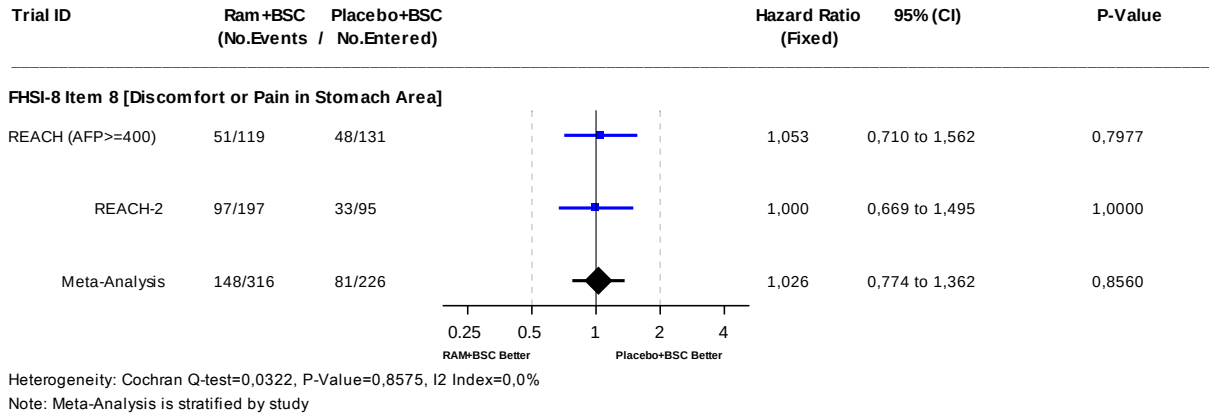
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-283 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Fatigue; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-284 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Ikterus; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

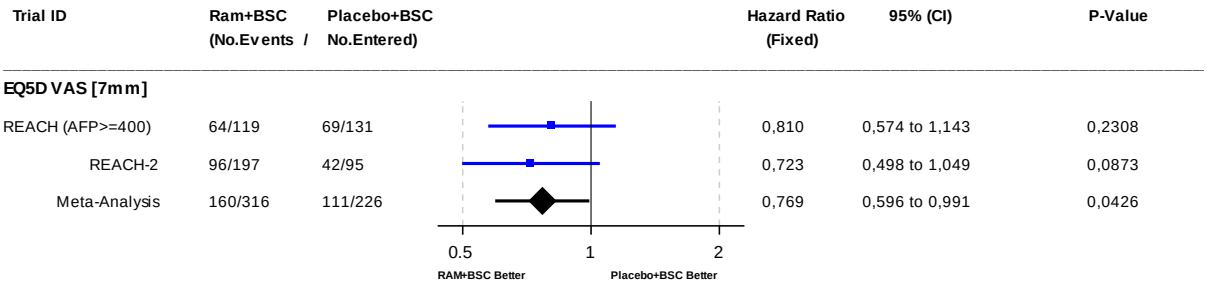


Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

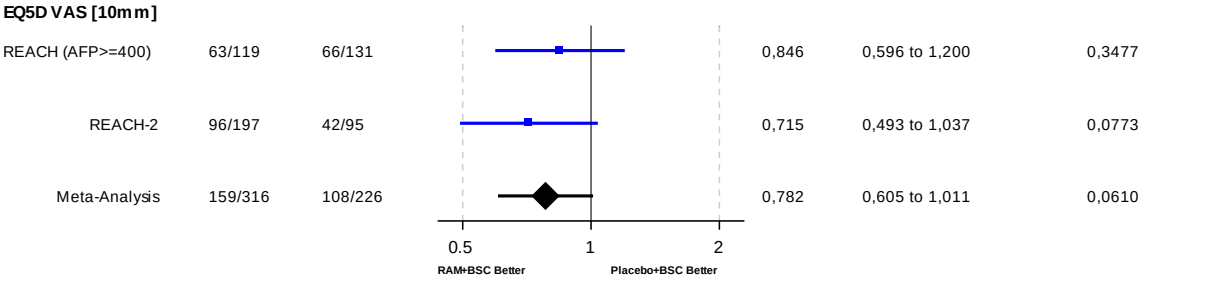
Abbildung 4-285 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Gesundheitszustand

A



B

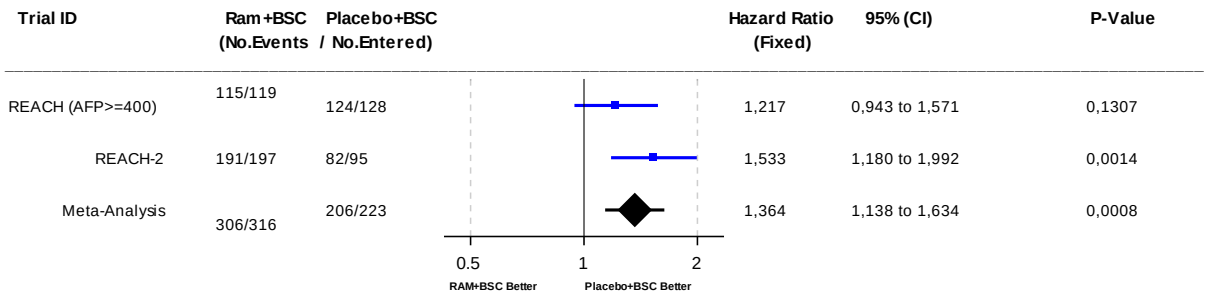


Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-286 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm (A) bzw. 10 mm (B)) aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

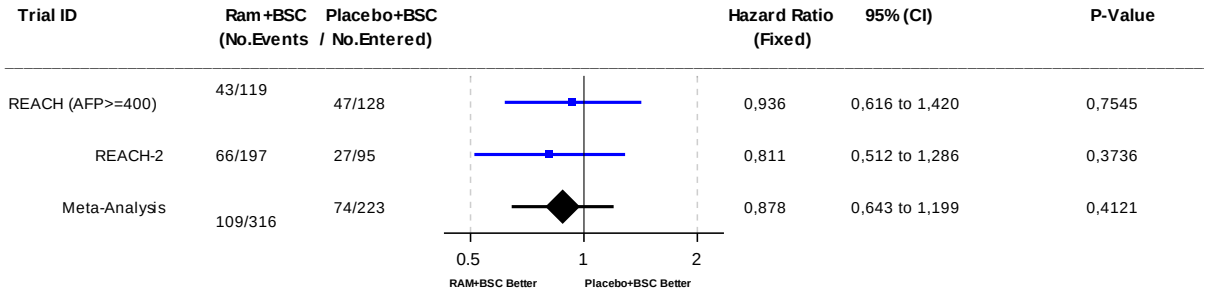
Anhang 4-K3: Forest-Plots basierend auf einem statistischen Modell mit festem Effekt: Sicherheit

Kategorien der Unerwünschten Ereignisse



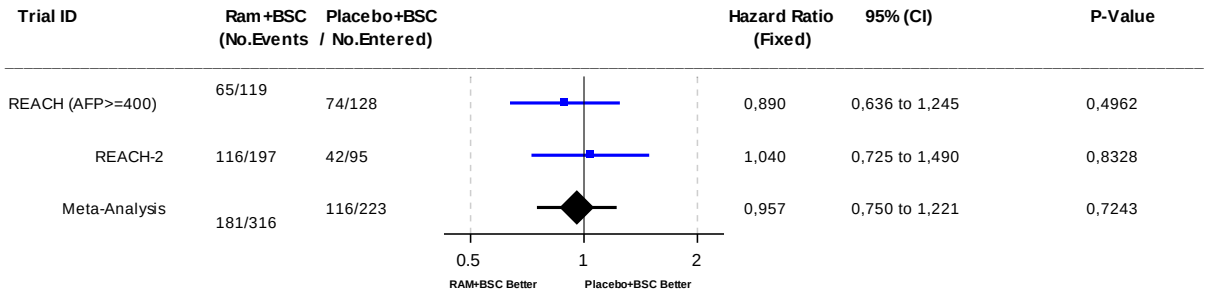
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-287 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von jeglichen UE aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

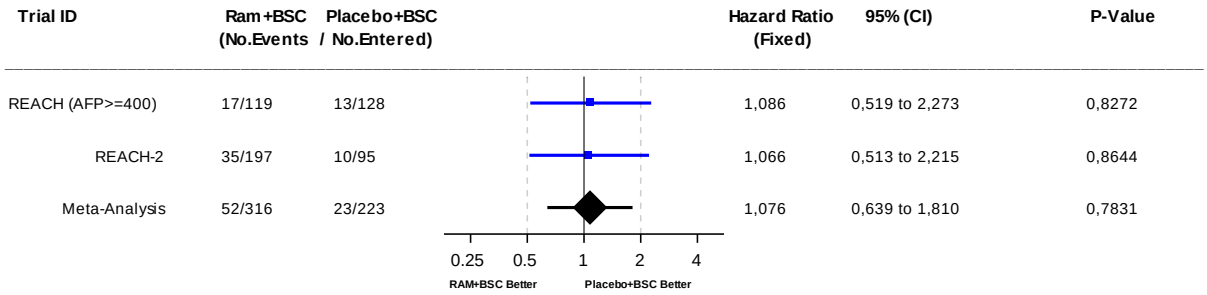
Abbildung 4-288 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von jeglichen SUE aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,3827, P-Value=0,5362,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

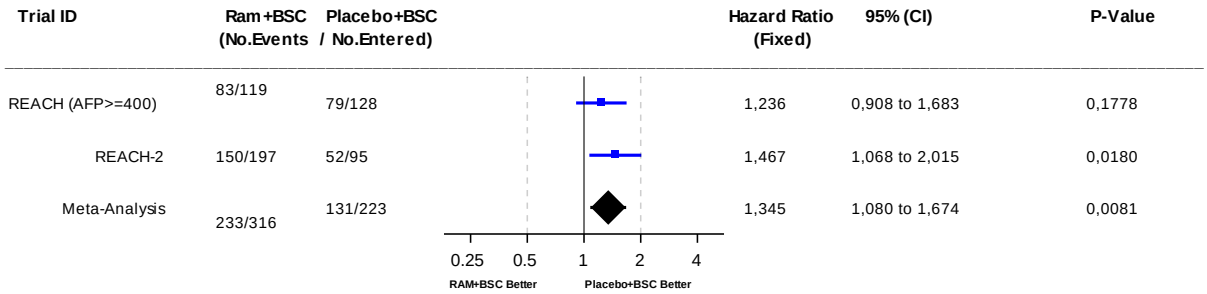
Abbildung 4-289 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von jeglichen UE CTCAE-Grad ≥ 3 aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0012, P-Value=0,9721,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-290 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von jeglichen UE, die zum Therapieabbruch führten, aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

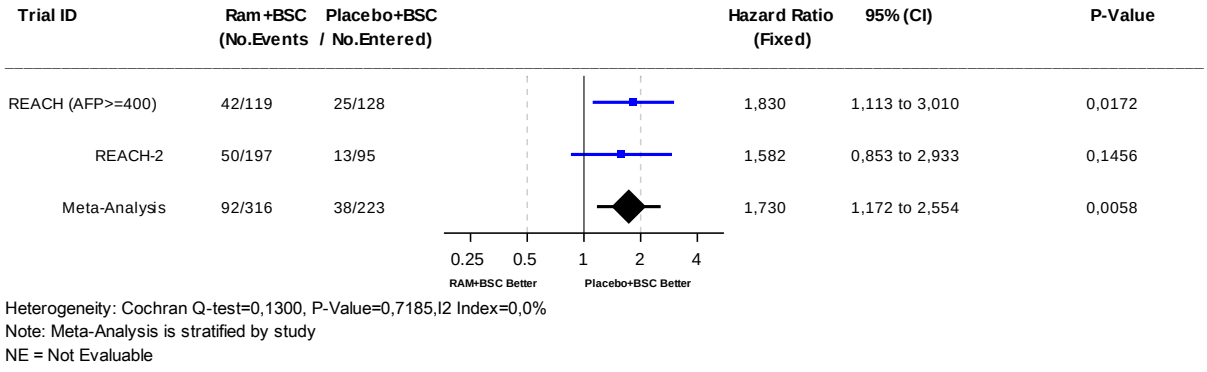


Heterogeneity: Cochran Q-test=0,5732, P-Value=0,4490,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

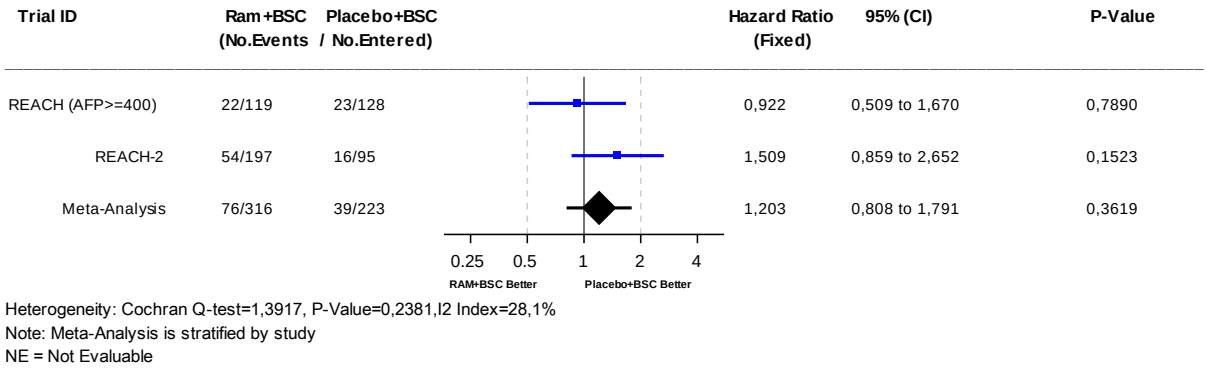
Abbildung 4-291 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Individuelle Unerwünschte Ereignisse



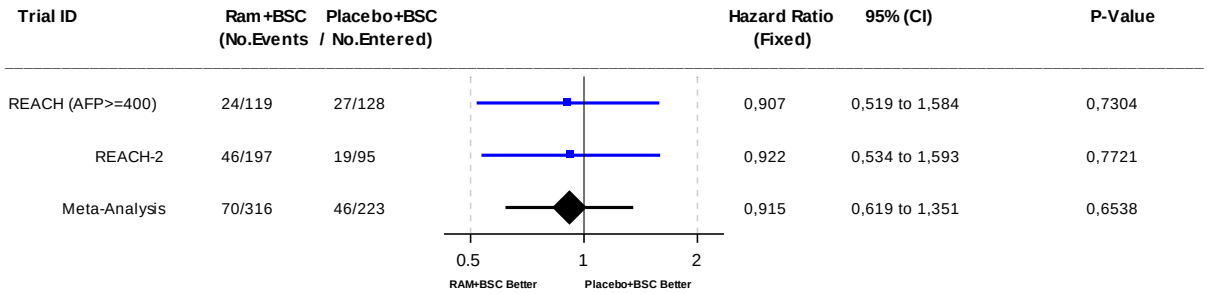
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-292 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Ödem peripher – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

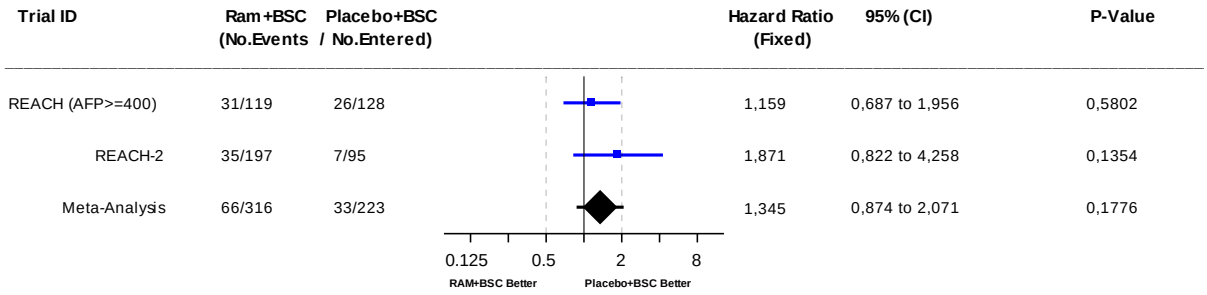
Abbildung 4-293 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Fatigue – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0019, P-Value=0,9651,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

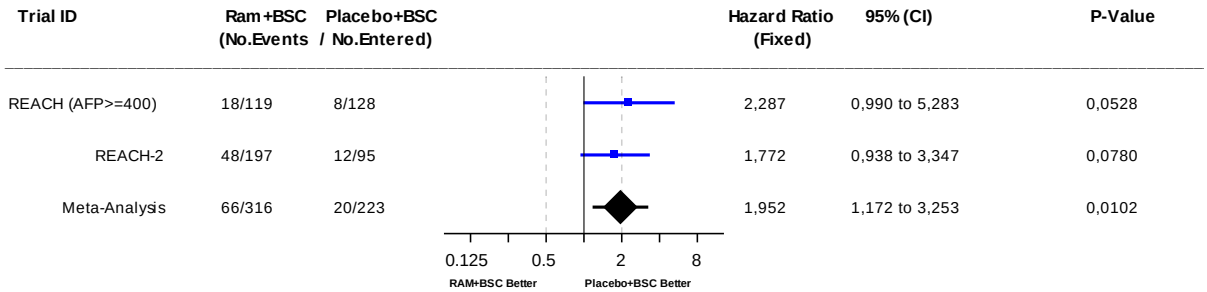
Abbildung 4-294 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Appetit vermindert – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,9273, P-Value=0,3356,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-295 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Aszites – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

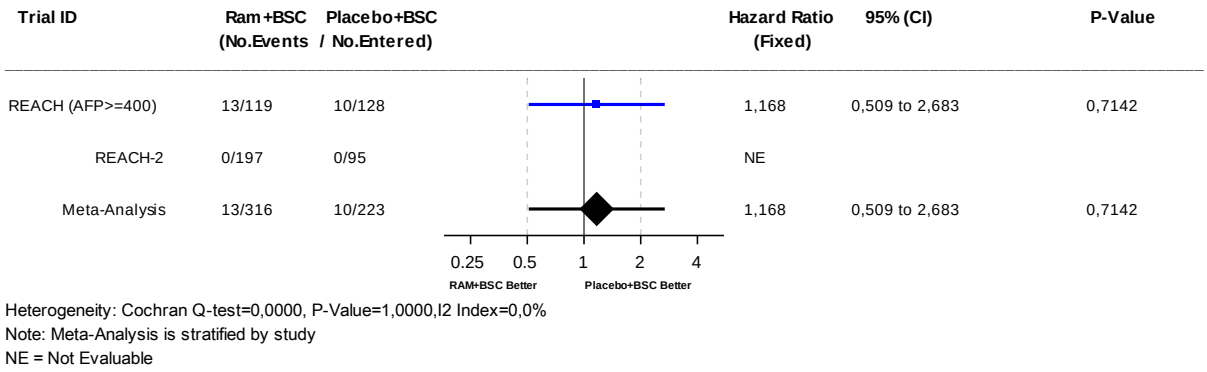


Heterogeneity: Cochran Q-test=0,2264, P-Value=0,6342,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

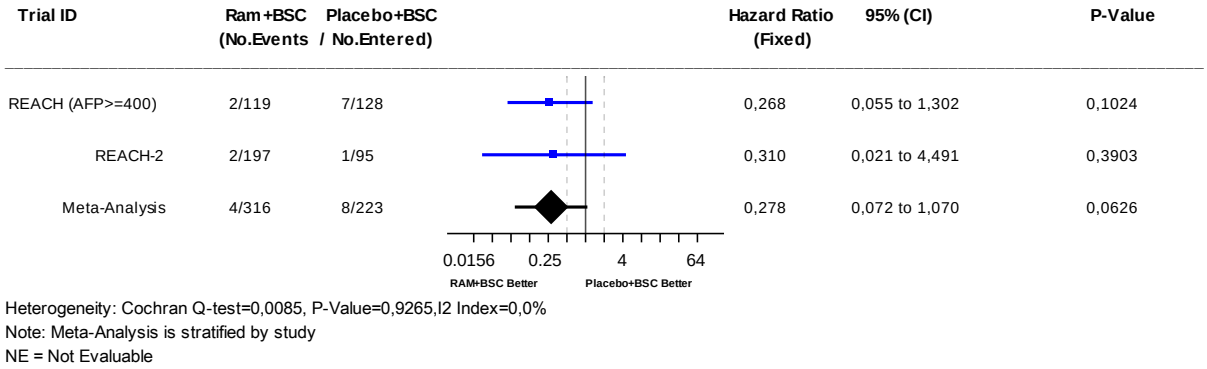
Abbildung 4-296 (Anlage): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (≥ 20%) – Hypertonie – aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse



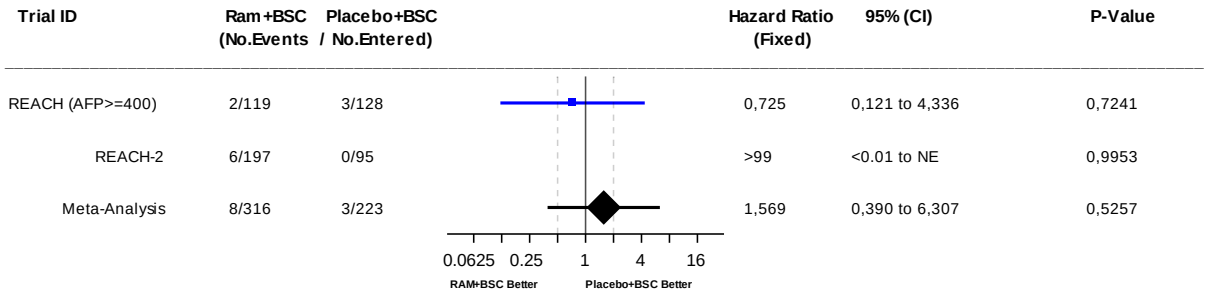
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-297 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - Progression einer bösartigen Neubildung -aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

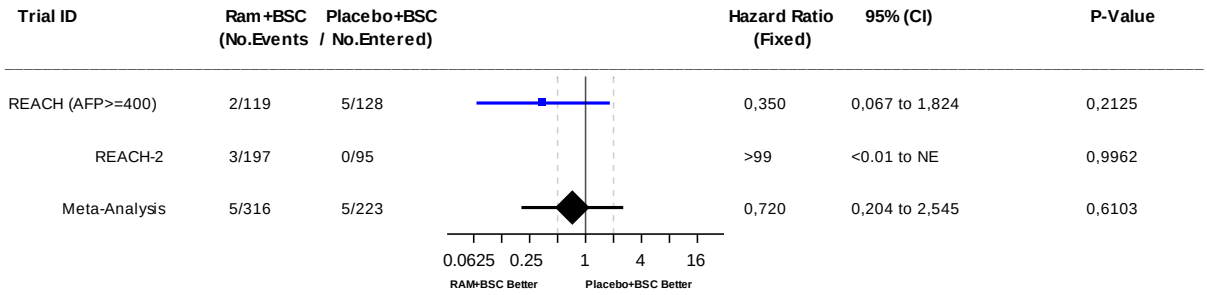
Abbildung 4-298 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) -blutende Ösophagusvarizen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0000, P-Value=0,9952,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

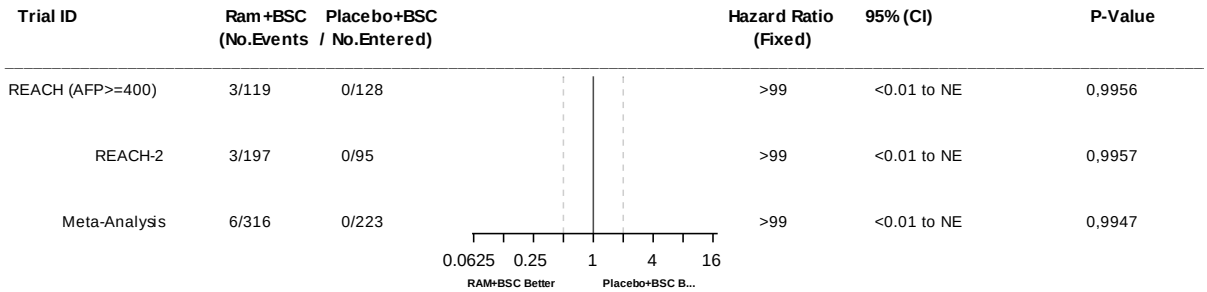
Abbildung 4-299 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - Aszites - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0000, P-Value=0,9960,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

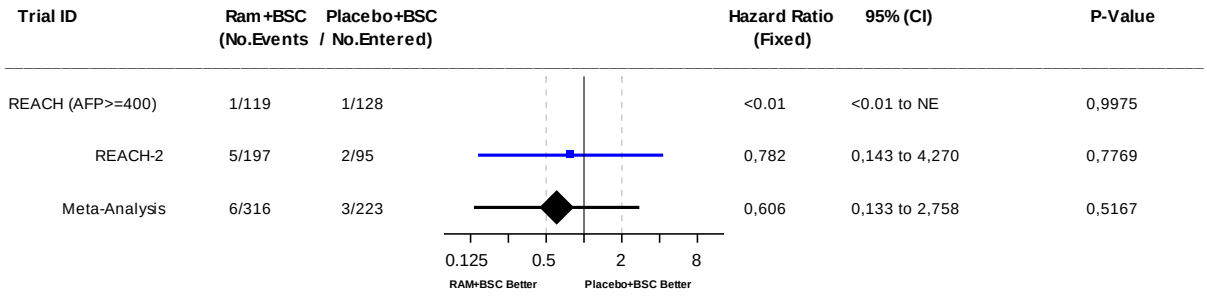
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-300 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) – Abdominalschmerz - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



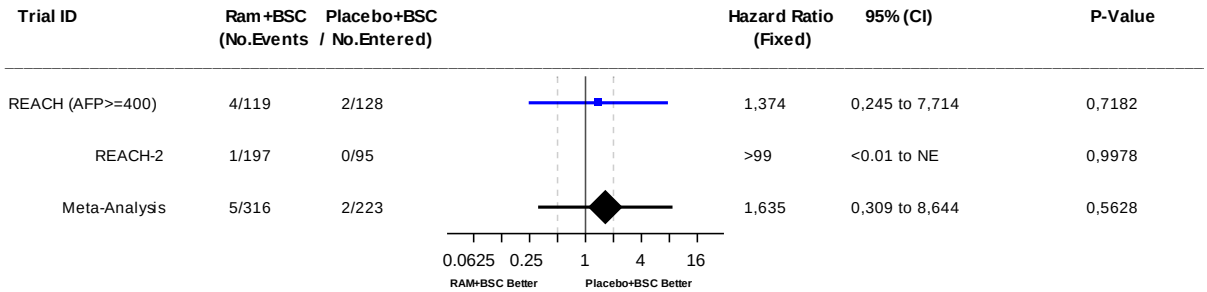
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-301 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - hepatische Enzephalopathie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

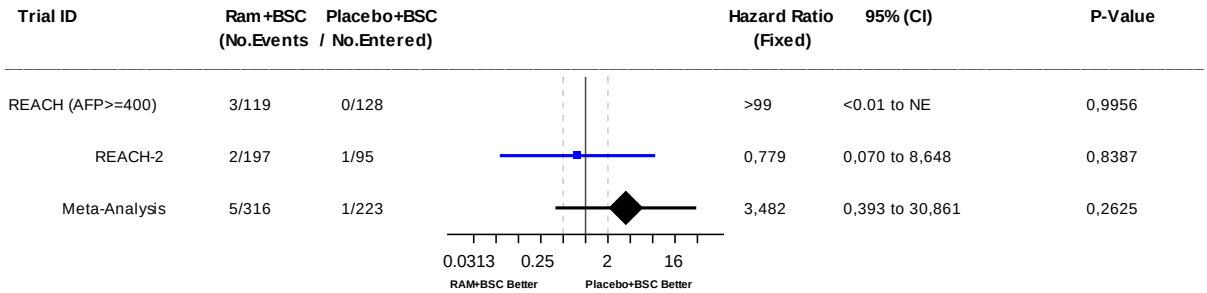
Abbildung 4-302 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) – Pneumonie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0000, P-Value=0,9978,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-303 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

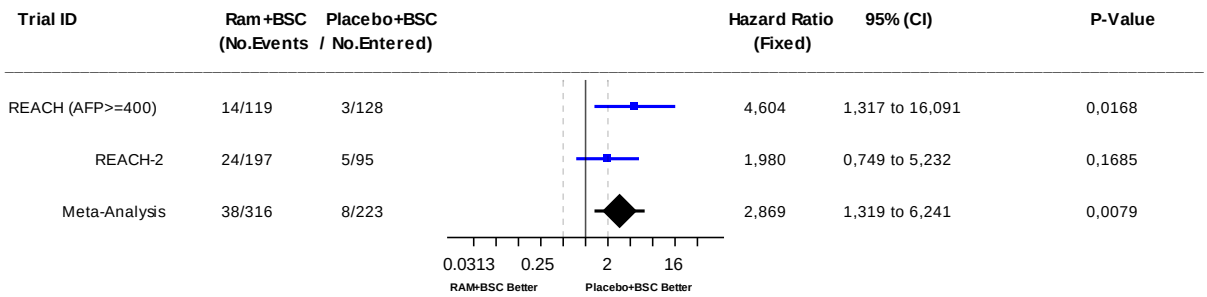


Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0000, P-Value=0,9956,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

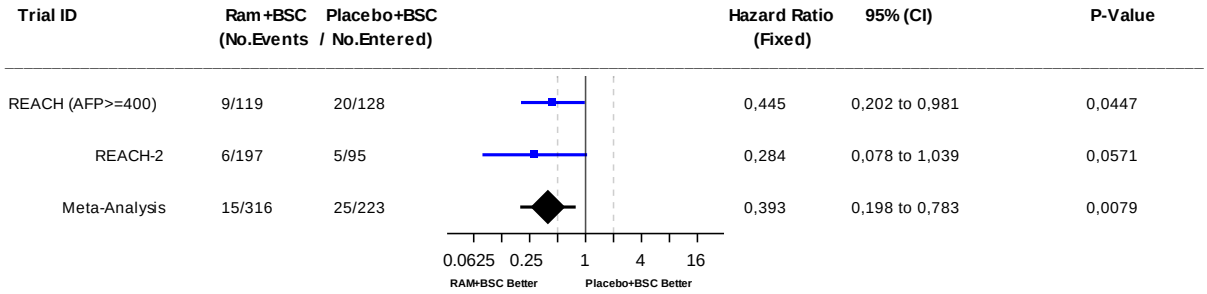
Abbildung 4-304 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von SUE (≥ 1,5%) - Fieber -aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3



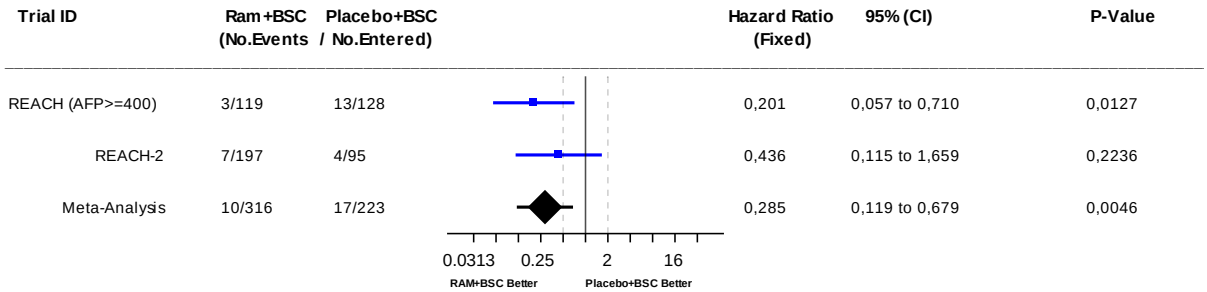
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-305 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Hypertonie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

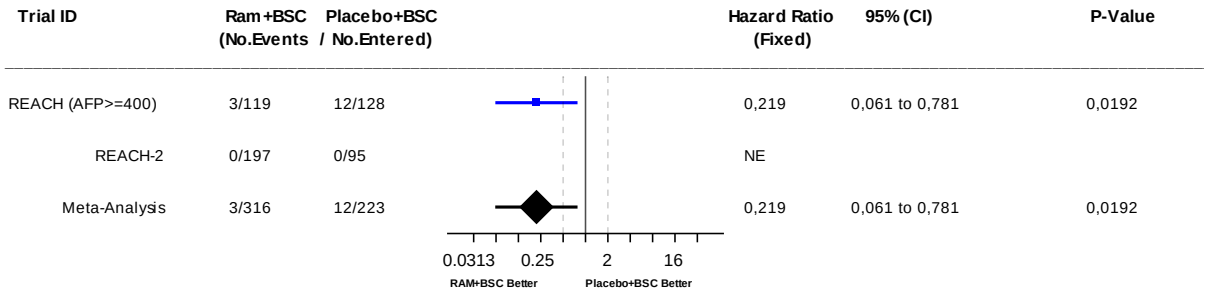
Abbildung 4-306 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Aspartataminotransferase erhöht - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,6803, P-Value=0,4095,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

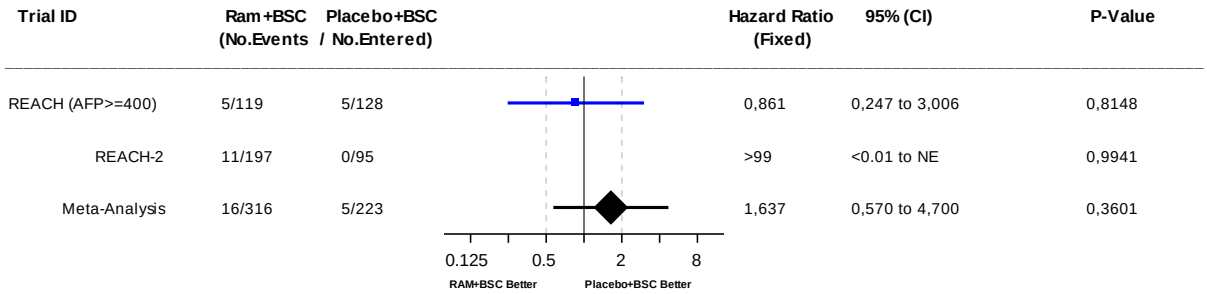
Abbildung 4-307 (Anhang): Meta-Analyse (Forest-Plot) Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Bilirubin im Blut erhöht - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0000, P-Value=1,0000,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-308 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Hyperbilirubinämie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

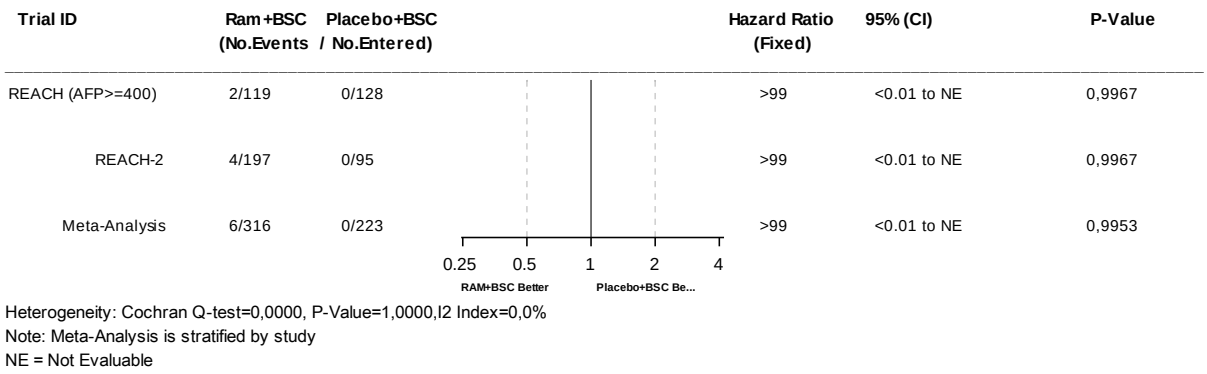


Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0001, P-Value=0,9940,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

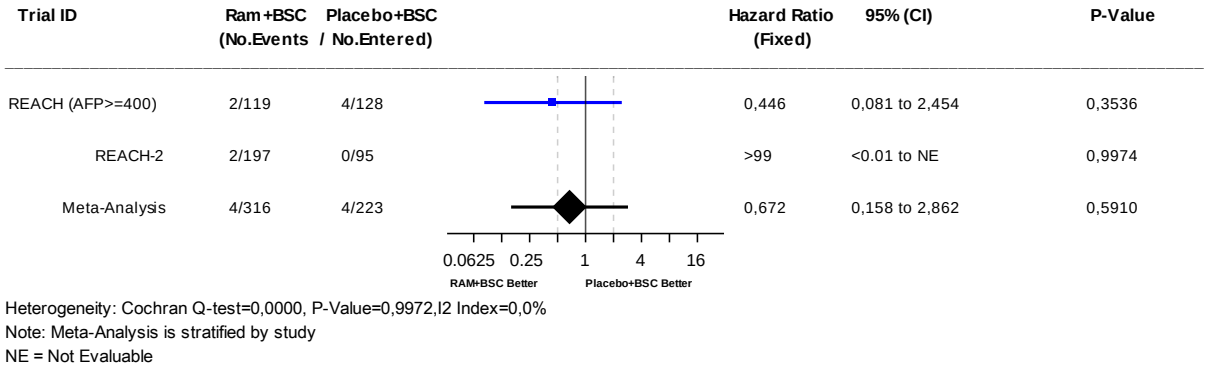
Abbildung 4-309 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5%) - Hyponatriämie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten



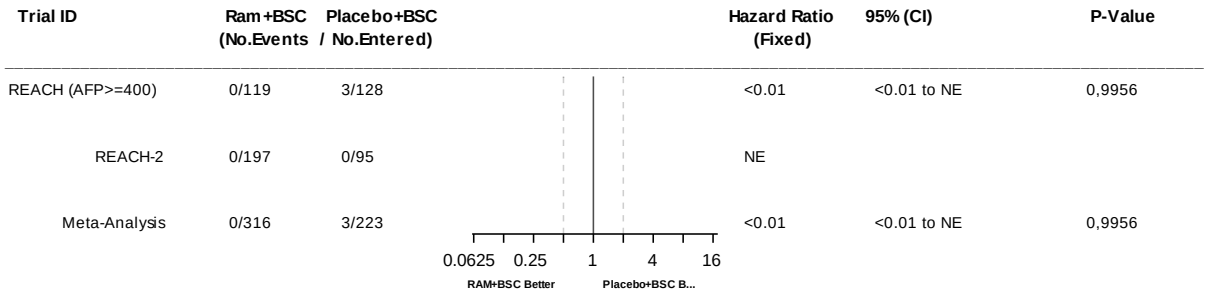
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-310 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - Proteinurie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

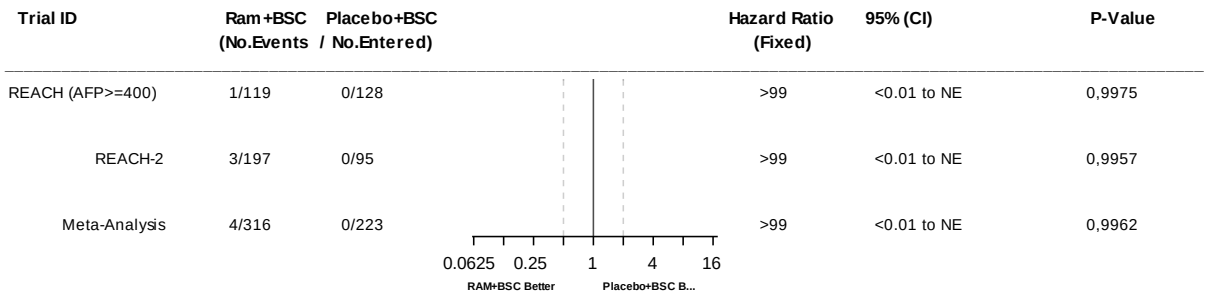
Abbildung 4-311 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - blutende Ösophagusvarizen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0000, P-Value=1,0000,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-312 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - Hyperbilirubinämie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

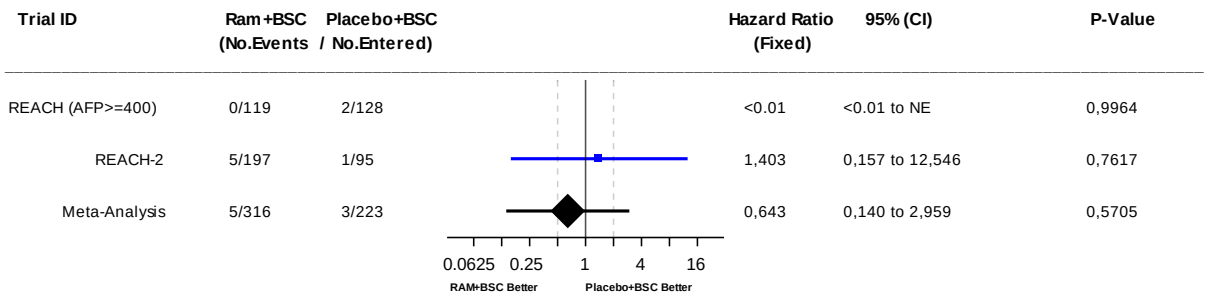


Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0000, P-Value=0,9998,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-313 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1%) - hepatische Enzephalopathie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

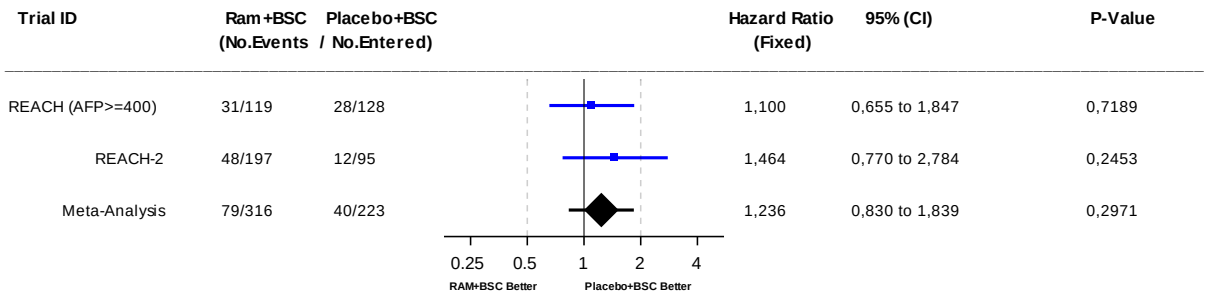
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0000, P-Value=0,9964,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

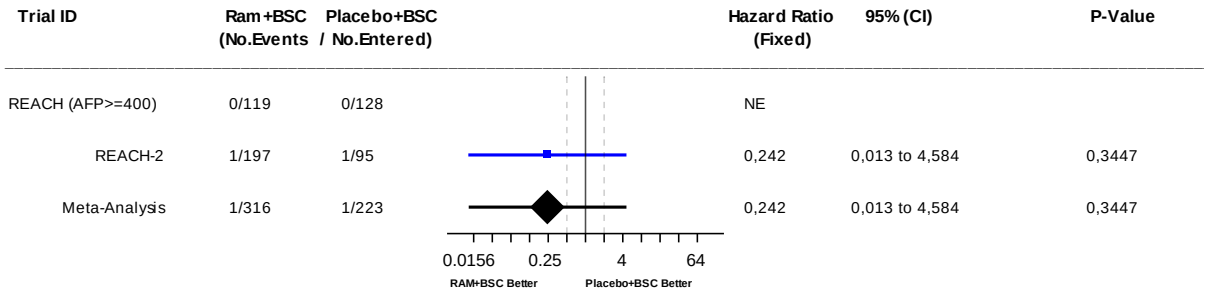
Abbildung 4-314 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - arterielle thromboembolische Ereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,4602, P-Value=0,4975,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

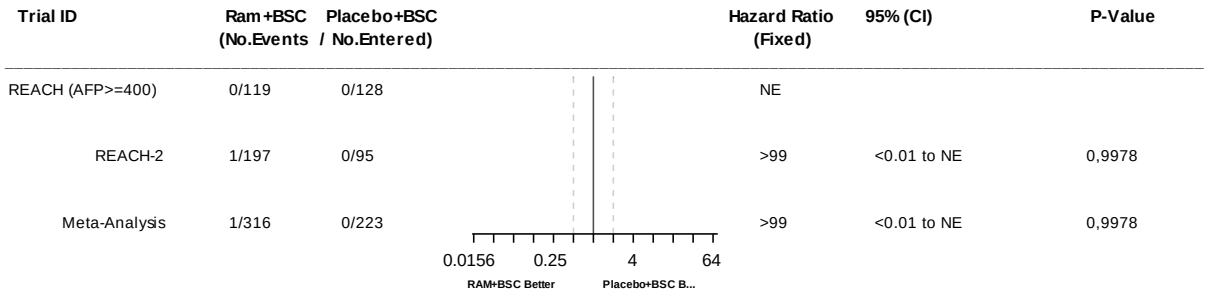
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-315 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Bluten / Blutung - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



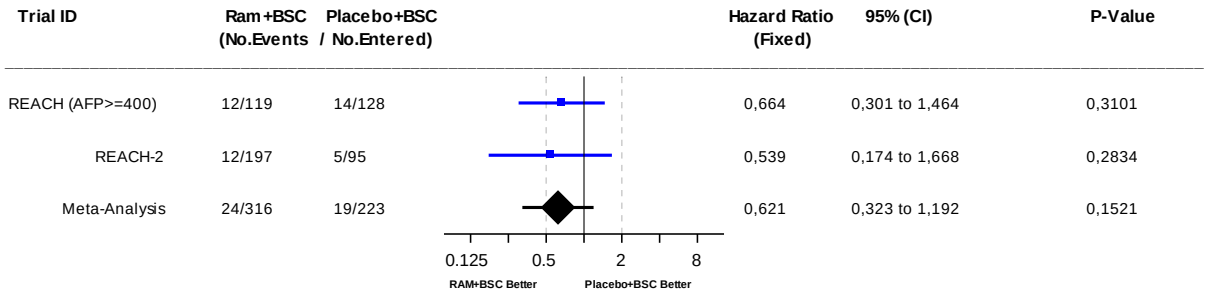
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-316 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - kongestives Herzversagen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

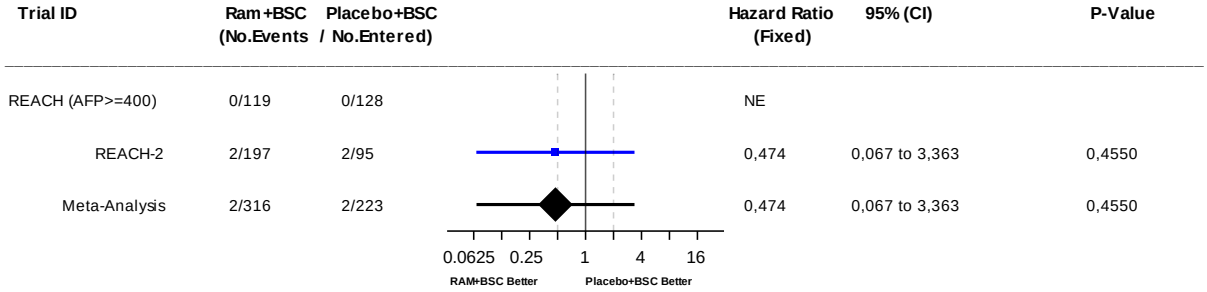
Abbildung 4-317 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Fistel - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0884, P-Value=0,7662,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

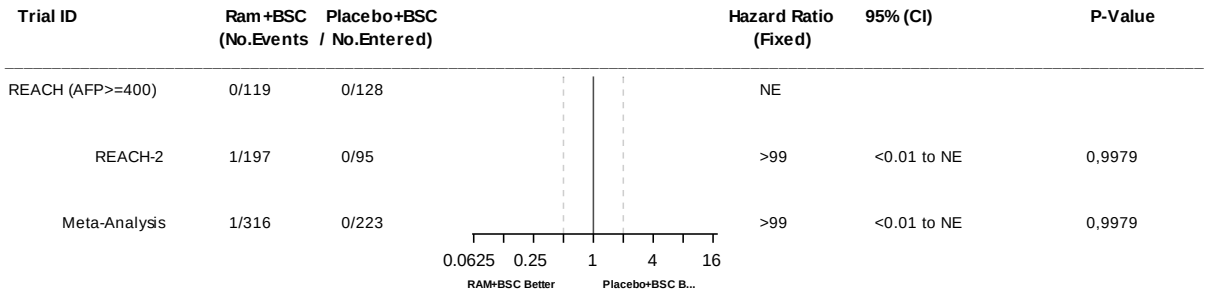
Abbildung 4-318 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - gastrointestinale Blutungsereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0000, P-Value=1,0000,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

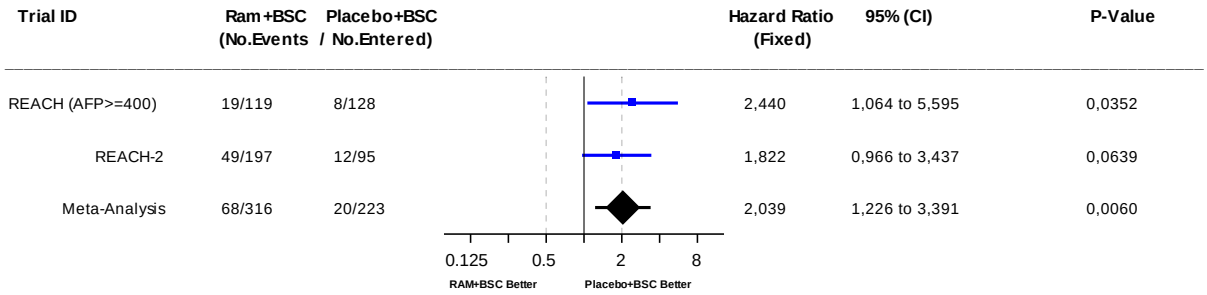
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-319 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - gastrointestinale Perforation - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



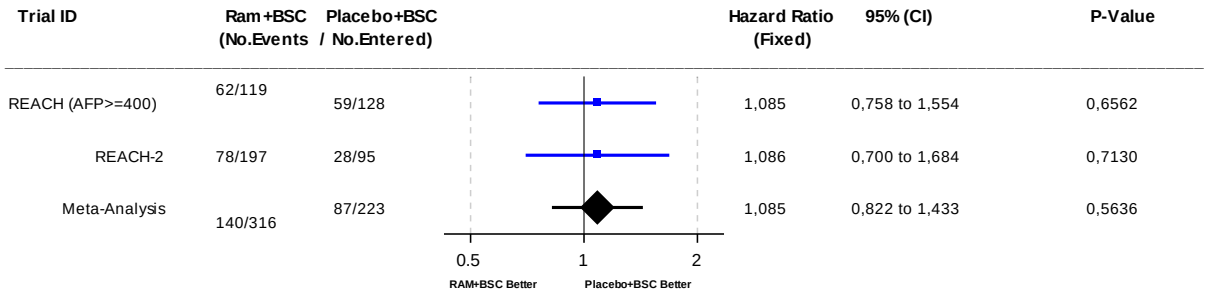
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-320 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - hepatische Blutungsereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

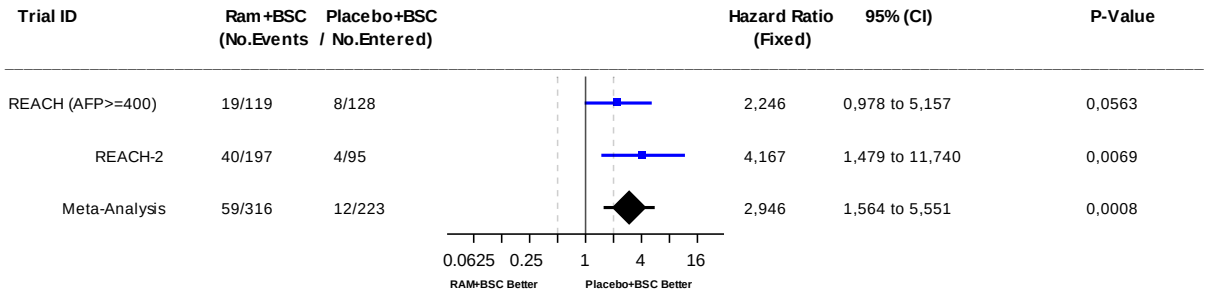
Abbildung 4-321 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Hypertonie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,0000, P-Value=0,9977,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

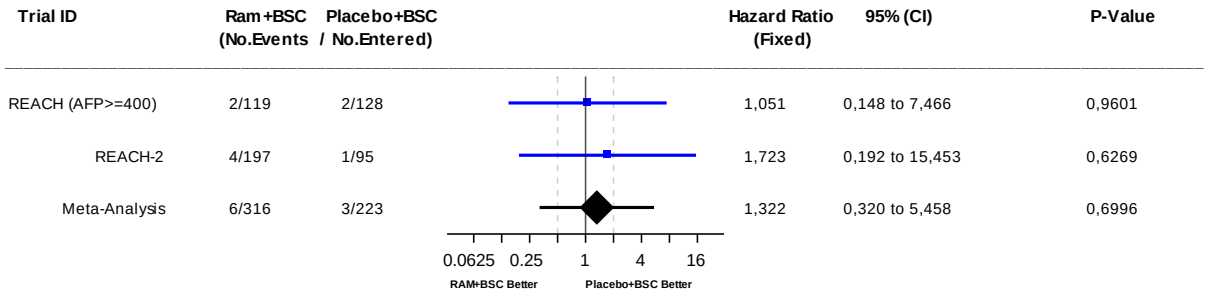
Abbildung 4-322 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Leberschädigung / Leberversagen - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Heterogeneity: Cochran Q-test=0,8312, P-Value=0,3619,I2 Index=0,0%
Note: Meta-Analysis is stratified by study
NE = Not Evaluable

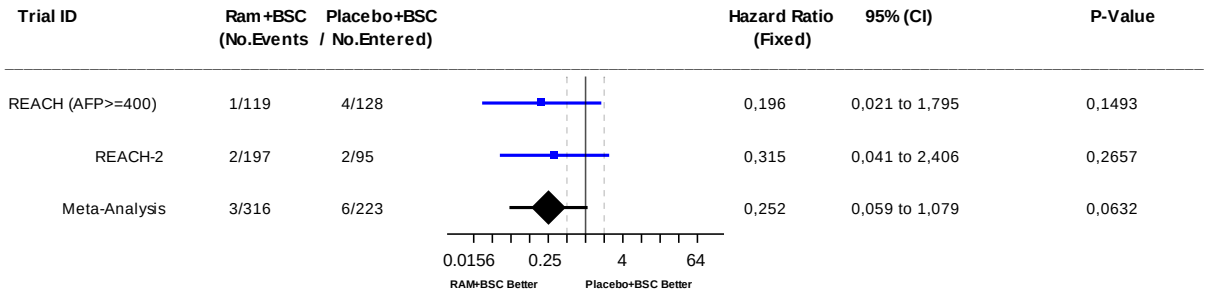
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-323: IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Proteinurie - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



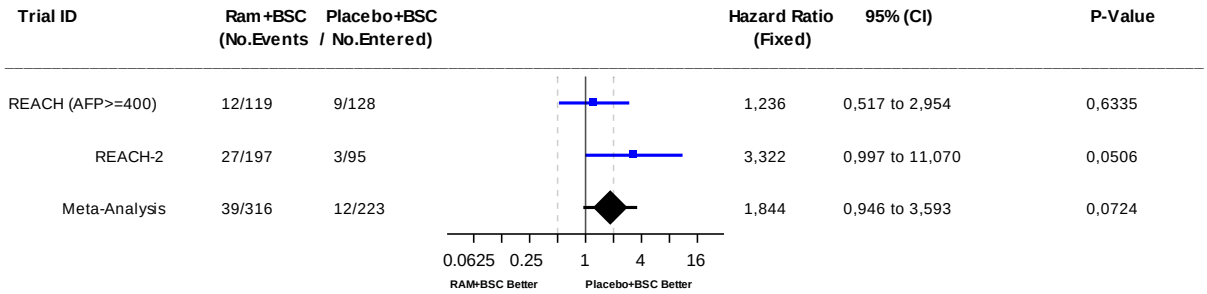
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-324 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - pulmonale Blutungsereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



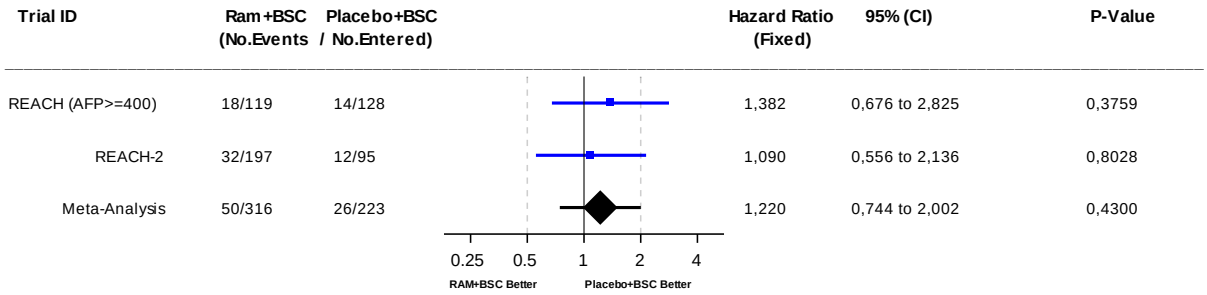
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-325 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - venöse thromboembolische Ereignisse - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-326 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI - Epistaxis - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

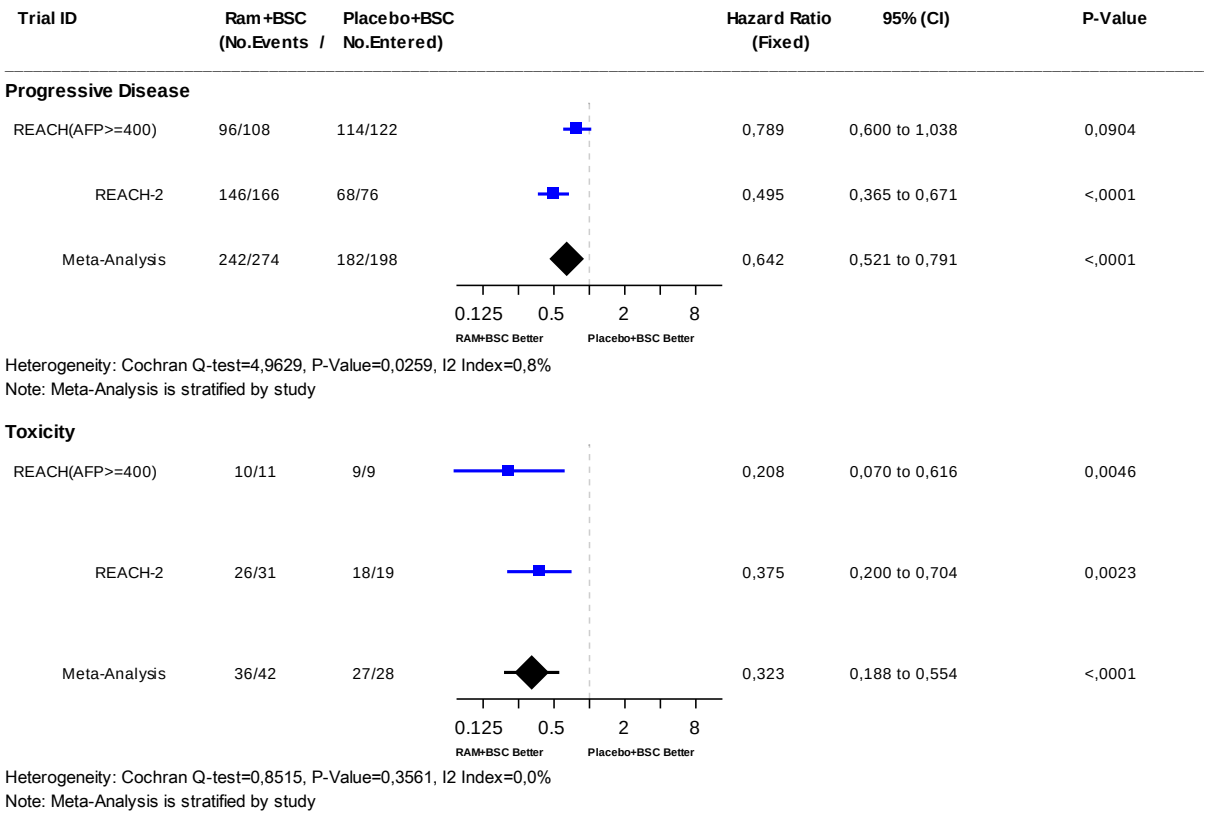


Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-327 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten von AESI – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion - aus den REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Anhang 4-K4: Forest-Plots basierend auf einem statistischen Modell mit festem Effekt: Subgruppenanalysen

Progressionsfreies Überleben

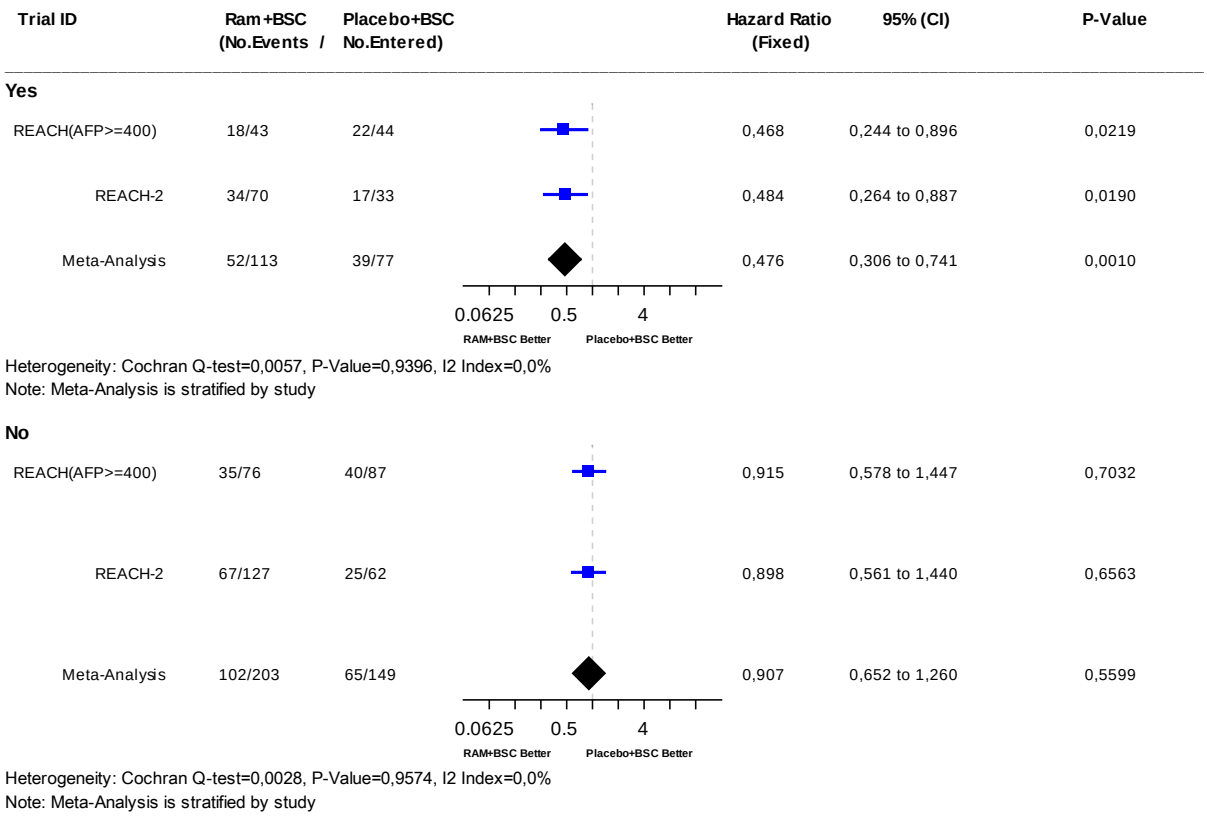


Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-328 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt PFS nach Grund für den Abbruch von Sorafenib auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Symptomatik

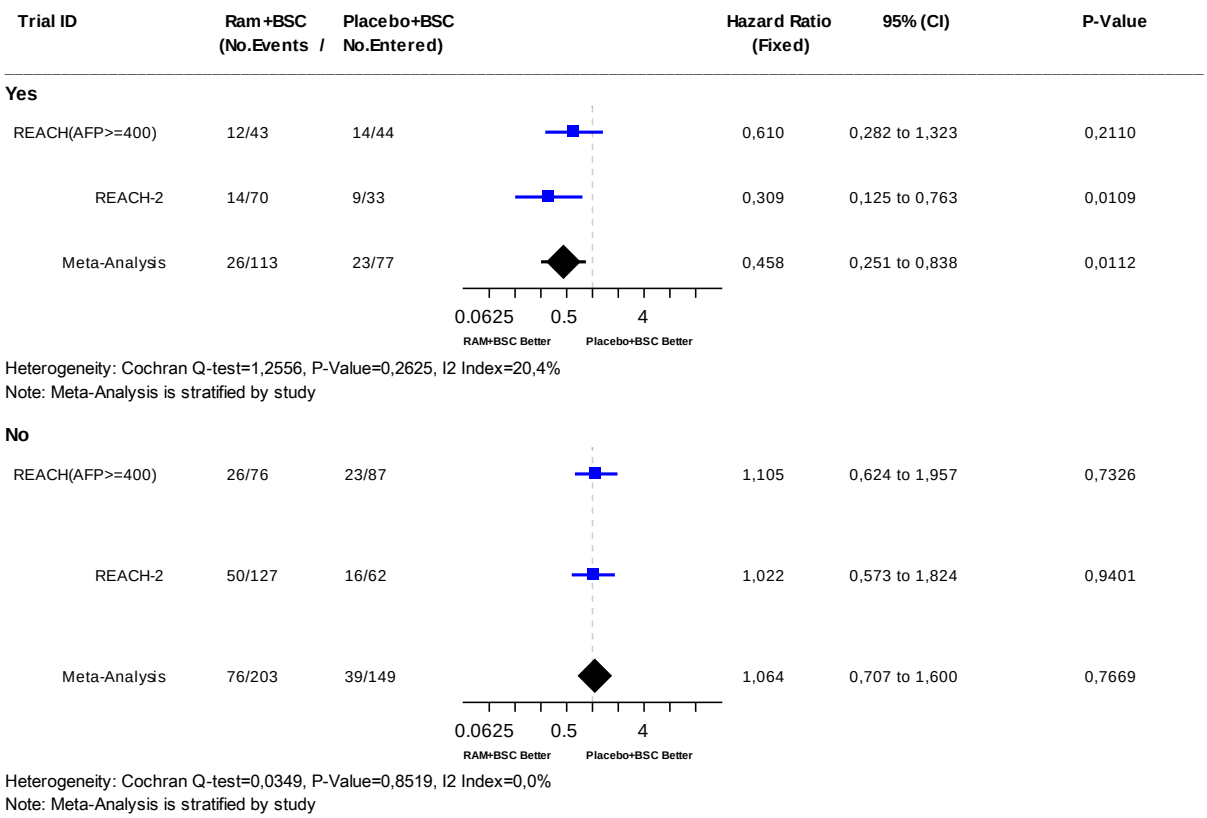
Gesamtscore



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

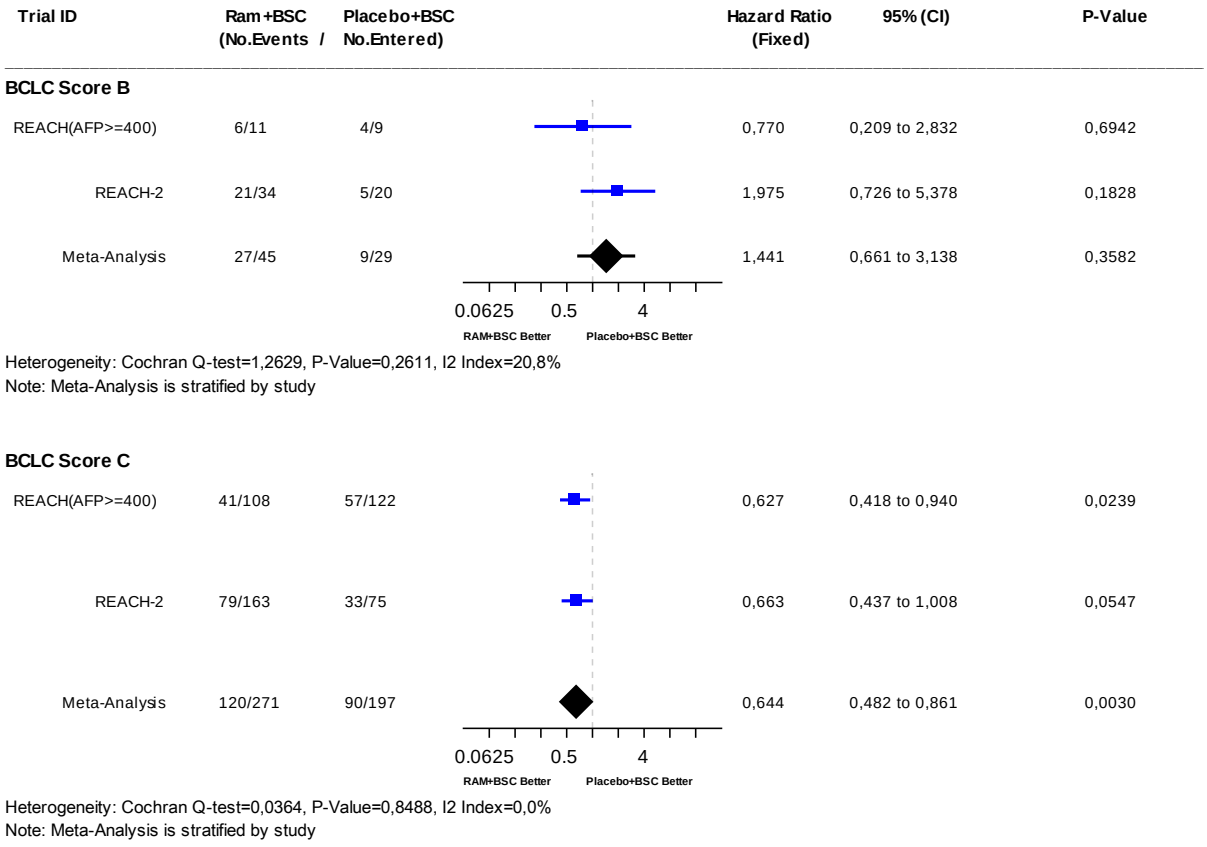
Abbildung 4-329 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Gesamtscore; MID ≥ 3 Punkte) nach Vorhandensein makrovaskulärer Invasion auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Scores der Subskalen



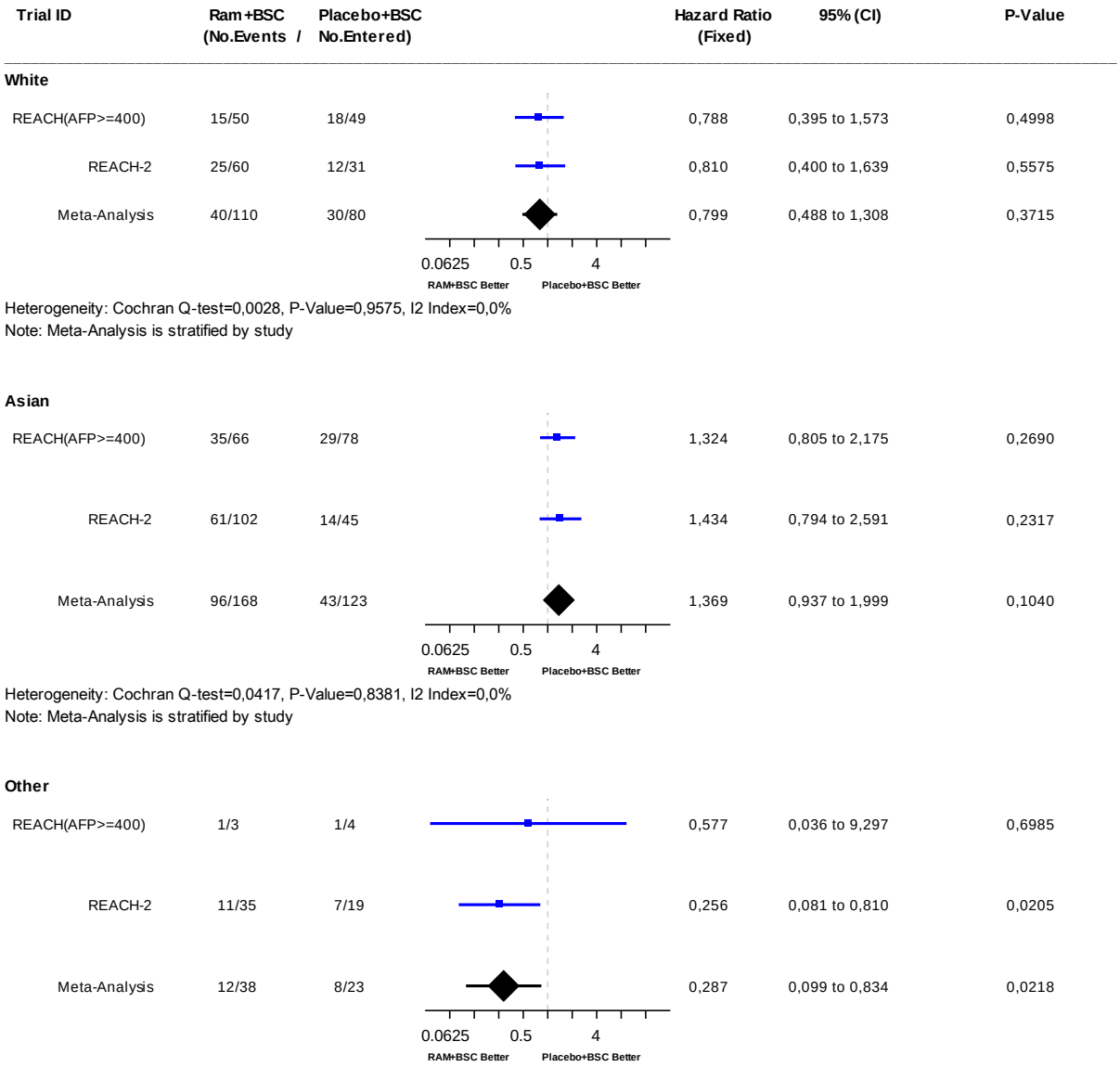
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-330 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Übelkeit; MID ≥ 1 Punkt) nach Vorhandensein makrovaskulärer Invasion auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



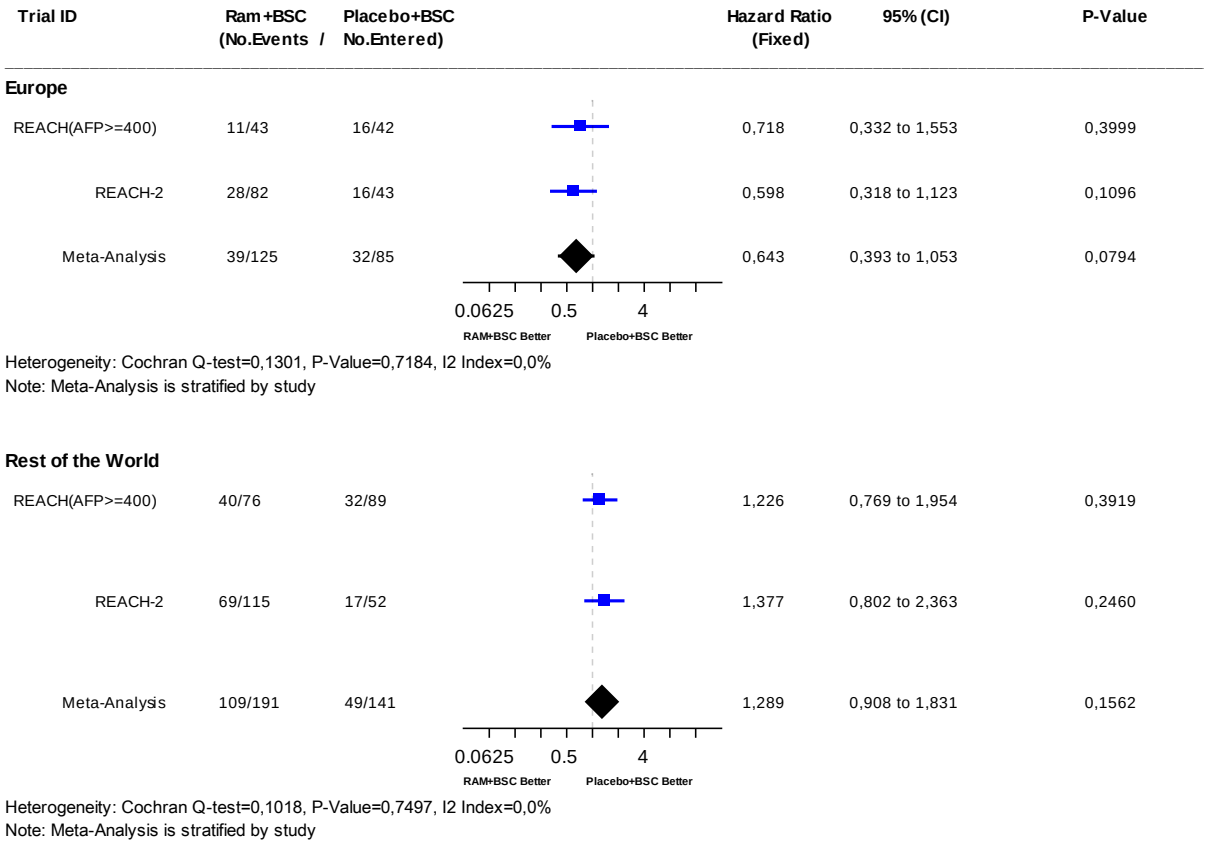
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-331 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Schmerzen; MID $\geq$ 1 Punkt) nach Krankheitsschwere auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



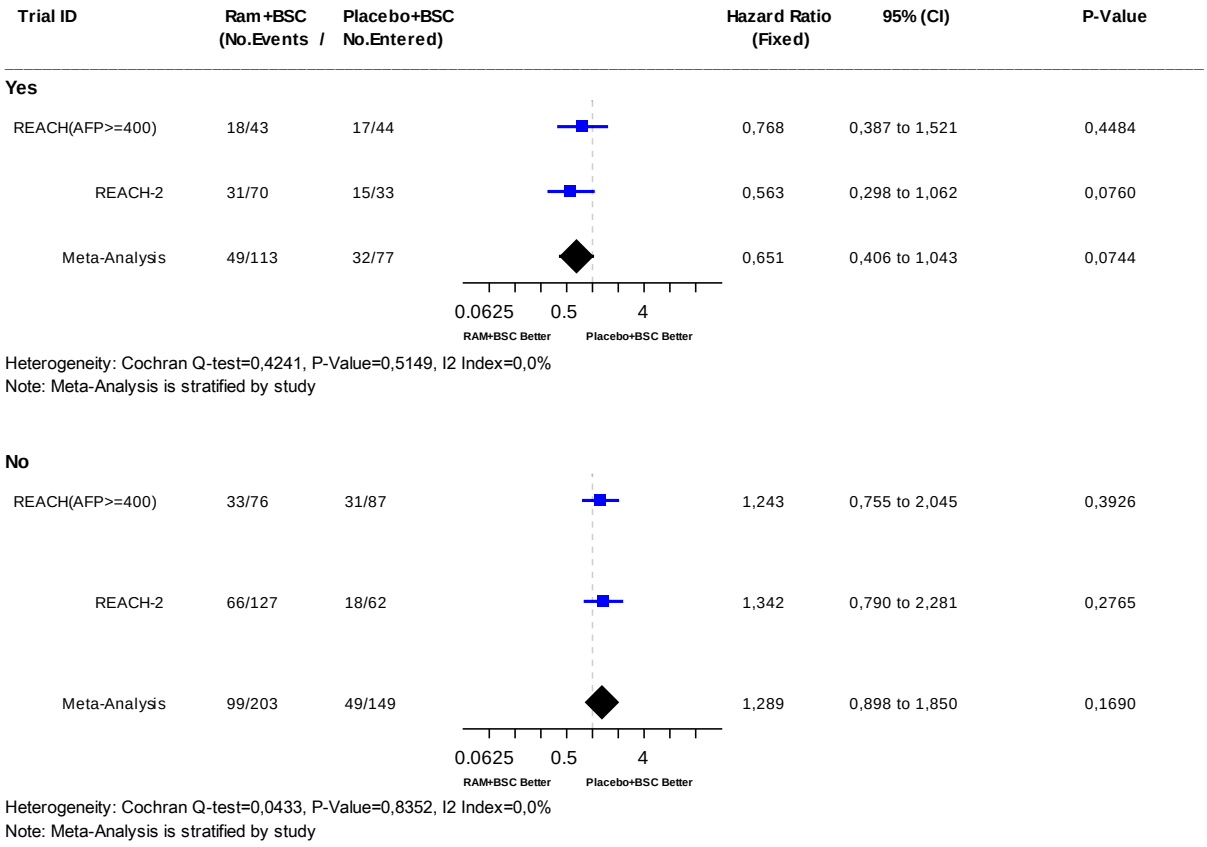
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-332 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) nach Ethnie auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-333 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) nach Geographischer Region auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

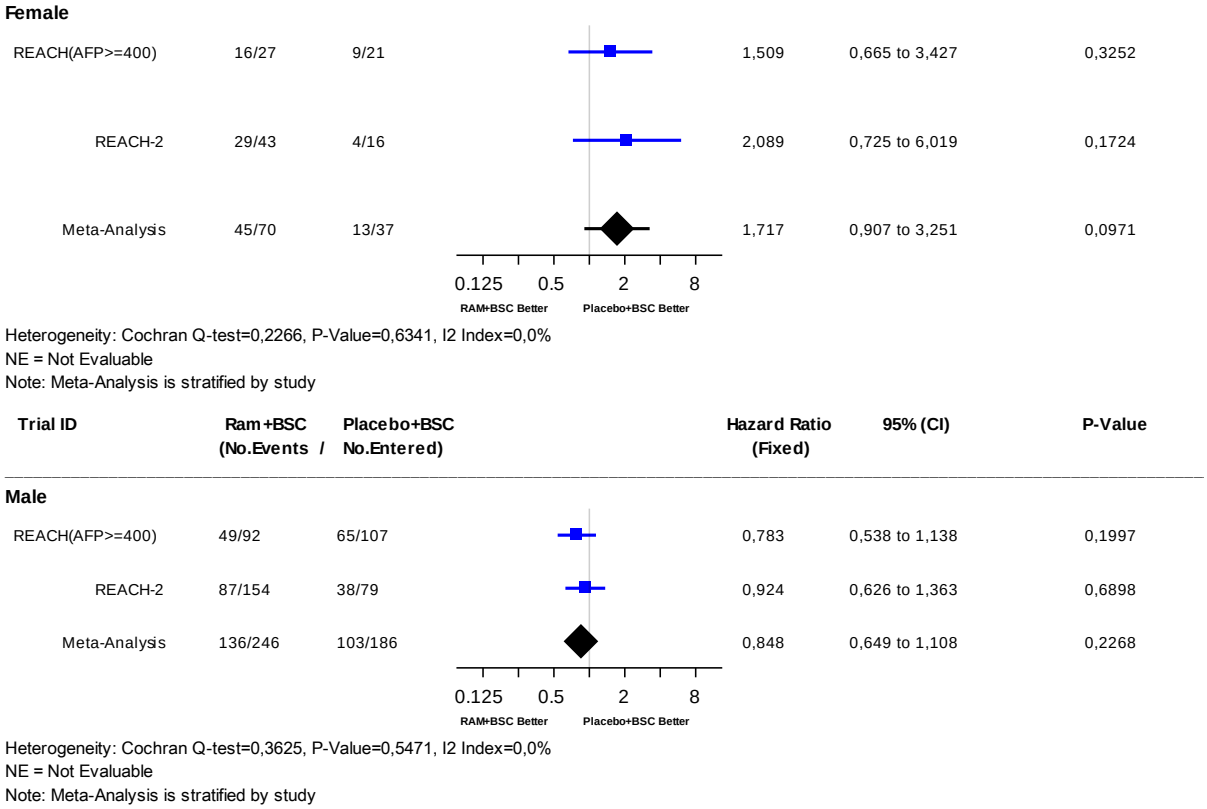


Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-334 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8; Zeit bis zur Verschlechterung; Scores der Subskala Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend; MID ≥ 1 Punkt) nach Vorhandensein makrovaskulärer Invasion auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Sicherheit

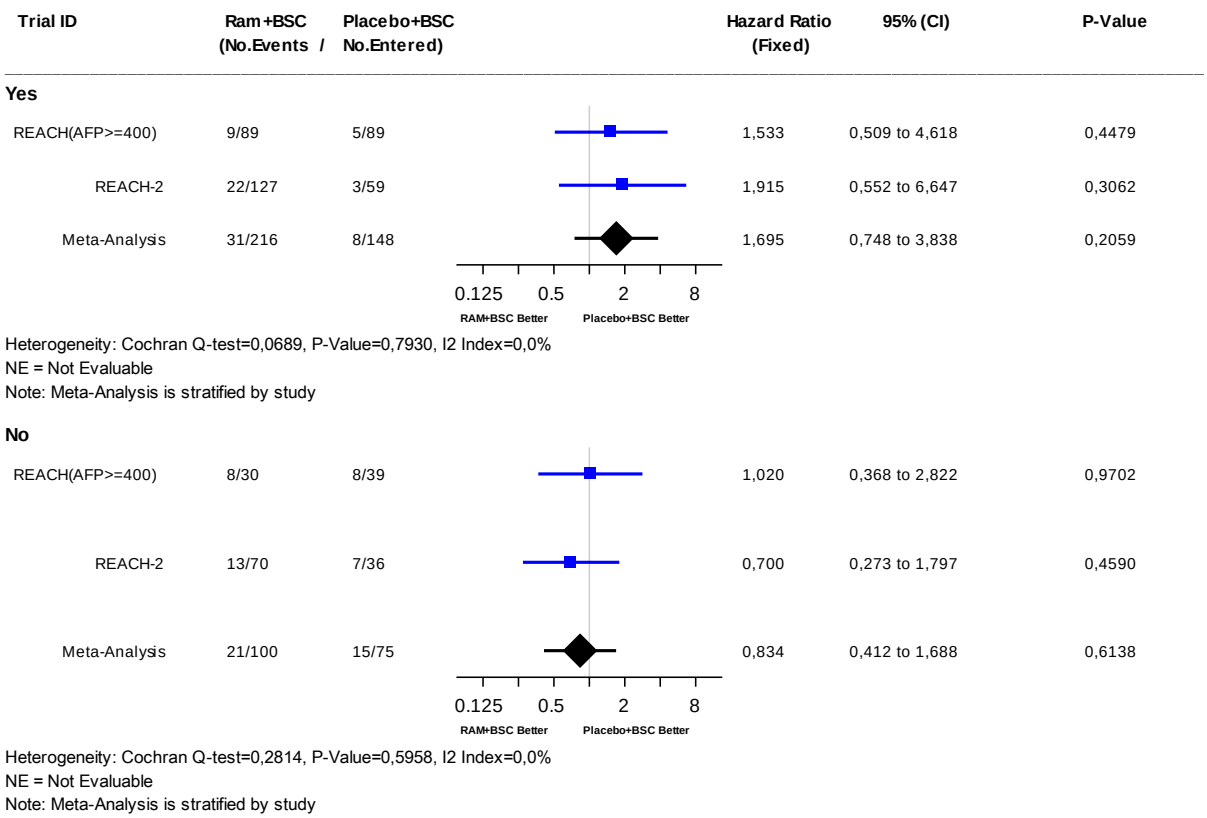
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-335 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach Geschlecht auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

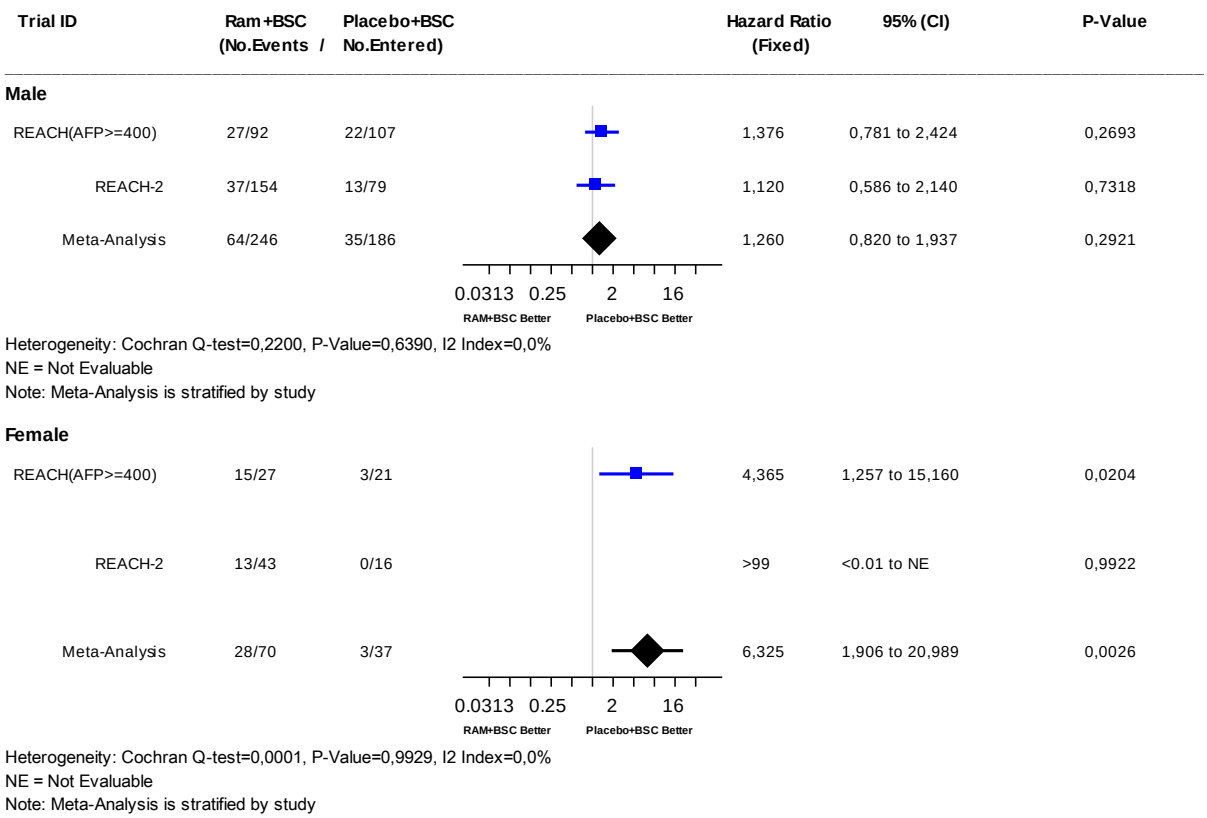
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmeerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-336 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE, das zum Therapieabbruch führte, nach lokoregionärer Vortherapie auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Individuelle Unerwünschte Ereignisse



Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; ID: Studienbezeichnung; No.: Anzahl; RAM: Ramucirumab.
Anmerkungen: Meta-Analyse (Fixed Effect Model).

Abbildung 4-337 (Anhang): IPD-Meta-Analyse (Forest-Plot) für Zeit bis zum Auftreten individueller UE: Ödem peripher nach Geschlecht auf Basis individueller Patientendaten aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}); Ramucirumab+BSC versus Placebo+BSC (Pooled AFP_{high} Safety-Population)

Anhang 4-L: Verlaufsbeobachtungen – Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung – zur Morbidität

Anhang 4-L1: Verlaufsbeobachtungen – Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung - zur Morbidität – Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8)

RCT REACH

Tabelle 4-122 (Anhang): Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung für die Zielgröße Morbidität - Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße** **Endpunkt** Zeitpunkt	**Ramucirumab+BSC (N = 119)**		**Placebo+BSC (N = 131)**	
	n	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**n**	**Mittelwert (Standardabweichung)**
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)				
Morbidität - Symptomatik				
FHSI-8 – Gesamtscore und Scores der Subskalen				
Gesamtscore				
Studienbeginn	118	25,84 (5,030)	124	25,92 (4,978)
Ende der Behandlung	80	23,80 (5,685)	98	22,58 (6,560)
Scores der Subskalen				
Scores der Subskalen - Energiemangel				
Studienbeginn	118	2,88 (1,039)	124	2,88 (1,041)
Ende der Behandlung	80	2,41 (1,099)	96	2,26 (1,250)
Scores der Subskalen - Übelkeit				
Studienbeginn	118	3,58 (0,800)	123	3,63 (0,717)
Ende der Behandlung	80	3,34 (0,993)	98	3,29 (0,963)
Scores der Subskalen - Schmerzen				
Studienbeginn	118	2,83 (1,127)	123	2,93 (1,080)
Ende der Behandlung	80	2,61 (1,131)	98	2,36 (1,292)
Scores der Subskalen - Gewichtsverlust				
Studienbeginn	118	3,36 (1,009)	124	3,46 (0,737

Studie **Zielgröße** **Endpunkt** Zeitpunkt	**Ramucirumab+BSC (N = 119)**		**Placebo+BSC (N = 131)**	
	n	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**n**	**Mittelwert (Standardabweichung)**
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)				
Morbidität - Symptomatik				
FHSI-8 – Gesamtscore und Scores der Subskalen				
Ende der Behandlung	80	3,35 (1,032)	97	3,20 (1,067)
Scores der Subskalen - Rückenschmerzen				
Studienbeginn	118	3,26 (1,016)	124	3,26 (1,073)
Ende der Behandlung	80	3,09 (1,127)	95	2,77 (1,316)
Scores der Subskalen - Fatigue				
Studienbeginn	118	2,86 (1,088)	124	2,95 (1,066)
Ende der Behandlung	80	2,44 (1,189)	98	2,38 (1,272)
Scores der Subskalen - Ikterus				
Studienbeginn	116	3,90 (0,358)	123	3,82 (0,587)
Ende der Behandlung	80	3,79 (0,544)	97	3,75 (0,646)
Scores der Subskalen - Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend				
Studienbeginn	118	3,19 (0,905)	124	3,00 (1,052)
Ende der Behandlung	80	2,78 (1,136)	98	2,60 (1,233)

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: Deskriptive Statistik.

RCT REACH-2

Tabelle 4-123 (Anhang): Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlungzum Ende der Behandlung für die Zielgröße Morbidität - Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Studie **Zielgröße** **Endpunkt** Zeitpunkt	**Ramucirumab+BSC (N = 197)**		**Placebo+BSC (N = 95)**	
	n	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**n**	**Mittelwert (Standardabweichung)**
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)				
Morbidität - Symptomatik				
FHSI-8 – Gesamtscore und Scores der Subskalen				
Gesamtscore				
Studienbeginn	194	26,80 (4,663)	95	26,78 (5,083)
Ende der Behandlung	129	24,12 (5,974)	63	24,05 (6,819)
Scores der Subskalen				
Scores der Subskalen - Energiemangel				
Studienbeginn	194	2,96 (1,020)	95	2,87 (1,034)
Ende der Behandlung	127	2,49 (1,221)	64	2,52 (1,368)
Scores der Subskalen - Übelkeit				
Studienbeginn	193	3,74 (0,602)	95	3,72 (0,808)
Ende der Behandlung	127	3,36 (0,989)	63	3,41 (1,042)
Scores der Subskalen - Schmerzen				
Studienbeginn	194	3,06 (1,064)	95	3,09 (1,140)
Ende der Behandlung	128	2,66 (1,186)	63	2,48 (1,342)
Scores der Subskalen - Gewichtsverlust				
Studienbeginn	192	3,47 (0,921)	95	3,44 (0,997)
Ende der Behandlung	129	3,31 (1,044)	63	3,25 (1,204)

Studie **Zielgröße** **Endpunkt** Zeitpunkt	**Ramucirumab+BSC (N = 197)**		**Placebo+BSC (N = 95)**	
	n	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**n**	**Mittelwert (Standardabweichung)**
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)				
Morbidität - Symptomatik				
FHSI-8 – Gesamtscore und Scores der Subskalen				
Scores der Subskalen - Rückenschmerzen				
Studienbeginn	192	3,28 (1,084)	95	3,43 (0,975)
Ende der Behandlung	127	3,12 (1,124)	62	3,15 (0,973)
Scores der Subskalen - Fatigue				
Studienbeginn	193	3,07 (0,990)	95	3,01 (1,005)
Ende der Behandlung	129	2,53 (1,186)	63	2,46 (1,389)
Scores der Subskalen - Ikterus				
Studienbeginn	192	3,93 (0,272)	95	3,94 (0,285)
Ende der Behandlung	128	3,84 (0,608)	63	3,86 (0,435)
Scores der Subskalen - Beschwerden/Schmerzen in der Magengegend				
Studienbeginn	194	3,32 (0,977)	95	3,27 (0,916)
Ende der Behandlung	129	2,85 (1,173)	64	2,92 (1,251)

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: Deskriptive Statistik.

Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})

Tabelle 4-124 (Anhang): Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung für die Zielgröße Morbidität - Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße** **Endpunkt** Zeitpunkt	**Ramucirumab+BSC (N = 316)**		**Placebo+BSC (N = 226)**	
	n	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**n**	**Mittelwert (Standardabweichung)**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population))				
Morbidität - Symptomatik				
FHSI-8 – Gesamtscore und Scores der Subskalen				
Gesamtscore				
Studienbeginn	312	26,44 (4,820)	219	26,29 (5,030)
Ende der Behandlung	209	24,00 (5,853)	161	23,16 (6,680)
Scores der Subskalen				
Scores der Subskalen – Energiemangel				
Studienbeginn	312	2,93 (1,026)	219	2,88 (1,035)
Ende der Behandlung	207	2,46 (1,173)	160	2,36 (1,301)
Scores der Subskalen - Übelkeit				
Studienbeginn	311	3,68 (0,687)	218	3,67 (0,758)
Ende der Behandlung	207	3,35 (0,988)	161	3,34 (0,993)
Scores der Subskalen - Schmerzen				
Studienbeginn	312	2,97 (1,092)	218	3,00 (1,107)
Ende der Behandlung	208	2,64 (1,162)	160	2,41 (1,309)
Scores der Subskalen - Gewichtsverlust				
Studienbeginn	310	3,43 (0,955)	219	3,45 (0,857)
Ende der Behandlung	209	3,33 (1,037)	160	3,22 (1,120)

Studie **Zielgröße** **Endpunkt** Zeitpunkt	**Ramucirumab+BSC (N = 316)**		**Placebo+BSC (N = 226)**	
	n	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**n**	**Mittelwert (Standardabweichung)**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population))				
Morbidität - Symptomatik				
FHSI-8 – Gesamtscore und Scores der Subskalen				
Scores der Subskalen - Rückenschmerzen				
Studienbeginn	310	3,27 (1,057)	219	3,33 (1,033)
Ende der Behandlung	207	3,11 (1,123)	157	2,92 (1,203)
Scores der Subskalen - Fatigue				
Studienbeginn	311	2,99 (1,032)	219	2,98 (1,038)
Ende der Behandlung	209	2,50 (1,185)	161	2,41 (1,316)
Scores der Subskalen - Ikterus				
Studienbeginn	308	3,92 (0,307)	218	3,87 (0,482)
Ende der Behandlung	208	3,82 (0,583)	160	3,79 (0,573)
Scores der Subskalen - Beschwerden / Schmerzen in der Magengegend				
Studienbeginn	312	3,27 (0,951)	219	3,12 (1,002)
Ende der Behandlung	209	2,82 (1,157)	162	2,73 (1,246)

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFPhigh: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: Deskriptive Statistik.

Anhang 4-L2: Verlaufsbeobachtungen – Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung - zur Morbidität – Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

RCT REACH

Tabelle 4-125 (Anhang): Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung für die Zielgröße Morbidität - Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) aus RCT REACH mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße** **Endpunkt** Zeitpunkt	**Ramucirumab+BSC (N = 119)**		**Placebo+BSC (N = 131)**	
	n	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**n**	**Mittelwert (Standardabweichung)**
RCT REACH (REACH AFP_{high} ITT-Population)				
Morbidität				
EQ-5D VAS				
Studienbeginn	117	73,231 (17,721)	124	72,081 (18,962)
Ende der Behandlung	79	62,658 (20,558)	98	61,939 (19,776)

Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D VAS: EuroQol 5-Dimension 5-Level Visuelle Analogskala; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: Deskriptive Statistik.

RCT REACH-2

Tabelle 4-126 (Anhang): Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung für die Zielgröße Morbidität - Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) aus RCT REACH-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (REACH-2 ITT-Population)

Studie **Zielgröße** **Endpunk** Zeitpunkt	**Ramucirumab+BSC (N = 197)**		**Placebo+BSC (N = 95)**	
	n	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**n**	**Mittelwert (Standardabweichung)**
RCT REACH-2 (REACH-2 ITT-Population)				
Morbidität				
EQ-5D VAS				
Studienbeginn	195	74,656 (17,416)	95	73,263 (16,025)
Ende der Behandlung	129	66,946 (20,415)	64	65,563 (22,748)

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; EQ-5D VAS: EuroQol 5-Dimension 5-Level Visuelle Analogskala; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial.

Anmerkungen: Deskriptive Statistik.

Gepoolte REACH-Studien (AFP_{high})

Tabelle 4-127 (Anhang): Werte zu Studienbeginn und zum Ende der Behandlung für die Zielgröße Morbidität - Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) aus den gepoolten REACH-Studien (AFP_{high}) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pooled AFP_{high} ITT-Population)

Studie **Zielgröße** **Endpunk** Zeitpunkt	**Ramucirumab+BSC (N = 316)**		**Placebo+BSC (N = 226)**	
	n	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**n**	**Mittelwert (Standardabweichung)**
RCT REACH und REACH-2 (Pooled AFP_{high} ITT-Population))				
Morbidität				
EQ-5D VAS				
Studienbeginn	312	74,122 (17,516)	219	72,594 (17,718)
Ende der Behandlung	208	65,317 (20,526)	162	63,370 (21,007)
Abkürzungen: AFP: Alpha-Fetoprotein; AFP_{high}: ≥ 400 ng/ml; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D VAS: EuroQol 5-Dimension 5-Level Visuelle Analogskala; ITT: Intention To Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: Randomized Controlled Trial. Anmerkungen: Deskriptive Statistik.				