Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.02.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 8
Abkürzungsverzeichnis ... 10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 13
4.2 Methodik ... 35
4.2.1 Fragestellung ... 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 37
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 46
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 66
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 76
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 76
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 77
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 82
4.3.1.3.1.3 Tumorbewertung – RCT ... 87
4.3.1.3.1.4 Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) – RCT ... 91
4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 104

4.3.1.3.1.6 Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS – RCT ... 115
4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 119
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 135
4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT ... 145
4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 150
4.3.1.3.2.3 Tumorbewertung – RCT ... 155
4.3.1.3.2.4 Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS – RCT ... 155
4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 156
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 159
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 164
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 164
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 164
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 164
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 165
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 165
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 167
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 168
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 168
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 168
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 169
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 169
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 170
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 171
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 171
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 171
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 171
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 171
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 172
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 172
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 173
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 173
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 173
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 195
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 196
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 196
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 196
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 196
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 196

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 198
4.7 Referenzliste 198
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 205
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 209
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 212
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 213
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 224
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 236

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel 30
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 40
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben 78
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 79
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Überlebensraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 80
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben 82
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 84
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Tumorbewertung 88

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumorbewertung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Tumorbewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 89
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 90
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) 91
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-26: QLQ-C30 Compliance (ITT-Population) 93
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 94
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 96
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 97
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Schmerzen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 98
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Dyspnoe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 99
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Schlaflosigkeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 100
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Appetitverlust) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 101
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Verstopfung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 102
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Diarrhö) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 103
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität 105
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 107
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 108
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Körperliche Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 109

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Rollenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 110
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Emotionale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 111
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Kognitive Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 112
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Soziale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 113
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 114
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 114
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS 115
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 117
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 120
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 122
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ergebnisses von speziellem Interesse (jeglichen Grades) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 129
Tabelle 4-54: Häufige unerwünschte Ereignisse (Auftreten ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 134
Tabelle 4-55: Randomisierte Patienten pro Land 138
Tabelle 4-56: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (1) 141
Tabelle 4-57: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (2) 143
Tabelle 4-58: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (3) 144
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 155
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten einer Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 165
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 165
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 166
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 166
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 167
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 169
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 169
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 170
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 172
Tabelle 4-73: Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel auf Endpunktebene 185
Tabelle 4-74: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel 191
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 196
Tabelle 4-76: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier 198
Tabelle 4-77: Ovid: Suchstrategie EMBASE 1947 bis 24. Dezember 2014 206
Tabelle 4-78: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) bis 4. Dezemberwoche 2014 207
Tabelle 4-79: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis Dezember 2014 208
Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für RAINBOW Studie 225
Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RAINBOW 237

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab 65

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT (ITT-Population)..... 81

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT (ITT-Population) 85

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (nur symptomatische Verschlechterung und Tod als Ereignis) aus RCT (ITT-Population) 86

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands auf einen ECOG-PS ≥2 Punkte aus RCT (ITT-Population)..... 118

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands auf einen ECOG-PS ≥3 Punkte aus RCT (ITT-Population)..... 118

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT (Safety-Population)..... 124

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis vom Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population) 124

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT (Safety-Population)..... 125

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population, nicht symptomatische Ereignisse)..... 125

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population, symptomatische Ereignisse)..... 126

Abbildung 13: Mean cumulative function für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population) 127

Abbildung 14: Mean cumulative function für Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population)..... 127

Abbildung 15: Mean cumulative function für Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population, nicht symptomatische Ereignisse) 128

Abbildung 16: Mean cumulative function für Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population, symptomatische Ereignisse) 128

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Blutung / Hämorrhagie aus RCT (Safety-Population)..... 132

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten gastrointestinalen Blutung aus RCT (Safety-Population)..... 132

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertonie aus RCT (Safety-Population)..... 133

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Auftreten von Proteinurie aus RCT (Safety-Population) 133
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: Region 1+2 (ITT-Population) 147
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: Region 3 (ITT-Population) 147
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: nicht-messbare Erkrankung (ITT-Population) 148
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: messbare Erkrankung (ITT-Population) 148
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monate (ITT-Population) 149
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ≥6 Monate (ITT-Population) 149
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: Alter <65 Jahre (ITT-Population) 152
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: Alter ≥65 Jahre (ITT-Population) 152
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monate (ITT-Population) 153
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ≥6 Monate (ITT-Population) 153
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: nicht-messbare Erkrankung (ITT-Population) 154
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: messbare Erkrankung (ITT-Population) 154
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis vom Grad ≥3 aus RCT, Subgruppe: Alter <65 Jahre (Safety-Population) 157
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis vom Grad ≥3 aus RCT, Subgruppe: Alter ≥65 Jahre (Safety-Population) 158
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Herzinsuffizienz aus RCT, Subgruppe: Männer (Safety-Population) 158
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Herzinsuffizienz aus RCT, Subgruppe: Frauen (Safety-Population) 159
Abbildung 37: Flow-Chart zur Studie RAINBOW 235

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BKK	Betriebskrankenkasse
BSC	Best Supportive Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Elektronische Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESSO	European Society of Surgical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IgG1	Immunglobulin G1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interaktives Voice-Response-System
IWRS	Interaktives Web-Response-System
KG	Körpergewicht

Abkürzung	**Bedeutung**
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds Ratio
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-C30
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR-2	VEGF-Rezeptor-2
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ramucirumab ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen (Anerkennung des „Orphan Drug Status“ in der Europäischen Union [EU] am 4. Juli 2012 [EU/3/12/1004]). Laut § 35a Absatz 1 Satz 10 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) gilt für solche Arzneimittel der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Es ist jedoch vorgesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten und Patientengruppen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen zu bestimmen. Grundlage hierfür ist die Zulassung und die Studien, die diese Zulassung begründen.

Die zulassungsbegründende Studie für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ist eine placebokontrollierte Studie. Wie im Studientitel „A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC 1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma, Refractory to or Progressive After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine“ bereits ausgewiesen, untersucht die Studie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Paclitaxel. Da bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt wird, wird das Ausmaß des Zusatznutzens der Ramucirumab-Kombinationstherapie gegenüber Placebo+Paclitaxel festgelegt.

Fragestellung:

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie gegenüber Placebo+Paclitaxel.

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

Datenquellen

Gemäß der Verfahrensordnung muss für die Erstellung eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug keine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Um jedoch unterstützend zu den Ergebnissen der Zulassungsstudie weitere Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab in Kombinationstherapie mit Paclitaxel

heranziehen zu können, wurde sowohl eine bibliografische Recherche als auch eine Suche in Studienregistern durchgeführt.

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

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

Es konnte dadurch keine weitere Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab in Kombinationstherapie mit Paclitaxel im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Population

Es wurden Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel in Frage kommen: erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab und Paclitaxel. Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung für Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht (KG) und sieht eine 2-wöchentliche intravenöse Gabe vor. Die Dosierung von Paclitaxel beträgt entsprechend der RAINBOW Studie 80 mg/m^2 Köperoberfläche einmal wöchentlich über drei Wochen, gefolgt von einer Woche ohne Behandlung. Ein Zyklus umfasst vier Wochen.

Vergleichstherapie

Gemäß dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 15. März 2012 wird für die Nutzenbewertungen von Orphan Drugs keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf der Basis der Zulassung und den die Zulassung begründenden Studien. Im Fall von Ramucirumab als

Kombinationstherapie wird die RAINBOW Studie herangezogen, in welcher Ramucirumab gegen Placebo jeweils in Kombination mit Paclitaxel verglichen wurde. Zur Identifizierung weiterer unterstützender Evidenz wurde im Rahmen der Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) mit Ramucirumab im Anwendungsgebiet gesucht. Dabei wurde hinsichtlich des Komparators kein Ausschlusskriterium verwendet.

Endpunkte

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

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Da die Zulassungsstudie von Ramucirumab eine RCT ist, wurden zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe von der Evaluierung ausgeschlossen.

Studiendauer

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

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

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

Die in die Bewertung einfließenden Studien wurden gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements für RCT beschrieben. Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Time-to-event-Endpunkte wurden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Wenn berechenbar, wurden mediane Überlebensdauern dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren angegeben.

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

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

Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet (Kombinationstherapie Ramucirumab+Paclitaxel) vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

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

Bei der Bewertung eines Orphan Drugs wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. Da für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel mit der RAINBOW Studie eine RCT im Vergleich zu Placebo zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorlag, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ramucirumab ist ein Orphan Drug. Laut § 35a Absatz 1 Satz 10 des SGB V gilt für solche Arzneimittel der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Es ist jedoch vorgesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten und Patientengruppen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen zu bestimmen. Grundlage hierfür ist die Zulassung sowie die Studien, die diese Zulassung begründen. Als Vergleichstherapie ist für Orphan Drugs diejenige Therapie heranzuziehen, gegen die das neue Arzneimittel in den Zulassungsstudien verglichen wurde. Die zulassungsbegründende Studie für Ramucirumab als Kombinationstherapie ist die RAINBOW Studie.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens werden Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit einer Ramucirumab-Kombinationstherapie mit Paclitaxel in Frage kommen: erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie. Es handelt sich also um die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Stadium IV) und / oder lokaler Inoperabilität (T4).

Anhand der systematischen Literaturrecherche und der Registersuche (bezüglich weiterer Evidenz zur Unterstützung der Ergebnisse der Zulassungsstudie) konnten keine weiteren relevanten RCT für das Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Die RAINBOW Studie ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die progredient während oder nach einer Erstlinien-Therapie mit Platin und Fluoropyrimidin waren. Die Behandlung erfolgte in vierwöchentlichen Zyklen. Ramucirumab bzw. Placebo wurden alle zwei Wochen an Tag 1 und 15 intravenös über etwa 60 Minuten verabreicht. Zusätzlich zu Ramucirumab oder dem passenden Placebo erhielten die Patienten Paclitaxel an Tag 1, 8 und 15 des 28-tägigen Zyklus.

Es wurden 330 Patienten in den Ramucirumab-Arm und 335 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate), messbarer Erkrankung (ja vs. nein) und geografischer Region (Europa, Israel, USA und Australien vs. Argentinien, Brasilien, Chile und Mexiko vs. Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan). Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich ihrer Ausgangswerte sowie hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika vergleichbar.

Die Methodik der hier relevanten RAINBOW Zulassungsstudie entspricht internationalen Standards evidenzbasierter Medizin. Die RAINBOW Zulassungsstudie vergleicht die Intervention Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel mit Placebo in Kombination mit Paclitaxel im Rahmen einer doppelblinden Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Das Verzerrungspotential der Studie wird als niedrig eingeschätzt. Der Zusatznutzen wird anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, Tumorbewertung, Symptomatik mittels der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 [EORTC QLQ-C30] Symptomskalen und unerwünschte Ereignisse) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (gemessen mittels der EORTC QLQ-C30, Skalen für gesundheitsbezogene Lebensqualität; EQ-5D und Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS]) abgeleitet. Die Validität dieser Endpunkte wird als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Gesamtüberleben

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben untersucht. Im Beobachtungszeitraum der RAINBOW Studie ergab sich für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab: Das mediane Überleben war unter Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung mit 9,6 Monaten um 2,2 Monate länger als mit der Placebo+Paclitaxel-Behandlung (7,4 Monate). Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, dadurch dass das Gesamtüberleben für Patienten unter der Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung statistisch signifikant verbessert wurde. Das Sterberisiko war für die Patienten in der Ramucirumab-Gruppe um 19% niedriger als in der Placebo-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,807 [0,678;0,962], p=0,0169). Dieser Vorteil durch Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel entspricht einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten diesen statistisch signifikanten Vorteil.

In der Subgruppenauswertung des Endpunkts zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da sich dieser Vorteil als bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt.

Progressionsfreies Überleben

Für Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ergab sich in der RAINBOW Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel. Die Behandlung mit Ramucirumab+Paclitaxel resultierte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo+Paclitaxel in einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 36% (HR [95%-KI]: 0,635 [0,536;0,752], p<0,0001). Im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm lag die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens bei 4,4 Monaten im Vergleich zu 2,9 Monaten im Placebo+Paclitaxel-Arm. Das angesichts einer Risikoreduktion von 36% statistisch signifikant verlängerte progressionsfreie Überleben bedeutet einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevante Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen unter Ramucirumab+Paclitaxel. Dieser Vorteil der Therapie mit Ramucirumab und Paclitaxel konnte auch in einer post-hoc-Sensitivitätsanalyse bestätigt werden, in welcher die symptomatische Verschlechterung der Patienten betrachtet wurde. Hier fand sich ein HR [95%-KI] von 0,818 [0,687;0,974], p=0,0244 mit einem Median von 9,4 Monaten für die Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel vs. 7,1 Monate für die Therapie mit Placebo und Paclitaxel.

Die Stabilisierung oder Reduktion von Symptomen und / oder das Hinausschieben von Folgebehandlungen mit möglichen weiteren Nebenwirkungen verdeutlichen den unmittelbaren Nutzen, den eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für den

Patienten haben kann. Zudem zeigte sich bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen ein positiver Effekt einer verzögerten Krebsprogression auf die Lebensqualität der Patienten. Die Bedeutung einer Verzögerung der Krankheitsprogression für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom wurde eindrucksvoll in der von der Lilly Deutschland GmbH beauftragten Patientenpräferenzstudie gezeigt. Zudem weist die Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ ebenfalls auf den Nutzen eines verlängerten progressionsfreien Überlebens für die Patienten hin. Auch für diesen Endpunkt wurden die Ergebnisse der primären Analyse durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

In der Subgruppenauswertung des Endpunkts zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:

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

Tumorbewertung

Von den 330 Patienten, die der Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung zugeteilt waren, erreichten zwei Patienten ein bestätigtes komplettes und 90 Patienten ein bestätigtes teilweises Ansprechen. In der Placebo+Paclitaxel-Gruppe erreichte ein Patient ein bestätigtes komplettes und 53 Patienten ein bestätigtes teilweises Ansprechen. Die objektive Ansprechrate (komplettes+teilweises Ansprechen) lag daher mit 27,9% in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe (16,1%, OR [95%-KI]: 2,14 [1,45;3,16], p<0,0001).

Für Patienten, die ein bestätigtes komplettes oder teilweises Ansprechen erreichten, wurde die Dauer des Ansprechens berechnet. Diese Dauer war ebenfalls länger unter Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel: 4,44 Monate vs. 2,83 Monate. Das stratifizierte HR [95%-KI] belegt mit 0,659 [0,448;0,969] einen Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel (p=0,0332).

Zusätzlich zum kompletten und teilweisen Ansprechen fließt in die Krankheitskontrollrate noch die Stabilität der Erkrankung mit ein. Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 172 Patienten in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe und 159 Patienten in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe. Die Krankheitskontrollrate war mit 80,0% unter Ramucirumab+Paclitaxel damit statistisch signifikant höher als unter Placebo+Paclitaxel mit 63,6% (OR [95%-KI]: 2,32 [1,63;3,31], p<0,0001). Bei diesen Vorteilen unter einer Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel handelt es sich um patientenrelevante Vorteile im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation sowohl langfristigen Symptomfreiheit als auch relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen.

In der Indikation fortgeschrittenes Magenkarzinom (Zweitlinie) befinden sich die Patienten in einer palliativen Behandlungssituation, in der keine Heilung zu erwarten ist, sondern die Verlängerung des Überlebens, die Linderung der Symptome und der Erhalt oder eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten Ziele der Therapie sind. In diesem Stadium ist somit eine Stabilisierung der Erkrankung von großer Bedeutung und für den Patienten relevant. Die Nachricht, dass die Erkrankung nicht fortschreitet ist, wie in der von Lilly Deutschland GmbH durchgeführten Patientenpräferenzstudie gezeigt, von großer Bedeutung für den Patienten. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich dies sehr positiv auf die Psyche und somit auf den Allgemeinzustand des Patienten auswirkt. Im Gegenzug wirkt sich ein Fortschreiten der Erkrankung negativ auf die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität aus. Dies zeigt sich auch in der RAINBOW Studie anhand der Daten zur Symptomatik und Lebensqualität, welche die größte Verschlechterung meist am Behandlungsende aufweisen, in der Regel also zum Zeitpunkt des Tumorprogresses (siehe Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46).

In der Subgruppenauswertung des Endpunkts Tumorbewertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt Tumorbewertung:

Für die objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate wird jeweils ein **erheblicher** Zusatznutzen abgeleitet, da es sich hier um patientenrelevante Vorteile im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen handelt. Für die Dauer des Ansprechens wird ein **beträchtlicher** Zusatznutzen abgeleitet, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

Mit Ausnahme von Diarrhö war die Zeit bis zur Verschlechterung des QLQ-C30 in allen Symptomskalen in etwa gleich lang oder länger unter Ramucirumab+Paclitaxel. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel konnte für die Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen, einem Kardinalsymptom dieser Erkrankung, gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,746 [0,574;0,969], p=0,0256). Für die Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhö lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+Paclitaxel vor (HR [95%-KI]: 1,333 [1,007;1,764], p=0,0420). Trotz der statistischen Signifikanz werden weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen abgeleitet, da es sich hier um nicht schwerwiegende Symptome handelt. Die Ausgangswerte lagen in allen Symptomskalen des QLQ-C30 unter 40. Bei einer möglichen Spannweite von 0 (keine Symptomatik) bis 100 (maximale Symptomatik) wird daher davon ausgegangen, dass zumeist eine weniger ausgeprägte Symptomatik bei den Patienten der RAINBOW vorlag.

Es wurden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

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

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

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

Die Zeit bis zur Verschlechterung in den Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 war in allen Skalen länger für die Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe. Ein statistisch signifikanter Vorteil konnte für die Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,642 [0,491;0,840], p=0,0012).

Es wurden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

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

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) wird ein **geringer** Zusatznutzen abgeleitet, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und somit eine bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Weder im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm noch im Placebo+Paclitaxel-Arm war eine statistisch signifikante Änderung im EQ-5D Index oder auf der Visuellen Analogskala (VAS) zu beobachten. In beiden Armen verringerten sich die Scores deutlich ausgeprägter zum Studienende.

Es wurden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

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

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS

Unter der Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung kam es im Vergleich zur Placebo+Paclitaxel-Gruppe etwas später zu einer Verschlechterung im ECOG-PS auf ≥2 Punkte (10,0 Monate vs. 8,6 Monate für Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel). Das HR [95%-KI] von 0,798 [0,612;1,040] war statistisch nicht signifikant (p=0,0941). Auch bei Auswertung der Verschlechterung auf einen ECOG-PS ≥3 Punkte lässt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied feststellen (HR [95%-KI]: 0,656 [0,428;1,005], p=0,0508).

Es zeigte sich keine Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichteten, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (99,1% im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm vs. 97,9% in der Placebo+Paclitaxel-Arm). Die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (47% vs. 42% im Placebo+Paclitaxel-Arm), unerwünschten Ereignissen vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥3 (82% vs. 63%) und Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (31% vs. 24%) waren im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm bei deutlich längerer Beobachtungszeit der Patienten in diesem Arm erhöht. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigte keinen Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,897 [0,712;1,131], p=0,3612). Ebenso zeigte sich hinsichtlich des Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,965 [0,719;1,296], p=0,8101). Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 war im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm kürzer mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,461 [1,218;1,753], p<0,0001) zuungunsten von Ramucirumab+Paclitaxel. Die in der RAINBOW Studie in beiden Therapiearmen am häufigsten aufgetretenen Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 waren Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Hypertonie und eine Tumorprogression. Im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm trat hiervon neben den Laborparametern Neutropenie und Leukopenie das Ereignis Hypertonie vermehrt auf. Jedoch führten diese Ereignisse nicht zu gesteigerten Studienabbrüchen oder Dosisreduktionen. Generell kam es bei den Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥3 zu einem vermehrten Auftreten von Hypertonie bei Patienten mit einer hypertensiven Vorgeschichte, von Neutropenie bei älteren Patienten und von Neutropenie und Leukopenie bei asiatischen Patienten. Hypertonie zählt zu den Ereignissen, die bekanntermaßen unter Therapien auftreten, die in den VEGF / VEGFR-Signalweg (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor [Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF] / VEGF-Rezeptor) eingreifen, und wurde aus diesem Grund zusätzlich unter den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse betrachtet. In der RAINBOW Studie war Hypertonie mit antihypertensiven Standardmedikamenten gut beherrschbar. Das vermehrte Auftreten der Laborauffälligkeiten Leukopenie und Neutropenie unter Ramucirumab+Paclitaxel war nicht mit dem Auftreten von klinisch relevanten Infektionen assoziiert und die Neutropenie führte auch zu keinem erhöhten Auftreten von neutropenem Fieber, dessen Auftreten in beiden Behandlungsarmen niedrig und vergleichbar war. Die Ereignisse Anämie und Tumorprogression waren zu einem höheren Anteil im Placebo+Paclitaxel zu beobachten, weshalb aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ein Schaden für die Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung zumindest ausgeschlossen werden kann. Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 4 traten bei 22,3% der Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und in 8,2% der Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm auf, wohingegen unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 5 bei

11,9% der Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und bei 15,5% der Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm auftraten.

Die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 wurden daher post-hoc in die Kategorien asymptomatisch und symptomatisch eingeteilt. Alle Laborereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 wurden als „asymptomatisch" angenommen und alle anderen unerwünschten Ereignisse als „symptomatisch". Die Laborereignisse waren ausschließlich ohne Symptomatik und daher für den Patienten nicht zu spüren, also nicht patientenrelevant. Sollte eine mit diesen Laborereignissen in Zusammenhang stehende Symptomatik aufgetreten sein, z. B. Fatigue oder Dyspnoe bei Anämie, Fieber bei Neutropenie oder Blutungen bei Thrombopenie, dann wurde diese Symptomatik innerhalb der unerwünschten Ereignisse erfasst.

Bei dieser Analyse zeigte sich, dass der Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 durch Laborparameter getrieben ist. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,635 [1,291;2,071], p<0,0001), der bei den symptomatischen Ereignissen nicht vorhanden ist (HR [95%-KI]: 1,113 [0,906;1,369], p=0,3070, Abbildung 12). Somit kann der Nachteil für Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 auf nicht patientenrelevante Laborparameter zurückgeführt werden. Der Anteil der patientenrelevanten Ereignisse an der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 zeigte keinen Behandlungsunterschied.

Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich mean cumulative functions berechnet. Diese Methode erlaubt es auch, Ereignisse über die Zeit darzustellen, die pro Patient mehrmals auftreten können. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich dabei kein Behandlungsunterschied, für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 war ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+Paclitaxel zu sehen (HR [95%-KI]: 1,625 [1,379;1,916]). Auch hier ist dieser Nachteil durch die asymptomatischen Laborparameter getrieben.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse waren Blutungen / Hämorrhagien (41,9% vs. 17,9% im Ramucirumab+Paclitaxel- vs. Placebo+Paclitaxel-Arm), Hypertonie (25,1% vs. 5,8%), Proteinurie (16,8% vs. 6,1%) und Leberschädigung / -versagen (16,5% vs. 12,5%). Hypertonie und Proteinurie sind Ereignisse, die bekanntermaßen unter Therapien auftreten, die in den VEGF / VEGFR-Signalweg eingreifen.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+Paclitaxel (HR [95%-KI]: 2,863 [2,027;4,042], p<0,0001). Am meisten handelte es sich dabei um Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 (Ramucirumab+Paclitaxel 100 Patienten vs. Placebo+Paclitaxel 23 Patienten mit mindestens einem Ereignis). Es wurde kein Nasenbluten vom CTCAE-Grad 3 beobachtet. Das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom CTCAE-

Grad ≥3 war in beiden Behandlungsarmen niedrig (4,3% vs. 2,4%). Insgesamt wurden im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ein Patient mit einem hämorrhagischen Ereignis vom CTCAE-Grad 4 und ein Patient mit einem Ereignis vom CTCAE-Grad 5 beobachtet, wohingegen im Placebo+Paclitaxel-Arm zwei Patienten mit CTCAE-Grad 4 und zwei Patienten mit CTCAE-Grad 5 dokumentiert wurden.

Schwere Blutungen waren vor allem gastrointestinale Blutungen. In beiden Armen wurde jeweils ein Patient mit CTCAE-Grad 4 und ein Patient mit CTCAE-Grad 5 beobachtet. Insgesamt wurden im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm 33 Patienten (10,1%) und im Placebo+Paclitaxel-Arm 20 Patienten (6,1%) mit mindestens einem gastrointestinalen hämorrhagischen Ereignis berichtet. Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer gastrointestinalen Blutung konnte dennoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden (HR [95%-KI]: 1,342 [0,766;2,352]).

Drei Patienten brachen aufgrund von Blutungen die Therapie im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ab, wobei zwei Patienten gastrointestinale Blutungen und ein Patient Magenblutungen hatten. Im Placebo+Paclitaxel-Arm brach ein Patient aufgrund von Magenblutungen die Therapie ab.

Ramucirumab ist eine antiangiogene Substanz und weist als solche möglicherweise das Potential auf, das Risiko für Blutungen zu erhöhen. Eine mögliche Erklärung für das erhöhte Blutungsrisiko bzw. das häufige Auftreten von Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 in der RAINBOW Studie könnte in den antiangiogenen Mechanismen von Paclitaxel und Ramucirumab begründet liegen. Im Gegensatz zum vermehrten Auftreten von Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 kam es jedoch nur zu einem geringen Auftreten von schweren Blutungen; das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom CTCAE-Grad ≥3 war in beiden Behandlungsarmen niedrig (4,3% vs. 2,4%). Zudem zeigte sich in der RAINBOW Studie kein Behandlungsunterschied für die Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinalen Blutungen (HR [95%-KI]: 1,342 [0,766;2,352]). Ein begünstigender Faktor für das zahlenmäßig große Auftreten von Nasenbluten könnte ein Einfluss auf die Schleimhaut der Nase sein, die relativ exponiert und reich an Kapillaren ist. Ein weiterer Faktor könnte die durch beide Substanzen verursachte Thrombozytopenie sein. Thrombozytopenie wurde als unerwünschtes Ereignis in die Fachinformation zu Ramucirumab aufgenommen. Unter Paclitaxel gehört Thrombozytopenie, aufgrund der durch Paclitaxel bewirkten Myelosuppression, zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen. Nur sehr wenige Patienten (sechs Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel- und ein Patient im Placebo+Paclitaxel-Arm) benötigten eine Koagulationstherapie (Kauterisierung oder Medikation) aufgrund von Nasenbluten.

Zusatzanalysen haben gezeigt, dass das Blutungsrisiko aufgrund einer Thrombozytopenie in der RAINBOW Studie durch die Zugabe von Ramucirumab nicht erhöht wurde. Des Weiteren wurde es auch nicht erhöht, wenn bei Patienten mit bestimmtem Komedikationen (Antikoagulantien / antithrombotische Medikamente oder NSAID) Ramucirumab zusätzlich zu Paclitaxel gegeben wurde.

Nasenbluten wurde in die Fachinformation unter „Nebenwirkungen“ (Abschnitt 4.8) aufgenommen. Im Abschnitt 4.4 der Fachinformation („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) wurde unter „Schwere Blutung“ ein Warnhinweis zu den schweren gastrointestinalen Blutungen aufgenommen.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertonie zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil mit einem HR [95%-KI] von 4,289 [2,603;7,068] für Ramucirumab+Paclitaxel ($p<0,0001$). Die beobachteten Fälle von Hypertonie waren in beiden Behandlungsarmen ausschließlich vom CTCAE-Grad 1-3. Unabhängig von der Behandlungsgruppe konnte der Großteil der aufgetretenen hypertensiven Ereignisse mit der Standardmedikation adäquat behandelt werden.

Zwei Patienten (0,6%) brachen im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm die Therapie aufgrund von Hypertonie ab, wobei eines dieser Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 war. Im Placebo+Paclitaxel-Arm brach kein Patient die Therapie aufgrund von Hypertonie ab.

Hypertonie ist ein bekanntes unerwünschtes Ereignis bei Substanzen, die in den VEGF / VEGFR-Signalweg eingreifen und wurde auch in den abgeschlossenen Phase-I- und Phase-II-Studien zu Ramucirumab beobachtet. Sie wird wahrscheinlich durch eine Hemmung der Produktion von Stickstoffmonoxid verursacht. Das in der RAINBOW Studie beobachtete vermehrte Auftreten von Hypertonie im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm war somit ebenso zu erwarten wie der Zusammenhang mit der Ramucirumab-Exposition. Hypertonie führte in der RAINBOW Studie jedoch nicht zu einer gesteigerten Zahl von Studienabbrüchen oder Dosisänderungen und wurde in den meisten Fällen durch den Einsatz von antihypertensiven Standardmedikamenten adäquat behandelt. Sowohl im Ramucirumab+Paclitaxel- als auch im Placebo+Paclitaxel-Arm entwickelten Patienten mit einer hypertensiven Vorgeschichte eher eine Hypertonie bzw. eine Hypertonie von einem höheren Grad als Patienten ohne. In der Gesamtschau ist die klinische Relevanz einer üblicherweise einfach und gut behandelbaren Hypertonie mit maximal CTCAE-Grad 3 bei Patienten mit einer schlechten Prognose nicht bekannt und nur schwer einzuschätzen. Auch hier wurde ein Warnhinweis in die Fachinformation zu Ramucirumab aufgenommen (Abschnitt 4.4: „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), u. a. mit dem Vermerk, dass eine bestehende Hypertonie vor einer Therapie mit Ramucirumab unter Kontrolle gebracht werden und der Blutdruck während der Therapie überwacht werden muss.

Auch für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Proteinurie lag ein statistisch signifikanter Nachteil mit einem HR [95%-KI] von 2,390 [1,430;3,995] für Ramucirumab+Paclitaxel vor ($p=0,0006$). Die aufgetretenen Fälle von Proteinurie waren vorwiegend vom CTCAE-Grad 1 und 2 und konnten mit Dosisverzögerungen, -reduktionen und Aussetzen der Dosis gut gehandhabt werden. Vier Patienten (1,2%) im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm hatten eine Proteinurie vom CTCAE-Grad 3, wohingegen kein Patient im Placebo+Paclitaxel-Arm davon betroffen war. Aufgrund von Proteinurie brachen vier Patienten Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und kein Patient im Placebo+Paclitaxel-Arm ab. Drei dieser Patienten hatten eine Proteinurie vom CTCAE-Grad 3. Es wurden keine Fälle mit nephrotischem Syndrom berichtet.

Die klinische Relevanz einer Proteinurie bei Patienten mit einer schlechten Prognose ist nicht bekannt bzw. fraglich; dieses Ereignis steht auch in keinem Zusammenhang mit Hypertonie oder der Dauer der Ramucirumab-Exposition. Proteinurie zählt neben Blutungen ebenfalls zu den unerwünschten Ereignissen, deren vermehrtes Auftreten unter einer antiangiogenen Therapie bekannt sind. Im Abschnitt 4.2 („Dosierung und Art der Anwendung“) der Fachinformation zu Ramucirumab wurden entsprechende Empfehlungen zur Beobachtung und Maßnahmen (Dosisanpassungen) bei Auftreten einer Proteinurie aufgenommen.

Die Betrachtung dieser unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigt, dass die beobachteten Effekte in der Regel von milder Art waren und keine Auswirkungen auf die Behandlung mit Ramucirumab (Dosismodifikationen) hatten. Zusätzlich sind diese unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse in der Fachinformation vermerkt, um eine frühe Diagnose und Behandlung zu ermöglichen.

Andererseits sind für die Tumorpatienten wichtige unerwünschte Ereignisse unter Ramucirumab+Paclitaxel auch seltener aufgetreten als unter Placebo+Paclitaxel. Im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm waren die naiven Raten in der Safety-Population für die Ereignisse (jeglichen Grades) Ileus (0,6% vs. 1,2%), Lungenembolie (1,2% vs. 3,3%), Kachexie (0,9% vs. 3,6%) und Knochenschmerzen (1,2% vs. 2,1%) niedriger als im Placebo+Paclitaxel-Arm. Da diese Ereignisse in der Studie vorab nicht als von speziellem Interesse definiert wurden, wurden hierfür keine weiteren Analysen durchgeführt. Es kann jedoch aufgrund der geringeren naiven Raten für Ramucirumab+Paclitaxel sowie der unterschiedlichen Behandlungsdauer für die Studienarme ausgeschlossen werden, dass bezüglich dieser unerwünschten Ereignisse ein Nachteil gegenüber Placebo+Paclitaxel besteht, möglich ist sogar ein Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel. Das seltenere Auftreten von Ileus, Lungenembolie, Kachexie und Knochenschmerzen unter einer Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel lässt auf eine mögliche Verringerung der Tumorsymptomatik bzw. eine Verzögerung der Tumorprogression schließen.

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

In der Subgruppenauswertung für diesen Endpunkt zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse:

Bei der Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Therapieabbrüche zeigte sich kein größerer oder geringerer Schaden durch Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel. Bei den unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥3 und den unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigte sich ein größerer Schaden durch Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel mit dem Ausmaß **beträchtlich**, jedoch lediglich in der Kategorie der asymptomatischen Ereignisse. Für patientenrelevante symptomatische Ereignisse liegt kein Hinweis auf einen größeren / geringeren Schaden vor. Zusammenfassend wird für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse formal ein geringerer Nutzen im Sinne eines Schadens mit

dem Ausmaß beträchtlich abgeleitet, der jedoch aufgrund der fehlenden Symptomatik nicht patientenrelevant ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Ramucirumab verlängert in dieser Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms statistisch signifikant das Überleben der Patienten. Dieser patientenrelevante Vorteil für die Therapie mit Ramucirumab in der Endpunktkategorie Mortalität wird als ein Zusatznutzen mit einem beträchtlichen Ausmaß eingestuft, da sich dieser Vorteil als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt. Des Weiteren erzielt Ramucirumab bei Patienten in dieser palliativen Situation für den Endpunkt progressionsfreies Überleben einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes, der sich in einem patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung schwerwiegender Symptome widerspiegelt. In Bezug auf die objektive Ansprechrate und die Krankheitskontrollrate wird jeweils ein Zusatznutzen mit einem erheblichen Ausmaß beansprucht, der auf einem patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen beruht. Für die Dauer des Ansprechens wird ein Zusatznutzen mit einem beträchtlichen Ausmaß abgeleitet, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen handelt. Da aus Sicht der Betroffenen ein Aufhalten der Krankheit bzw. eine Verzögerung der Progression das am häufigsten genannte Therapieziel ist, und die Erfassung der Lebensqualität und der patientenberichteten Symptomatik dieser Patienten einen Zusammenhang zwischen dem Fortschreiten der Erkrankung und einer spürbaren Symptomatik bzw. Belastung zeigen, sind diese Endpunkte für den Zusatznutzen als patientenrelevant zu berücksichtigen.

Den für die wichtigen Effektivitäts-Endpunkte gezeigten, statistisch signifikanten Vorteilen erheblichen und beträchtlichen Ausmaßes steht eine gesteigerte Belastung durch die Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber. Es kommt im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel in den Kategorien unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse jeweils zu einem größeren Schaden mit einem beträchtlichen Ausmaß. In der Kategorie unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 trat im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm zusätzlich zu den Laborparametern Neutropenie und

Leukopenie das Ereignis Hypertonie vermehrt auf. Jedoch führten diese Ereignisse nicht zu gesteigerten Studienabbrüchen oder Dosisreduktionen. Generell kam es bei den Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥3 zu einem vermehrten Auftreten von Hypertonie bei Patienten mit einer hypertensiven Vorgeschichte, von Neutropenie bei älteren Patienten und von Neutropenie und Leukopenie bei asiatischen Patienten. Hypertonie zählt zu den Ereignissen, die bekanntermaßen unter Therapien auftreten, die in den VEGF / VEGFR-Signalweg eingreifen und wurde auch in den abgeschlossenen Phase-I- und Phase-II-Studien zu Ramucirumab beobachtet. Aus diesem Grund wurde das unerwünschte Ereignis Hypertonie zusätzlich unter den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse betrachtet. Hypertonie wurde in den meisten Fällen durch den Einsatz von antihypertensiven Standardmedikamenten adäquat behandelt. In der Gesamtschau ist die klinische Relevanz einer üblicherweise einfach und gut behandelbaren Hypertonie mit maximal CTCAE-Grad 3 bei Patienten mit einer schlechten Prognose nicht bekannt und nur schwer einzuschätzen.

Das vermehrte Auftreten von Leukopenie und Neutropenie war nicht mit dem Auftreten von klinisch relevanten Infektionen assoziiert und die Neutropenie führte auch zu keinem erhöhten Auftreten von neutropenem Fieber, dessen Auftreten in beiden Behandlungsarmen niedrig und vergleichbar war. Die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 wurden post-hoc untersucht und in die Kategorien asymptomatisch und symptomatisch eingeteilt. Hier zeigte sich, dass der Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 nur durch die asymptomatischen Laborparameter getrieben ist. Somit kann der Nachteil für Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 auf nicht patientenrelevante Laborparameter zurückgeführt werden.

Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse waren neben der Hypertonie die Ereignisse Blutungen / Hämorrhagien und Proteinurie signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Ramucirumab ist eine antiangiogene Substanz und weist als solche möglicherweise das Potential auf, das Risiko für Blutungen zu erhöhen. Begünstigende Faktoren für das erhöhte Blutungsrisiko bzw. das häufige Auftreten von Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 in der RAINBOW Studie könnten gegebenenfalls die antiangiogenen Mechanismen von sowohl Paclitaxel als auch Ramucirumab, die Schleimhaut der Nase, die relativ exponiert und reich an Kapillaren ist, und nicht zuletzt die durch beide Substanzen verursachte Thrombozytopenie sein. Im Gegensatz zu dem vermehrten Auftreten von Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 kam es jedoch nur zu einem geringen Auftreten von schweren Blutungen; das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom CTCAE-Grad ≥3 war in beiden Behandlungsarmen niedrig (4,3% vs. 2,4%).

Die klinische Relevanz einer Proteinurie bei Patienten mit einer schlechten Prognose ist nicht bekannt bzw. fraglich; dieses Ereignis steht auch in keinem Zusammenhang mit Hypertonie oder der Dauer der Ramucirumab-Exposition. Proteinurie zählt neben Blutungen auch zu den unerwünschten Ereignissen, deren vermehrtes Auftreten unter einer antiangiogenen Therapie bekannt sind.

Zusammengefasst hatten die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 Leukopenie und Neutropenie keine klinische Relevanz für die Patienten, weder im Sinne von Studienabbrüchen oder Dosisreduktionen noch im Hinblick auf das Auftreten vermehrter infektiöser Ereignisse. Die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse Hypertonie und Proteinurie waren im Sinne eines Klasseneffektes antiangiogener Substanzen erwartet. Die Hypertonie war gut beherrschbar und das Auftreten von höhergradigen Blutungen / Hämorrhagien und Proteinurie in der RAINBOW Studie niedrig. Zu den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse wurden in die entsprechenden Abschnitte der Fachinformation zu Ramucirumab Warnhinweise bzw. Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung aufgenommen.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die hier im Rahmen einer gesteigerten Belastung unter einer Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel beobachteten Nebenwirkungen insgesamt unerwünschte Ereignisse von einem niedrigen Grad und von einer geringen bzw. nicht bekannten klinischen Relevanz waren. Sie waren zu einem großen Teil erwartet und sind meistens gut behandelbar gewesen. Es kam auch kaum bzw. nicht zu gesteigerten Therapieabbrüchen.

Der Aspekt einer erhöhten Belastung unter einer Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel muss jedoch auch im Zusammenhang mit der in der RAINBOW Studie erhobenen Lebensqualität beurteilt werden. Hier zeigte sich in keiner der betrachteten Kategorien eine Verschlechterung unter Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel. In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) wird sogar ein Zusatznutzen mit einem geringen Ausmaß abgeleitet, der auf einem patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und somit einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens beruht.

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

Zusatznutzen für Ramucirumab+Paclitaxel nach Endpunkten	**Schaden für Ramucirumab+Paclitaxel nach Endpunkten**
Mortalität: Endpunkt: Gesamtüberleben Ausmaß des ZN: **beträchtlicher** Zusatznutzen	
Morbidität: schwerwiegende bzw. schwere Symptome: Endpunkt: progressionsfreies Überleben Ausmaß des ZN: **beträchtlicher** Zusatznutzen Endpunkt: objektive Ansprechrate Ausmaß des ZN: **erheblicher** Zusatznutzen Endpunkt: Krankheitskontrollrate Ausmaß des ZN: **erheblicher** Zusatznutzen Endpunkt: Dauer des Ansprechens Ausmaß des ZN: **beträchtlicher** Zusatznutzen	**Morbidität: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:** Endpunkt: unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 Ausmaß des ZN bei asymptomatischen Ereignissen: größerer Schaden (**beträchtlich**) Ausmaß des ZN bei symptomatischen Ereignissen: kein größerer / geringerer Schaden
	Morbidität: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Blutungen / Hämorrhagien, Hypertonie, Proteinurie) Ausmaß des ZN: größerer Schaden (**beträchtlich**)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) Ausmaß des ZN: **geringer** Zusatznutzen	

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30, ZN: Zusatznutzen

In der Gesamtschau des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens (Tabelle 4-1) ergibt sich ein positiver Zusatznutzen für Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel, dessen Ausmaß als **beträchtlich** eingestuft wird. Diese Einstufung beruht darauf, dass es unter einer Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel in einer palliativen Behandlungssituation bei Patienten mit einem Tumorprogress nach / unter einer Vortherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Überlebens mit einem beträchtlichen Ausmaß ohne gleichzeitige Beeinträchtigung der Lebensqualität kommt. Weiterhin ist die klinische Relevanz der Nebenwirkungen, die zu einer Beurteilung eines größeren Schadens führen, bei Patienten in einer palliativen Situation mit einer schlechten Prognose nicht bekannt und nur schwer einzuschätzen.

Für erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie existiert derzeit keine zugelassene Therapiemöglichkeit, weder eine zielgerichtete Therapie noch ein Chemotherapeutikum. Ramucirumab+Paclitaxel stellt eine wirksame und sichere Therapieoption und neben einer Ramucirumab-Monotherapie die einzige Alternative zu einer Therapie mit „Best Supportive Care“ (BSC) dar.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Der Anteil der weißen Patienten in der RAINBOW Studie lag bei 61,2% und wird damit als ausreichend für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext betrachtet.

In Hinblick auf die Epidemiologie haben Männer im Vergleich zu Frauen eine erhöhte Inzidenz für Magenkrebs. Die Angaben hierzu bewegen sich zwischen einer um den Faktor 1,5 erhöhten und einer ca. doppelt so hohen Inzidenzrate. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind ebenfalls in der Studienpopulation von RAINBOW abgebildet (Männer 71%, Frauen 29%).

Ein Magenkarzinom entsteht vor allem bei Menschen, die älter als 55 Jahre sind; das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose liegt mit 71 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch. In einer retrospektiven Datenerhebung und –analyse der Abrechnungsdaten der deutschen Betriebskrankenkasse (BKK) lag das mittlere Alter der mit einer Chemotherapie (Erstlinie) behandelten Patienten bei 68 Jahren. Mit einer Altersspanne von 24 bis 84 Jahren und einem mittleren Alter von 61 Jahren sind die in RAINBOW eingeschlossenen Patienten altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar (mehr als ein Drittel der Patienten sind hier älter als 65 Jahre). Die Tatsache, dass in der RAINBOW Studie die Patienten im Schnitt noch etwas jünger sind, erklärt sich dadurch, dass im Normalfall auch im Versorgungsalltag nur solche Patienten die Voraussetzungen für eine Zweitlinien-Therapie erfüllen, die in der Regel vergleichsweise gesundheitlich fitter und stabiler und häufig jünger sind als die Patienten, die keiner weiteren Therapie zugeführt werden. Auch die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, dass eine Zweitlinien-Therapie nur Patienten in gutem Allgemeinzustand angeboten werden soll.

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

Die Studienpopulation der RAINBOW Studie schloss Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 ein, wobei es sich um vorhandelte Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung handelte, die zu einem großen Teil viele prognostisch ungünstige Faktoren aufwiesen: Bei 66,8% bzw. 76,1% der Patienten wurde eine Progression der Erkrankung noch während bzw. innerhalb von sechs Monaten nach dem Beginn der Erstlinien-Therapie beobachtet. Bei 55,9% der Patienten handelte es sich um einen schlecht differenzierten Tumor. Bei nahezu allen Patienten konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden (97,4%) und bei ca. einem Drittel der Patienten fanden sich mindestens drei von Metastasen betroffene Gewebe / Organe. Die Betrachtung der Zeit bis zur Krankheitsprogression und das Ausmaß einer Metastasierung können jeweils als prognostische Faktoren herangezogen werden und zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population um Patienten mit schlechter Prognose handelte. Zudem wird die hohe Morbidität der Patienten der RAINBOW Studie durch die Darstellung der unerwünschten Ereignisse deutlich. Das mediane Überleben der Patienten unter Placebo+Paclitaxel-Behandlung betrug 7,4 Monate und war damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Überlebenszeiten unter einer Chemotherapie in der Zweitlinie in mehreren Phase-II-Studien. Auch aufgrund der geringen Zeitspanne des Überlebens ist davon auszugehen, dass die Morbidität der Patienten trotz des noch erhaltenen Gesundheitsstatus von ECOG-PS 0-1 sehr ausgeprägt war.

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ ist in der tumorgerichteten palliativen Therapie eine systemische platin- und fluoropyrimidinhaltige Kombinationstherapie indiziert (Erstlinie). Bei fast allen Patienten, die wegen eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms mit einer palliativen Chemotherapie behandelt werden, tritt im Verlauf der Behandlung eine Tumorprogression auf. In diesem Fall sollte nach den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Chemotherapie in der Zweitlinie angeboten werden, die sich nach der jeweiligen Vortherapie richten soll. Die Leitlinien der europäischen Krebsgesellschaft (European Society for Medical Oncology [ESMO] - European Society of Surgical Oncology [ESSO] - European Society for Radiotherapy & Oncology [ESTRO]) nennen Irinotecan, Docetaxel oder Paclitaxel als mögliche Zweitlinien-Therapien für Patienten mit einem adäquaten Performance Status. In der RAINBOW Studie wurden Patienten in der Zweitlinie mit Ramucirumab+Paclitaxel behandelt, die nach der empfohlenen platin- und fluoropyrimidinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie eine Krankheitsprogression erfahren hatten.

Die Studienpopulation der RAINBOW weist in den Punkten Alter, ethnische Zugehörigkeit und ECOG-PS geringfügige Abweichung zur deutschen Zielpopulation auf. Es liegen jedoch keine fazitrelevanten Interaktionen für die analysierten Endpunkte vor. Obwohl in der

RAINBOW Studie nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 eingeschlossenen waren, handelte es sich doch um Patienten mit schlechter Prognose und ausgeprägter Morbidität. Bisher liegen für Ramucirumab keine Daten für Patienten mit einem ECOG-PS >1 vor.

Die in der RAINBOW Studie untersuchten Patienten repräsentieren somit eine typische klinische Studienpopulation in der Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, deren Erkrankung trotz einer wie in der deutschen S3-Leitlinie empfohlenen Erstlinien-Chemotherapie weiter voranschreitet.

Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten sind ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar:

Die Mortalität ist eine patientenrelevante Zielgröße die laut Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Besonders in der Onkologie ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Endpunkte und wurde in der RAINBOW Zulassungsstudie als primärer Endpunkt erhoben. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse sind damit für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

Im Zuge dieses Dossiers wurde, zusätzlich zur bildgebenden Erhebung der Progression, die symptomatische Progression als Sensitivitätsanalyse für die Bewertung des Endpunktes herangezogen. In der vorliegenden Situation stellt die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität ein Therapieziel der palliativen Behandlung dar.

Das progressionsfreie Überleben trägt über eine Reduktion der Symptome und eine Verlängerung der Symptomkontrolle direkt zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei. Es wird daher empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren, auch um den Patienten nicht wirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. In der Praxis wird außerdem wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Die Kombination aus progressionsfreiem Überleben und den in dieser Studie ebenfalls erhobenen

Symptomen / Nebenwirkungen sowie der Lebensqualität ergibt ein komplettes klinisches Bild, so dass die Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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

In der S3-Leitlinie wird empfohlen, in der Praxis wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs zu erfragen, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Unter anderem ist dort auch der EORTC QLQ-C30 als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten aufgeführt. Die Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30: Symptomskalen, EQ-5D) sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

Nebenwirkungen sind insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Eine Erfassung von therapiebedingten Nebenwirkungen findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung üblicherweise regelhaft statt. Die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Fazit:

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sämtlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Population der RAINBOW Studie ist vergleichbar mit den deutschen Patienten in der Zielpopulation und es zeigten sich in den Studienergebnissen bezüglich der Unterschiede in den Populationen keine fazitrelevanten Subgruppeneffekte. Es ist daher von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel auch in der deutschen Zielpopulation auszugehen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Die Wachstumsfaktoren VEGF A-D sind die wesentlichen Signalvermittler, die über eine Bindung an VEGFR die Neubildung von Gefäßen stimulieren (Neoangiogenese), wobei VEGF-A das wichtigste Molekül für die Stimulation der Neoangiogenese darstellt. Um eine Blutversorgung durch die Neubildung von Blutgefäßen zu erreichen, produzieren Tumorzellen VEGF-A und sezernieren es in die Umgebung. Durch die nicht-aktivierende Bindung von Ramucirumab an den VEGFR-2 wird die Bindung von VEGF-A und anderer VEGF-Moleküle an den VEGFR-2 sowie dessen ligandenabhängige Aktivierung blockiert, wodurch unter anderem die Neoangiogenese verhindert wird. Durch diese antiangiogene Wirkung von Ramucirumab wird das Tumorwachstum verlangsamt oder gestoppt [1-3].

Das Magenkarzinom und das Karzinom des gastroösophagealen Übergangs sind in frühen Stadien, wenn eine vollständige chirurgische Entfernung möglich ist, heilbar [4]. Im Weiteren wird generell jeweils der Begriff Magenkarzinom für beide Lokalisationen verwendet, außer es wird speziell auf eine einzelne Lokalisation hingewiesen. Trotz einer Resektion mit initial kurativer Intention erleiden bis zu 70% der Patienten ein dann häufig inkurables Rezidiv [5].

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

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

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

Ramucirumab (Cyramza®) ist indiziert als Kombinationstherapie mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie [15]. Ramucirumab ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen (Anerkennung des „Orphan Drug Status“ in der EU am 4. Juli 2012 (EU/3/12/1004), [16-17]). Laut § 35a Absatz 1 Satz 10 des SGB V gilt für solche Arzneimittel der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt [18]. Es ist jedoch vorgesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten und Patientengruppen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen zu bestimmen. Grundlage hierfür ist die Zulassung und die Studien, die diese Zulassung begründen [19].

Die zulassungsbegründende RAINBOW Studie für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ist eine placebokontrollierte Studie [20]. Wie im Studientitel „A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma, Refractory to or Progressive After First-Line Therapy With Platinum and

Fluoropyrimidine“ bereits ausgewiesen, untersucht die Studie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Paclitaxel.

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 11. Dezember 2013 bezog sich auf die Monotherapie mit Ramucirumab (siehe Modul 3B und 4B) [21]. Im Laufe des Zulassungsprozesses zu Ramucirumab als Monotherapie wurde von den Behörden jedoch auch die zum Zeitpunkt der Einreichung von Ramucirumab zur Zulassung bei der EMA (auf Basis der REGARD Studie) noch laufende RAINBOW Studie zur Ramucirumab-Kombinationstherapie angefordert. Da bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt wird, wird das Ausmaß des Zusatznutzens der Ramucirumab-Kombinationstherapie gegenüber Placebo+Paclitaxel festgelegt [21].

Fragestellung:

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ramucirumab als Kombinationstherapie mit Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie gegenüber Placebo+Paclitaxel [15].

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

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Für Ramucirumab als Orphan Drug gilt nach der Modifizierung des Verfahrens der Nutzenbewertung solcher Arzneimittel darüber hinaus folgende Basis für den Einschluss von Studien für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens (G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012):

- Es erfolgt keine eigenständige Festlegung einer ZVT durch den G-BA als Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich belegten Zusatznutzens.
- Das Ausmaß des Zusatznutzens wird ausschließlich auf der Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nutzendossiers sowie auf der Grundlage der Zulassungsunterlagen und der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

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

Population

Es werden die Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel in Frage kommen: erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie [15].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab und Paclitaxel. Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung für Ramucirumab beträgt 8 mg/kg KG und sieht eine 2-wöchentliche intravenöse Gabe vor. Die Dosierung von Paclitaxel beträgt entsprechend der RAINBOW Studie 80 mg/m^2 Köperoberfläche einmal wöchentlich über drei Wochen, gefolgt von einer Woche ohne Behandlung [15]. Ein Zyklus umfasst vier Wochen.

Vergleichstherapie

Gemäß Beschluss des G-BA vom 15. März 2012 wird für die Nutzenbewertungen von Orphan Drugs keine ZVT festgelegt. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf der Basis der Zulassung und den die Zulassung begründenden Studien. Im Fall von Ramucirumab als Kombinationstherapie wird die RAINBOW Studie herangezogen, in welcher Ramucirumab gegen Placebo jeweils in Kombination mit Paclitaxel verglichen wurde. Zur Identifizierung weiterer unterstützender Evidenz wurde im Rahmen der Recherche nach RCT mit Ramucirumab im Anwendungsgebiet gesucht. Dabei wurde hinsichtlich des Komparators kein Ausschlusskriterium verwendet.

Gemäß der Verfahrensordnung muss für die Erstellung eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug keine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden [22]. Um jedoch eventuell weitere Evidenz, unterstützend zu den Ergebnissen der Zulassungsstudie für das zu bewertende Arzneimittel Ramucirumab in Kombination mit

Paclitaxel heranziehen zu können, wird sowohl eine bibliografische Recherche als auch eine Suche in Studienregistern durchgeführt.

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA [18-19] sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (Nebenwirkungen) zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien sollte in den zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

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

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Da die Zulassungsstudie von Ramucirumab eine RCT ist, werden zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe von der Evaluierung ausgeschlossen.

Studiendauer

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

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

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patienten-population	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	1	Patienten ohne Vorbehandlung Kinder und Jugendliche Andere Karzinome	1
Intervention	Ramucirumab 8 mg/kg KG intravenös einmal alle zwei Wochen in Kombination mit Paclitaxel	2	Andere Intervention, andere Kombinationen, Monotherapie oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichs-therapie	Jegliche Intervention	3	-	3
Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes werden berichtet	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht randomisierte Studien, Case Reports	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	Review-Artikel, Conference Abstracts. Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt.	7
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; KG: Körpergewicht, RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

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

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips

– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

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

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

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

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

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

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber

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

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß 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 relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

[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.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheits-spezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, geografische Region, ethnische Zugehörigkeit, Gewichtsverlust während der letzten drei Monate, ECOG-PS, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung, Lokalisation des Primärtumors, histologischer Subtyp, Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe und Lokalisation der Metastasen.

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

Für dichotome Endpunkte, wie z. B. die Ansprechrate, werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das OR, das

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

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

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Tumorbewertung
- Symptomatik (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; EQ-5D)
- Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands (gemessen mittels des ECOG-PS)
- Unerwünschte Ereignisse

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

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und war der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie für das in diesem Dossier beschriebene Anwendungsgebiet [20]. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Magenkarzinom ohne Perspektive auf Heilung. Das Gesamtüberleben wird in RCT als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum einer klinischen Studie dar. Die eindeutige Definition und Dokumentation, sowie die implizierte Risiko / Nutzen-Abwägung dieses Parameters führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird [23-25]. Bei Magenkrebs beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate je nach Quelle über alle Tumorstadien hinweg ca. 24% mit einer medianen Überlebenszeit der Patienten von etwa 24 Monaten [4,26]. Die Prognose für Patienten im fortgeschrittenen Stadium ist mit einem medianen Überleben von ca. einem Jahr vergleichsweise schlechter als bei zahlreichen anderen Krebsarten. Aufgrund dieser schlechten Gesamtprognose und des relativ kurzen Überlebens eines Patienten nach der Diagnose, ist das Heranziehen der Gesamtüberlebensrate im

Indikationsgebiet ein äußerst verlässlicher Parameter, um die Wirksamkeit von Ramucirumab zu demonstrieren.

Um der komplexen Situation gerecht zu werden, in der sich ein Patient befindet, werden in klinischen Studien der Onkologie neben dem Endpunkt Mortalität insbesondere auch solche zur Morbidität berücksichtigt. Das Erfassen dieser Endpunkte ermöglicht die Darstellung und Quantifizierung der durch die Erkrankung bedingten Beschwerden und Komplikationen [23,27].

Für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens ist das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Lebensqualität maßgeblich [19]. Entsprechend werden im Folgenden zusätzlich zu dem Endpunkt Gesamtüberleben patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die sich auf eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine Verringerung von Nebenwirkungen beziehen.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wird als Zeitspanne zwischen Beginn der Randomisierung in einer klinischen Studie und dem objektiven Fortschreiten der Erkrankung oder dem Eintreten des Todes eines Patienten definiert [23,28]. Das progressionsfreie Überleben ist ein wichtiger und überzeugender klinischer Endpunkt in konfirmatorischen Studien, da die Verzögerung und / oder Verschlechterung der Symptomatik für den Patienten von unmittelbarer Bedeutung ist [29]. Die Zulassungsbehörden Food and Drug Administration (FDA) in den USA und die EMA erachten das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Nachweis eines Nutzens und haben bereits mehrere Arzneimittel unter anderem auf Basis einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zugelassen [23,25,30-31]. Trotz der Diskussion über die Anerkennung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung in Deutschland wird es vom IQWiG bisher ausschließlich als Surrogatendpunkt angesehen [24]. Dem steht die Tatsache entgegen, dass die Wahrnehmung des Tumoransprechens bzw. das Ausbleiben der Krankheitsprogression unmittelbare körperliche und psychische Auswirkungen auf den Patienten haben, auch wenn keine Lebensverlängerung mehr erreicht werden kann [27]. Die Stabilisierung oder Reduktion von Symptomen und / oder das Hinauszögern von Folgebehandlungen mit möglichen weiteren Nebenwirkungen verdeutlichen den unmittelbaren Nutzen, den eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für den Patienten haben kann [27,32]. Zudem zeigte sich bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen ein positiver Effekt einer verzögerten Krebsprogression auf die Lebensqualität der Patienten [33-34], einem Parameter, der als absolut patientenrelevant angesehen wird.

Um Therapieziele und relevante Aspekte im Rahmen einer palliativen Therapie aus Patientensicht zu untersuchen, führte die Lilly Deutschland GmbH eine Patientenpräferenzstudie durch. Die Studie schloss bundesweit 55 Patienten mit der Diagnose „metastasiertes Magenkarzinom / Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Stadium IV“ ein, die bereits eine Chemotherapie erhalten oder erhalten hatten. Die Befragung

der Patienten wurde durch ausgebildete, professionelle Interviewer eines Auftragsforschungsinstituts unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Aus den Antworten der Patienten geht hervor, dass das Aufhalten der Krankheit bzw. eine Verzögerung der Progression aus persönlicher Sicht das am häufigsten genannte Therapieziel war. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung des progressionsfreien Überlebens für den Patienten und belegt die Patientenrelevanz dieses Endpunktes [35-36].

Neben dem Gesamtüberleben wird im vorliegenden Dossier daher das progressionsfreie Überleben als weiterer patientenrelevanter Endpunkt dargestellt. Die Kriterien die laut EMA für die Ermittlung der Krankheitsprogression herangezogen werden, sollten etablierten objektiven Bewertungsmethoden in der Onkologie entsprechen [28]. Die Bestimmung des progressionsfreien Überlebens basiert hier auf objektiven bildgebenden Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST). Um die Interpretierbarkeit der klinischen Relevanz zu verbessern, wird die symptomatische Progression als Sensitivitätsanalyse zusätzlich zur bildgebenden Erhebung für die Bewertung des Endpunktes herangezogen. Die Darstellung des progressionsfreien Überlebens anhand der symptomatischen Progression fällt in den Bereich „Symptomatik der Erkrankung“ und wird vom IQWiG in der Onkologie als patientenrelevant erachtet [24]. Folglich ist mit dieser Darstellung der Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens gegeben. Weiterhin wird eine Analyse der Zeitspannen bis zur symptomatischen Verschlechterung und dem Tod präsentiert, welche die Darstellung des progressionsfreien Überlebens zusätzlich unterstützt.

Tumorbewertung

Die objektive Ansprechrate entspricht dem Anteil an Patienten, die teilweise oder komplett auf die Behandlung ansprechen. Zur Erhebung des Ansprechens wird die Verringerung der Tumorlast gemessen und stellt somit einen Parameter dar, der die direkte Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels bestimmt [25]. Die Erhebung der objektiven Ansprechrate durch eine objektive Bewertung nach RECIST Version 1.0 entspricht einem weit verbreiteten Standard in der Onkologie [31]. Die RECIST Kriterien wurden vom National Cancer Institute definiert und umfassen Ansprechen, Stabilität der Erkrankung und Progression. Die objektive Ansprechrate dient in vielen Studien als primärer Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit und als Basis für die Erteilung der Zulassung durch die FDA [25,30]. Wie auch das progressionsfreie Überleben gilt die objektive Ansprechrate laut IQWiG als nicht direkt durch den Patienten erfahrbar und somit als Surrogatendpunkt [24]. Dennoch ist davon auszugehen, dass eine Verbesserung der objektiven Ansprechrate durch die Verkleinerung des Tumors auch die Symptomatik verringern kann [37-38]. Zudem gibt es in einigen onkologischen Indikationen Hinweise darauf, dass sich ein gutes Ansprechen positiv auf die Überlebenszeit auswirkt. Dies konnte jedoch für Magenkarzinom-Patienten bisher nicht gezeigt werden [39-40].

Zusätzlich zur objektiven Ansprechrate wird auch die Krankheitskontrollrate dargestellt. Die Krankheitskontrollrate entspricht dem Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung an der Gesamtpopulation. Hier werden also im Unterschied zur objektiven Ansprechrate zusätzlich Patienten berücksichtigt, die keine

signifikanten Veränderungen im Wachstum des Tumors aufweisen. Dieser Endpunkt wird als besonders relevant bei schnell fortschreitenden Krebserkrankungen mit schlechter Prognose angesehen und scheint bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom im Gegensatz zur objektiven Ansprechrate ein geeigneter Faktor für die Prognose des Gesamtüberlebens zu sein [41].

Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation, in der keine Heilung zu erwarten ist, sondern in der eine Verlängerung des Überlebens, die Linderung der Symptome und der Erhalt bzw. die Steigerung der Lebensqualität des Patienten Ziele der Therapie sind. Dies konnte vor allem in der von der Lilly Deutschland GmbH beauftragten Patientenpräferenzstudie eindrucksvoll bestätigt werden [35-36]. In diesem Stadium ist eine Stabilisierung der Erkrankung von großer Bedeutung und für den Patienten direkt relevant. Die Nachricht, dass die Krankheit nicht fortschreitet, wirkt sich positiv auf die Psyche der Patienten und somit auf deren Allgemeinzustand aus.

Daher werden die objektive Ansprechrate und die Krankheitskontrollrate als klinische und patientenrelevante Endpunkte bei Magenkarzinom für die Nutzenbewertung von Ramucirumab herangezogen.

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

Eine Erfassung der Symptomatik der Erkrankung der Patienten ist eine notwendige und wichtige Komponente im Rahmen interventioneller klinischer Studien. Für die valide Erfassung der Symptomatik kann die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung z. B. anhand standardisierter Fragebögen verwendet werden. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde von der EORTC zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten erstellt [42]. Anhand der 15 Symptomskalen, die jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100 haben, wird der Schweregrad der Symptomatik eingestuft. Ein höherer Wert deutet in den Symptomskalen auf eine höhere, stärker ausgeprägte oder belastende Symptomatik hin. Die Erfassung dieses Endpunktes erfolgt subjektiv, unbeeinflusst durch außen und durch Selbstzuordnung. Der Fragebogen ist in der Onkologie etabliert [42-45]. Er wurde bereits für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit einem Magenkarzinom herangezogen und hat eine hohe Validität und Verlässlichkeit [46-47]. Nebenwirkungen einer Therapie sowie Beschwerden durch die Erkrankung werden von den Patienten als unmittelbare Einschränkung der Lebensqualität erlebt [35-36]. Dabei ist in der Patientenpräferenzstudie auch deutlich geworden, dass die Patienten kaum in der Lage sind, zwischen therapiebedingten Nebenwirkungen und krankheitsbedingter Symptomatik zu differenzieren. Unabhängig dessen verdeutlichen die Ergebnisse der Befragung die Relevanz der Symptomatik für den Patienten.

Für die einzelnen Skalen dieses Fragebogens wurden minimal important differences (MID) im Sinne einer klinischen Relevanzschwelle von zehn Punkten identifiziert [48-49], anhand derer im vorliegenden Dossier die Quantifizierung des Zusatznutzens für diesen patientenrelevanten Endpunkt abgeleitet wird.

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

Neben der Symptomatik wird der EORTC QLQ-C30 auch für die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann eine Prognose über das Gesamtüberleben eines Krebspatienten liefern [50]. Nach Leitlinien-Empfehlung sollte die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs in der Praxis wiederholt erfragt werden. Hier ist unter anderem auch der EORTC QLQ-C30 als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten aufgeführt [6]. Um die gesundheitsbezogenen Messungen zu unterstützen, wurde außerdem der von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelte Fragebogen EQ-5D herangezogen. Dieser Fragebogen ist ein nicht-spezifisches, standardisiertes Instrument zur Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustandes [51]. Der Wertebereich im deskriptiven Bereich des Index reicht von 0 bis 1, wobei hier die Punkte Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen / Beschwerden und Angst / Depressionen abgefragt werden. Der Wertebereich der VAS reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert jeweils einem besseren Gesundheitszustand entspricht. Der generische EQ-5D Fragebogen ist ein verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigte gute Evidenz [51-53]. Die Verträglichkeit einer Medikation sowie der Erhalt der Fähigkeit zur Selbstversorgung sind aus Patientensicht sehr wichtige Aspekte einer Therapie. Daten aus der Patientenpräferenzstudie belegen den hohen Stellenwert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Patienten. Der Stellenwert einer guten Lebensqualität hat hierbei eine höhere Wertigkeit als ein längeres Überleben: Aus Patientensicht wird ein Überleben mit guter Lebensqualität höher gewertet als ein längeres Überleben an sich [35].

Neben dem Gesamtüberleben und den unerwünschten Wirkungen der Therapie sind die Symptomatik der Erkrankung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vom IQWiG anerkannte Endpunkte (Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“, [24]).

Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS

Der ECOG-PS beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und somit die Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Auf Basis dieses Wertes kann die Krankheitskontrolle bzw. -progression eingeschätzt werden und inwieweit die Erkrankung bzw. auch die Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinflussen. Dadurch kann die geeignete Behandlung festgelegt oder modifiziert sowie eine Prognose ermittelt werden. Der ECOG-PS wird durch den behandelnden Arzt auf einer Skala von 0 bis 5 gemessen, die wie folgt eingestuft wird [54].

- 0: normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
- 1: Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich, wie zum Beispiel leichte Hausarbeit oder Büroarbeit

- 2: gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
- 3: nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
- 4: völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
- 5: Tod

Aufgrund des direkten Bezuges zu den Grundbedürfnissen eines selbstbestimmten Lebens ist jegliche Verschlechterung des ECOG-PS von unmittelbarer Patientenrelevanz. Eine Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥2 (Patienten sind ab dieser Stufe nicht mehr arbeitsfähig) bedeutet einen ersten gravierenden Einschnitt in den Alltag des Patienten. Bei einem ECOG-PS ≥3 ist der Patient bereits Großteils oder vollständig ans Bett gebunden, was für den Patienten eine weitere massive Einschränkung in seinem alltäglichen Leben bedeutet. Da laut Literatur eine verlässliche Einordnung des Patienten durch einen Onkologen in die beiden Gruppe ECOG-PS 0-2 bzw. ECOG-PS 3-4 (Wahrscheinlichkeit von 0,92 bzw. 0,82) erfolgt [55], wird eine Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥3 als besonders patientenrelevant und valide erachtet.

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils obligat. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (GCP, ICH E6) erstellt [56]. In diesem Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan berichteten unerwünschten Ereignisse in freier Textform („verbatim“) erfasst und dokumentiert, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse umfasst jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt, wobei das unerwünschte Ereignis nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen muss [56]. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Ereignisse sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung [23]. Die Erhebung dieses Endpunktes ist konzeptionell auf ein möglichst vollständiges Erfassen des Sicherheitsprofiles ausgelegt. Somit beschreiben die Daten des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wesentlich die Lebensrealität des Patienten und dienen unter anderem zum Nachweis des Nutzens einer Therapie. Nach Meinung des IQWiG zählt die Vermeidung von Nebenwirkungen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen [57].

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht 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.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Es liegt nur eine Studie zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet (Kombinationstherapie Ramucirumab+Paclitaxel) vor, weshalb keine Meta-Analyse durchgeführt wird. Daher wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Die primäre Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben war stratifiziert nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Diese umfassten die geografische Region, die Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie und messbare Erkrankung. Für die primäre Analyse wurde, wie im Analyseplan vorgesehen, die Stratifizierung gemäß Dokumentation im interaktiven Voice-Response-System (IVRS) herangezogen.

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

- unstratifiziert
- Stratifizierung gemäß Dokumentation im elektronischen Case Report Form (eCRF)
- Stratifizierung nach potentiellen prognostischen Faktoren (ausgewählt durch eine schrittweise Cox-Regression)

Da die primäre Auswertung auf der ITT-Population basiert, wird als Sensitivitätsanalyse zusätzlich das Per-Protokoll-Set herangezogen und die Analyse sowohl stratifiziert als auch unstratifiziert wiederholt.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben werden analog zum Gesamtüberleben unstratifizierte Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zudem werden Variationen hinsichtlich der Definitionen von Progression und Zensierung untersucht (Details siehe Tabelle 4-19). Insbesondere wird dabei zur Untermauerung der Patientenrelevanz des Endpunkts eine Analyse hinsichtlich der symptomatischen Progression berichtet, bei der die Erhebung der Krankheitsprogression nicht anhand bildgebender Verfahren, sondern symptombezogen erfolgte.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden bei der Betrachtung unerwünschter Ereignisse zusätzlich zu den naiven Proportionen die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen verglichen. Als Sensitivitätsanalyse wird zudem die mean cumulative function betrachtet, mittels derer auch wiederkehrende Ereignisse über die Zeit dargestellt werden können.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

Ein p-Wert <0,2 in einem Interaktionstest liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Liegt der p-Wert unter 0,05, so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Effektmodifikation) [57]. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Liegen lediglich Hinweise auf eine Effektmodifikation vor, werden die einzelnen Subgruppenergebnisse stets in Zusammenhang mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation interpretiert. Alle im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppen werden berichtet:

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- geografische Region erste Analyse: Region 1 (Europa, Israel, USA, Australien) vs. Region 2 (Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko) vs. Region 3 (Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan)[7]
- geografische Region zweite Analyse: Region 1+2 (Europa, Israel, USA, Australien, Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko) vs. Region 3 (Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan)[7]
- ECOG-PS (0 vs. ≥1)
- Messbare Erkrankung (ja vs. nein)[7]
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. asiatisch vs. sonstige)
- Anzahl vorheriger Therapien (inkl. Erstlinie, adjuvant und neoadjuvant) (1 vs. ≥1)
- Art der Erstlinien-Therapie (zweifach vs. dreifach)

[7] Stratifizierungsparameter

- Histologischer Subtyp (diffus vs. intestinal vs. nicht beurteilt / nicht verfügbar / fehlend)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (0-2 vs. ≥3)
- Peritonealmetastasen (ja vs. nein)
- Lebermetastasen (ja vs. nein)
- Aszites (ja vs. nein)
- Tumordifferenzierung (gut vs. moderat vs. schlecht vs. unbekannt)
- vorhergehende Gastrektomie (ja vs. nein)
- Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate)[7]
- Gewichtsverlust in den vorhergehenden drei Monaten (≥10% vs. <10%)
- Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang)

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

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

Die Indikation Kombinationstherapie für erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie beschreibt bereits eine Population im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Daher ist eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere bzw. -stadium nicht sinnvoll.

Da die Studie nach geografischer Region stratifiziert randomisiert wurde, ist diese Auswertung belastbarer als eine post-hoc-Analyse nach Ländern und Zentren. Außerdem erscheint eine Analyse auf Länderebene nicht sinnvoll, da zum Teil sehr geringe Patientenzahlen in den einzelnen Ländern beobachtet wurden (siehe Tabelle 4-55). Auf eine Darstellung der Subgruppen nach Ländern und Zentren wird daher ebenfalls verzichtet. In asiatischen Studien wurden hohe Raten an Salvage-Therapien berichtet, aufgrund derer eine höhere Rate an Drittlinien-Therapien erwartet wurde. Aufgrund des potenziellen Einflusses auf das Gesamtüberleben wurden auch die Region 1 (Europa, Nordamerika, Australien) und Region 2 (Südamerika) kombiniert vs. Region 3 (Asien) verglichen.

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

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

Die oben genannten Subgruppenanalysen wurden im Studienbericht für die Endpunkte Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) und progressionsfreies Überleben (sekundärer Endpunkt) durchgeführt. Diese Vielzahl an Subgruppen wurde untersucht, um die Konsistenz der Wirksamkeit über verschiedenste Subgruppen hinweg zu zeigen, und um ggfs. Faktoren zu identifizieren, die prädiktiv für einen Behandlungseffekt von Ramucirumab sind. Aus medizinischer Sicht ist es jedoch nicht angezeigt, diese Vielzahl an Subgruppenanalysen post-hoc für alle Endpunkte zu wiederholen, da keine relevanten Unterschiede zu erwarten sind. Zudem würde dabei im Vergleich zur Fallzahl eine große Zahl an post-hoc-Subgruppenanalysen durchgeführt, was hinsichtlich des multiplen Testproblems kritisch zu sehen ist. Da die Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt, mit der Anzahl der durchgeführten Tests steigt, ist auch mit den hier durchgeführten post-hoc-Analysen mit einer Reihe von zufällig signifikanten Interaktionstests zu rechnen. Eine ausführliche Diskussion über die zu erwartende Anzahl an falsch signifikanten Testergebnissen findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2. Die Ergebnisse werden daher vorrangig inhaltlich diskutiert und die Fazitrelevanz individuell betrachtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[8]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[9], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[10] oder auch

[8] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[9] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[10] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*

„Netzwerk-Meta-Analysen“[11], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[13].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

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

[11] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[12] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[13] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da im Rahmen der Bewertung eines Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt wird, und für die Ramucirumab-Paclitaxel-Kombinationstherapie eine direkt vergleichende Studie gegen Placebo+Paclitaxel vorliegt, werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt und es wird auf die Darstellung der Methodik verzichtet [21].

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
REGARD (I4T-IE-JVBD)	ja	ja	abgeschlossen	2-wöchiger Zyklus bis zur Krankheits-progression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungs-erklärung oder bis andere Ausschluss-kriterien zutrafen	Ramucirumab + BSC Placebo + BSC
RAINBOW (I4T-IE-JVBE)	ja	ja	abgeschlossen	Ein Behandlungszyklus umfasste 28 Tage. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheits-progression, inakzeptabler Toxi-zität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen	Ramucirumab + Paclitaxel Placebo + Paclitaxel
I4T-MC-JVBT	nein	ja	abgeschlossen	Ein Behandlungs-zyklus umfasst zwei Wochen. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheits-progression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungs-erklärung oder bis andere Ausschluss-kriterien zutrafen	Ramucirumab + mFOLFOX6 Chemotherapie Placebo + mFOLFOX6 Chemotherapie
RAINFALL (I4T-MC-JVCU)	nein	ja	laufend	Ein Behandlungs-zyklus umfasst 21 Tage. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheits-progression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungs-erklärung oder bis andere Ausschluss-kriterien zutrafen	Ramucirumab + Cisplatin + Capecitabin* Placebo + Cisplatin + Capecitabin*

*Patienten, die kein Capecitabin einnehmen können, bekommen Fluorouracil

BSC : best supportive care; mFOLFOX6: modified 5-Fluorouracil / Folinsäure (Leucovorin) / Oxaliplatin (modifiziert)

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

Die Angaben in der Tabelle 4-3 haben den Stand vom 29. Dezember 2014.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
REGARD (I4T-IE-JVBD)	Ramucirumab-Monotherapie
I4T-MC-JVBT	Es handelt sich hierbei um eine Phase-II-Studie in der Erstlinien-Therapie des Magenkarzinoms, bei der Ramucirumab in der Kombination nicht zulassungskonform gegeben wird.
RAINFALL (I4T-MC-JVCU)	Es handelt sich hierbei um eine Phase-III-Studie in der Erstlinien-Therapie des Magenkarzinoms, bei der Ramucirumab in der Kombination nicht zulassungskonform gegeben wird.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

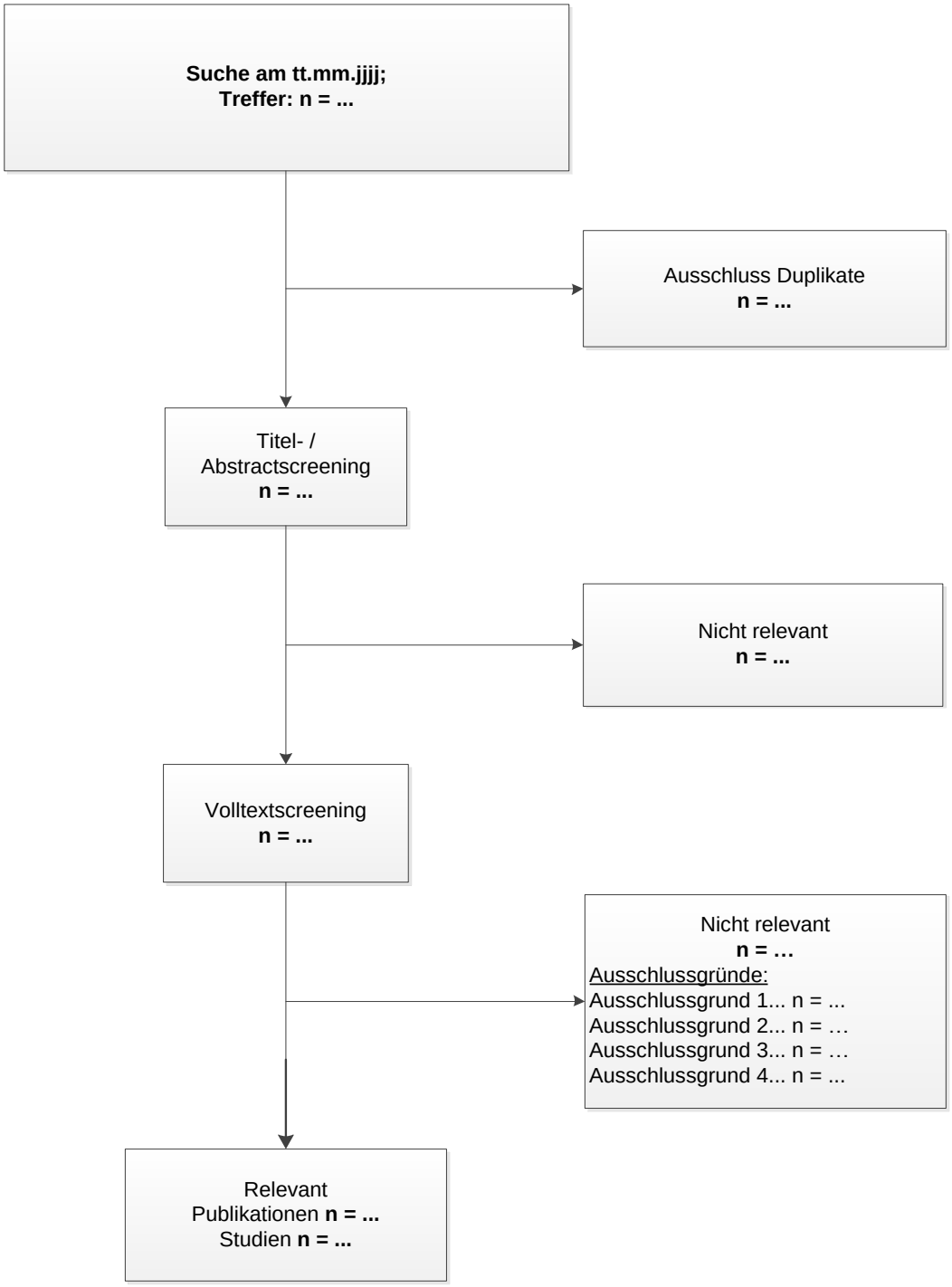

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 29.12.2014 wurde eine umfassende bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 81 Treffer

(ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

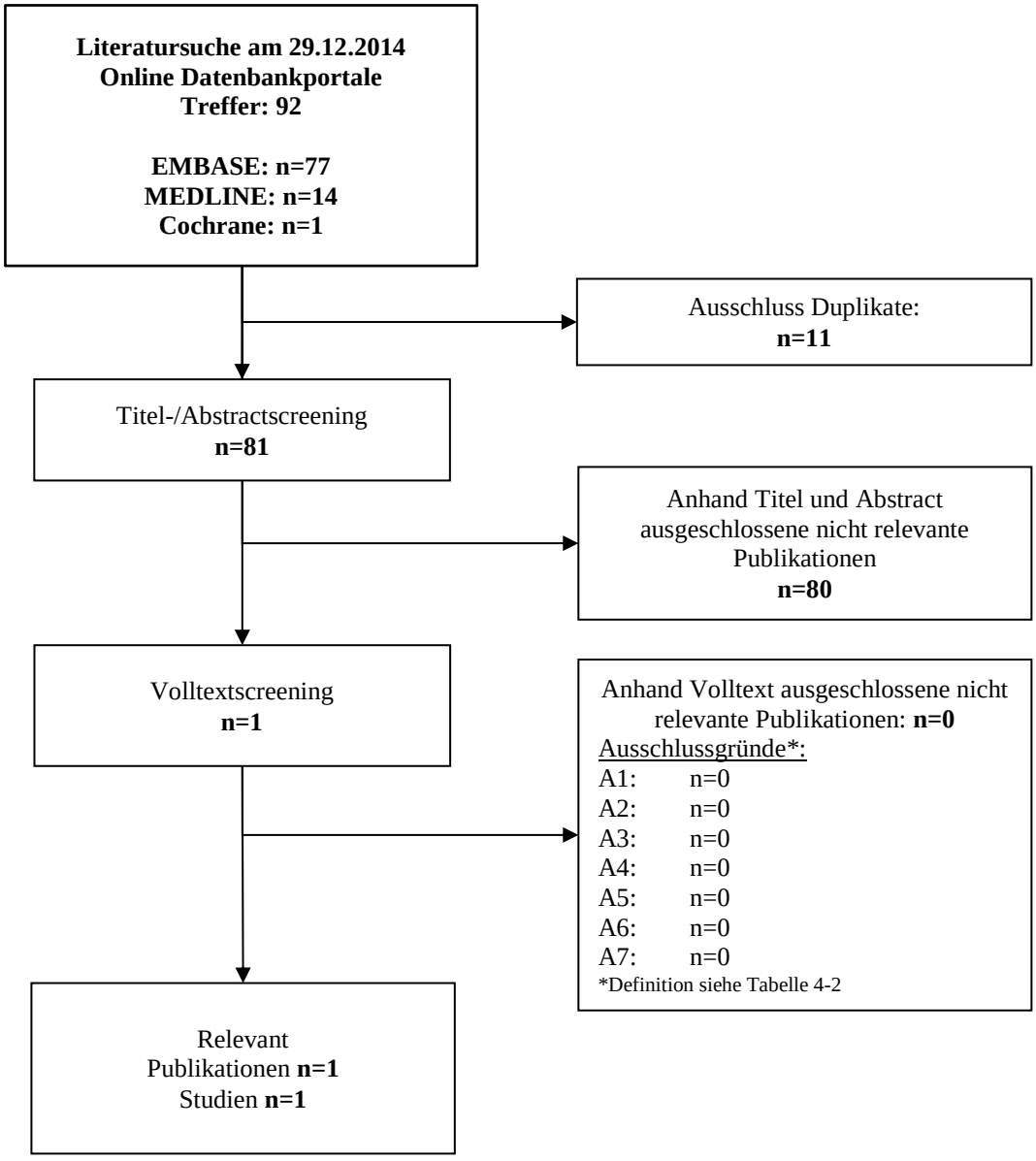

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab in Kombinationstherapie mit Paclitaxel identifizierte eine relevante Publikation, in der die Daten der RAINBOW Studie präsentiert werden. Bei der Publikation handelt es sich um Wilke et al. [58].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
RAINBOW (I4T-IE-JVBE)	clinicaltrials.gov [NCT01170663] [59] EU-CTR [EudraCT Nummer 2010-020426-18] [60] ICTRP [NCT01170663] [61] PharmNet.Bund [2010-020426-18 - 115301] [62]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; EU-CTR: EU Clinical Trials Register				

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

Die Angaben in der Tabelle 4-5 haben den Stand vom 29. Dezember 2014.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
RAINBOW (I4T-IE-JVBE)	ja	ja	nein	ja [20]	ja [59-62]	ja [58]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
RAINBOW (I4T-IE-JVBE)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, mit Tumorprogression während oder innerhalb von 4 Monaten nach einer Therapie mit Platin und Fluoropyrimidin	Ramucirumab+ Paclitaxel (n=330) Placebo+Paclitaxel (n=335)	Behandlung: Ein Behandlungszyklus umfasste 28 Tage (4 Wochen). Ramucirumab/Placebo wurde an Tag 1 und 15 verabreicht, Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis andere Ausschluss-kriterien zutrafen Nachbeobachtung: mindestens alle 8 Wochen auf Überlebensstatus und weitere Krebstherapie oder, falls der Patient aus einem anderen Grund als Progression ausschied: Progression Die Nachbeobachtung wurde so lange fortgesetzt, wie der Patient am Leben war oder bis die Studie beendet wurde.	international, multizentrisch in 170 Zentren (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Estland, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Hongkong, Ungarn, Israel, Italien, Japan, Korea, Litauen, Mexiko, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Singapur, Spanien, Taiwan, USA) 12/2010 – 07/2013	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben; Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Tumor-progression, beste Ansprechrate, objektive Ansprechrate, Lebensqualität, Sicherheit

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
RAINBOW (I4T-IE-JVBE)	Ramucirumab 8 mg/kg intravenös über etwa 60 Minuten gefolgt von Paclitaxel 80 mg/m^2 intravenös über etwa 60 Minuten	äquivalente Menge Placebo intravenös über etwa 60 Minuten gefolgt von Paclitaxel 80 mg/m^2 intravenös über etwa 60 Minuten	Ein Behandlungszyklus umfasste 28 Tage (4 Wochen). Ramucirumab/Placebo wurde an Tag 1 und 15, Paclitaxel wurde an den Tagen 1, 8 und 15 verabreicht. Nach der Ramucirumab/Placebo-Gabe war eine einstündige Beobachtungsdauer verpflichtend für die ersten beiden Zyklen vor der Paclitaxel-Gabe.

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

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**	**Placebo+Paclitaxel N=335**
Alter in Jahren		
Median (Spannweite)	61,0 (25-83)	61,0 (24-84)
Geschlecht		
Frauen / Männer, n (%)	101 (30,6) / 229 (69,4)	92 (27,5) / 243 (72,5)
Geografische Region[a], n (%)		
Region 1[d]	198 (60,0)	200 (59,7)
Region 2[d]	23 (7,0)	21 (6,3)
Region 3[d]	109 (33,0)	114 (34,0)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
weiß	208 (63,0)	199 (59,4)
asiatisch	110 (33,3)	121 (36,1)
schwarz	6 (1,8)	6 (1,8)
andere	6 (1,8)	9 (2,7)
Gewichtsverlust[c], n (%)		
≥10%	53 (16,1)	47 (14,0)
<10%	277 (83,9)	286 (85,4)
ECOG-PS, n (%)		
0	117 (35,5)	144 (43,0)
1	213 (64,5)	191 (57,0)
Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie[a], n (%)		
<6 Monate	250 (75,8)	256 (76,4)
≥6 Monate	80 (24,2)	79 (23,6)
Messbare Erkrankung[a,b], n (%)		
ja	267 (80,9)	273 (81,5)
nein	63 (19,1)	62 (18,5)
Lokalisation des Primärtumors, n (%)		
Magen	264 (80,0)	264 (78,8)
gastroösophagealer Übergang	66 (20,0)	71 (21,2)
Histologischer Subtyp, n (%)		
intestinal	145 (43,9)	135 (40,3)
diffus	115 (34,8)	133 (39,7)
gemischt	21 (6,4)	14 (4,2)
unbestimmt, fehlend	49 (14,8)	53 (15,8)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, n (%)		
0-2	209 (63,3)	232 (70,3)
3	121 (36,7)	103 (30,7)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**	**Placebo+Paclitaxel N=335**
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Lymphknoten	215 (65,2)	205 (61,2)
Peritoneum	163 (49,4)	152 (45,4)
Leber	150 (45,5)	138 (41,2)
Lunge	77 (23,3)	70 (20,9)

a: Stratifizierungsparameter
b: mit RECIST Version 1.1
c: während der letzten drei Monate
d: Region 1: Europa, Israel, USA, Australien
Region 2: Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko
Region 3: Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, n: Anzahl Patienten mit …; N: Gesamtzahl der Patienten ; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

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

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

Studienbeschreibung

Ramucirumab ist als Kombinationstherapie mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie [15]. Ramucirumab ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen. Laut § 35a Absatz 1 Satz 10 des SGB V gilt für solche Arzneimittel der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Es ist jedoch vorgesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten und Patientengruppen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen zu bestimmen. Grundlage hierbei ist die Zulassung und die Studien, die diese Zulassung begründen.

Die zulassungsbegründende RAINBOW Studie ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die progredient während oder nach einer Erstlinien-Therapie mit Platin und Fluoropyrimidin waren. Die Behandlung erfolgte in vierwöchentlichen Zyklen. Ramucirumab bzw. Placebo wurden alle zwei Wochen an Tag 1 und 15 intravenös über etwa

60 Minuten verabreicht. Zusätzlich zu Ramucirumab oder dem passenden Placebo erhielten die Patienten Paclitaxel an Tag 1, 8 und 15 des 28-tägigen Zyklus.

Es wurden 330 Patienten in den Ramucirumab-Arm und 335 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate), messbarer Erkrankung (ja vs. nein) und geografischer Region (Europa, Israel, USA und Australien vs. Argentinien, Brasilien, Chile und Mexiko vs. Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan). Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich ihrer Ausgangswerte vergleichbar. Das mediane Alter lag in beiden Gruppen bei 61 Jahren und der Anteil an Frauen für Ramucirumab+Paclitaxel / Placebo+Paclitaxel bei 31% / 28%. Im Ramucirumab-Arm hatten 36% der Patienten einen ECOG-PS von 0, wohingegen dieser Anteil in der Placebo-Gruppe mit 43% etwas höher lag. Im Ramucirumab-Arm bzw. Placebo-Arm waren 63% bzw. 59% Weiße und 33% bzw. 36% Asiaten. 60% der Studienteilnehmer stammten aus Europa, Israel, USA oder Australien.

Bei etwa 80% der Patienten lag der Primärtumor im Magen und bei etwa drei Viertel trat die Progression innerhalb von sechs Monaten nach der Erstlinien-Therapie auf. Über 80% der Patienten hatten eine messbare Erkrankung. 37% bzw. 31% der Patienten im Ramucirumab- bzw. Placebo-Arm hatten an drei Lokalisationen Metastasen, vorwiegend in den Lymphknoten (über 60%) sowie im Peritoneum und der Leber (40-50%).

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Ramucirumab herangezogenen RAINBOW Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns grundsätzlich durch die vergleichbaren Patientenpopulation (61,2% Weiße) gegeben. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ ist in der tumorgerichteten palliativen Therapie eine systemische platin- und fluoropyrimidinhaltige Kombinationstherapie indiziert (Erstlinie). Bei fast allen Patienten, die wegen eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms mit einer palliativen Chemotherapie behandelt werden, tritt im Verlauf der Behandlung eine Tumorprogression auf [6]. In diesem Fall sollte nach den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Chemotherapie in der Zweitlinie angeboten werden, die sich nach der jeweiligen Vortherapie richten soll [6]. Die Leitlinien der europäischen Krebsgesellschaft (ESMO-ESSO-ESTRO) nennen Irinotecan, Docetaxel oder Paclitaxel als mögliche Zweitlinien-Therapien für Patienten mit einem adäquaten Performance Status [8]. In der RAINBOW Studie wurden Patienten in der Zweitlinie mit Ramucirumab+Paclitaxel behandelt, die nach der empfohlenen platin- und fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie der Erstlinie eine Krankheitsprogression erfahren haben.

Die in der RAINBOW Studie untersuchten Patienten repräsentieren somit eine typische klinische Studienpopulation in der Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, deren

Erkrankung trotz einer wie in der deutschen S3-Leitlinie empfohlenen Chemotherapie der Erstlinie weiter voranschreitet. Des Weiteren erfolgte die Einteilung der Patienten nach Tumorlokalisation und Stadium nach der in Deutschland anerkannten AEG- und TNM-Klassifikation [6]. Sowohl die Vorbehandlung als auch die Klassifikation der Studienpopulation in der RAINBOW Studie entsprechen demzufolge dem deutschen Versorgungskontext und erlauben eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse. Der Anteil der weißen Patienten in der RAINBOW Studie lag bei 61,2% und wird damit als ausreichend für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext betrachtet. In Hinblick auf die Epidemiologie haben Männer im Vergleich zu Frauen eine erhöhte Inzidenz für Magenkrebs. Die Angaben hierzu bewegen sich zwischen einer um den Faktor 1,5 erhöhten [63-64] und einer ca. doppelt so hohen Inzidenzrate [6,65]. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind ebenfalls in der Studienpopulation von RAINBOW abgebildet (Männer 71%, Frauen 29%). Ein Magenkarzinom entsteht vor allem bei Menschen, die älter als 55 Jahre sind; das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose liegt mit 71 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch [64]. In einer retrospektiven Datenerhebung und –analyse der Abrechnungsdaten der deutschen BKK lag das mittlere Alter der mit einer Chemotherapie (Erstlinie) behandelten Patienten bei 68 Jahren [66-67]. Mit einer Altersspanne von 24 bis 84 Jahren und einem mittleren Alter von 61 Jahren sind die in RAINBOW eingeschlossenen Patienten altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar (mehr als ein Drittel der Patienten sind hier älter als 65 Jahre). Die Tatsache, dass in der RAINBOW Studie die Patienten im Schnitt noch etwas jünger sind, erklärt sich dadurch, dass im Normalfall auch im Versorgungsalltag nur solche Patienten die Voraussetzungen für eine Zweitlinien-Therapie erfüllen, die in der Regel vergleichsweise gesundheitlich fitter und stabiler und häufig jünger sind als die Patienten, die keiner weiteren Therapie zugeführt werden. Auch die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, dass nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand, eine Zweitlinien-Therapie angeboten werden soll [6].

Obwohl die Studienpopulation der RAINBOW Studie Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 einschloss, handelte es sich dabei um vorbehandelte Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, die zu einem großen Teil viele prognostisch ungünstige Faktoren aufwiesen: Bei 66,8% bzw. 76,1% der Patienten wurde eine Progression der Erkrankung noch während bzw. innerhalb von sechs Monaten nach dem Beginn der Erstlinien-Therapie beobachtet. Bei 55,9% der Patienten handelte es sich um einen schlecht differenzierten Tumor. Bei nahezu allen Patienten konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden (97,4%) und bei ca. einem Drittel der Patienten fanden sich mindestens drei von Metastasen betroffene Gewebe / Organe. Die Betrachtung der Zeit bis zur Krankheitsprogression und das Ausmaß einer Metastasierung können jeweils als prognostische Faktoren herangezogen werden [68-69] und zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population um Patienten mit schlechter Prognose handelte.

Zudem wird die hohe Morbidität der Patienten der RAINBOW Studie durch die Darstellung der unerwünschten Ereignisse deutlich. Das mediane Überleben der Patienten unter Placebo+Paclitaxel-Behandlung betrug 7,4 Monate und war damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Überlebenszeiten unter einer Chemotherapie in der Zweitlinie in

mehreren Phase-II-Studien (gepoolter Median 7,1 Monate laut deutscher S3-Leitlinie) [6]. Auch aufgrund der geringen Zeitspanne des Überlebens ist davon auszugehen, dass die Morbidität der Patienten trotz des noch erhaltenen Gesundheitsstatus von ECOG-PS 0-1 sehr ausgeprägt war.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RAINBOW	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

RAINBOW ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines interaktiven Voice-Response-Systems (IVRS) bzw. eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Europa, Israel, USA, Australien vs. Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko vs. Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan), Zeit bis zur Progression unter der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate) und messbarer Erkrankung (ja vs. nein) im Verhältnis 1:1. 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. Beide Behandlungsgruppen erhielten zudem einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus Paclitaxel intravenös über etwa 60 Minuten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotential für die RAINBOW Studie als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumorbewertung
RAINBOW	ja	ja	ja

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

Studie	Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; EQ-5D)	Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes gemessen mittels des ECOG-PS	Unerwünschte Ereignisse
RAINBOW	ja	ja	ja	ja

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Gesundheitsfragebogen; QLQ-C30: Fragebogen zur Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des

relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes Endpunkts in einem separaten Abschnitt untersucht. Alle hier präsentierten Daten sind dem Studienbericht [20] oder dem Zusatzdokument mit weiteren Analysen [70] entnommen.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben

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

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach als niedrig bewertet.

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

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

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+ Paclitaxel**		**Placebo+Paclitaxel**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	n/N	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Primäre Analyse (stratifiziert[a])	256/ 330	9,6 [8,5;10,8]	260/ 335	7,4 [6,3;8,4]	0,807 [0,678;0,962] 0,0169
Sensitivitätsanalysen – präspezifiziert					
Unstratifiziert	256/ 330	9,6 [8,5;10,8]	260/ 335	7,4 [6,3;8,4]	0,822 [0,691;0,977] 0,0256
Stratifiziert nach CRF[b]	256/ 330	9,6 [8,5;10,8]	260/ 335	7,4 [6,3;8,4]	0,792 [0,665;0,943] 0,0089
Stratifiziert nach potenziellen prognostischen Faktoren[c]	256/ 330	9,6 [8,5;10,8]	260/ 335	7,4 [6,3;8,4]	0,745 [0,626;0,888] 0,0010
Per-Protokoll[d] (stratifiziert[a])	246/ 314	9,6 [8,5;10,8]	248/ 317	7,4 [6,3;8,4]	0,809 [0,676;0,969] 0,0210
Per-Protokoll[d] (unstratifiziert)	246/ 314	9,6 [8,5;10,8]	248/ 317	7,4 [6,3;8,4]	0,830 [0,695;0,990] 0,0380

CRF: case report form (Patientenfragebogen); KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: stratifiziert nach geografische Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung

b: aufgrund kleiner Abweichungen zwischen den IVRS / IWRS-Daten und den CRF-Daten wurde als Sensitivitätsanalyse eine stratifizierte Analyse analog zur primären Analyse durchgeführt, jedoch mit den im CRF eingegebenen Stratifizierungsparametern

c: ausgewählte, mithilfe einer schrittweisen Cox-Regression auf alle Patienten (Ramucirumab+Paclitaxel und Placebo+Paclitaxel); eingeschlossene Faktoren im finalen Modell: Behandlung, geografische Region, ECOG-PS, Gewichtsverlust, Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, Aszites, Tumordifferenzierung und vorherige Gastrektomie

d: basierend auf der Per-Protokoll-Population: alle Patienten unter Ausschluss der unbehandelten Patienten und Patienten mit schwerwiegenden Protokollverletzungen; alle anderen Analysen basierend auf der ITT-Population

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

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+ Paclitaxel**		**Placebo+Paclitaxel**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	N	**% [95%-KI[a]]**	**N**	**% [95%-KI[a]]**	**Differenz [95%-KI]**
6-Monats-Überlebensrate	330	71,5 [66,3;76,1]	335	56,9 [51,3;62,1]	14,7 [7,4;22,0]
12-Monats-Überlebensrate	330	40,1 [34,7;45,5]	335	30,2 [25,1;35,3]	10,0 [2,5;17,4]

KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
a: mit Normalverteilungsapproximation berechnet

Insgesamt wurden 256 Todesfälle (77,6%) in der Ramucirumab-Gruppe und 260 Todesfälle (77,6%) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Das mediane Überleben war unter Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung mit 9,6 Monaten um 2,2 Monate länger als mit der Placebo+Paclitaxel-Behandlung (7,4 Monate). Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, dadurch dass das Gesamtüberleben für Patienten unter der Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung statistisch signifikant verbessert wurde. Das Sterberisiko war für die Patienten in der Ramucirumab-Gruppe um 19% niedriger als in der Placebo-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,807 [0,678;0,962]). In Abbildung 3 ist die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs dargestellt. Es zeigt sich eine frühe Separation der beiden Kurven, die über ein Jahr hinweg anhält.

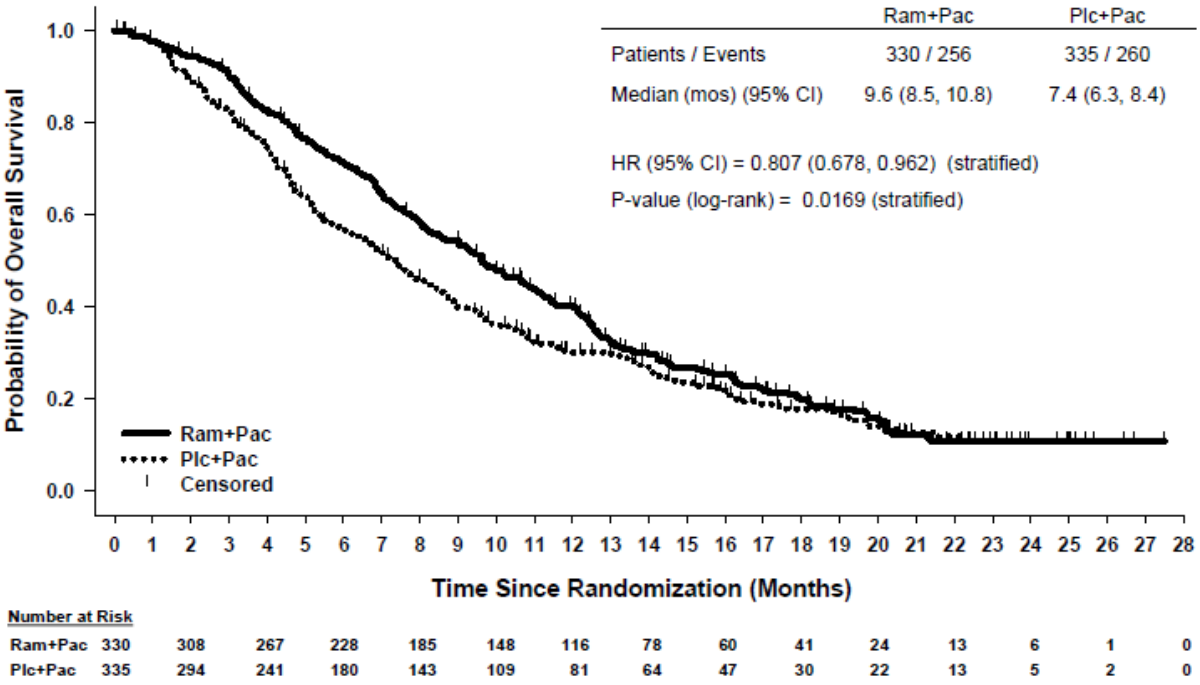

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT (ITT-Population)

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

Die 6-Monats-Überlebensrate lag in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe um fast 15% höher als in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe (71,5% vs. 56,9%, Differenz [95%-KI]: 14,7 [7,4;22,0]). Nach zwölf Monaten lag die Überlebensrate immer noch um 10% höher (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel: 40,1% vs. 30,2%, Differenz [95%-KI]: 10,0 [2,5;17,4]).

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

Die Mortalität ist eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG [57] und G-BA [19] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Besonders in der Onkologie ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Endpunkte und wurde in der RAINBOW Zulassungsstudie als primärer Endpunkt erhoben. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse sind damit für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
RAINBOW	Das progressionsfreie Überleben war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und radiografischer Progression oder Tod aus jeglicher Ursache (das jeweils frühere). Patienten ohne Tumorbewertung an Baseline wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten, die keine Tumorprogression hatten und nicht starben, wurden zum Zeitpunkt der letzten ordnungsgemäßen radiologischen Tumorbewertung zensiert. Falls ein Patient eine neue Krebstherapie begann und bis dahin keine Tumorprogression aufwies, wurde zum Zeitpunkt der letzten ordnungsgemäßen radiologischen Tumorbewertung zensiert. Patienten, die ihre Einwilligungserklärung zurückzogen oder Lost-to-follow-up waren, wurden ebenfalls zum Zeitpunkt der letzten ordnungsgemäßen radiologischen Tumorbewertung zensiert. Es wurden bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) verwendet, die alle sechs Wochen (± drei Tage) in den ersten sechs Monaten der Behandlung und danach alle neun Wochen (± drei Tage) bis zur Progression oder dem Studienabbruch aus anderen Gründen als Progression durchgeführt wurden.

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Studie RAINBOW	**Ramucirumab +Paclitaxel**		**Placebo+Paclitaxel**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	n/N	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Primäre Analyse (stratifiziert[a])	279/ 330	4,4 [4,2;5,3]	296/ 335	2,9 [2,8;3,0]	0,635 [0,536;0,752] <0,0001
Sensitivitätsanalysen					
Unstratifiziert	279/ 330	4,4 [4,2;5,3]	296/ 335	2,9 [2,8;3,0]	0,641 [0,544;0,756] <0,0001
Inkl. Patienten mit symptomatischer Verschlechterung als Ereignis[a]	290/ 330	4,2 [4,2;4,7]	301/ 335	2,8 [2,8;3,0]	0,638 [0,540;0,753] <0,0001
Inkl. weitere Krebstherapien[a,b]	285/ 330	4,4 [4,2;5,3]	300/ 335	2,9 [2,8;3,0]	0,640 [0,541;0,756] <0,0001
Fehlende Untersuchung als Progression[a,c]	286/ 330	4,4 [4,2;5,2]	302/ 335	2,8 [2,8;3,0]	0,639 [0,541;0,755] <0,0001
Lost-to-follow-up als Ereignis[a,d]	279/ 330	4,4 [4,2;5,3]	297/ 335	2,8 [2,8;3,0]	0,633 [0,535;0,750] <0,0001
Lost-to-follow-up als Ereignis nur in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe[a,e]	279/ 330	4,4 [4,2;5,3]	296/ 335	2,9 [2,8;3,0]	0,635 [0,536;0,752][f] <0,0001
Sensitivitätsanalysen – post-hoc					
Nur Patienten mit symptomatischer Verschlechterung als Ereignis[a, g]	258/ 330	9,4	261/ 335	7,1	0,818 [0,687;0,974] 0,0244

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

a: stratifiziert nach geografische Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung

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

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

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

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

f: gleiches Ergebnis wie primäre Analyse, da kein Patient in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe aufgrund Lost-to-follow-up zensiert wurde

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

Es wurden insgesamt 279 Ereignisse (Tod oder Progression) im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und 296 Ereignisse im Placebo+Paclitaxel-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Ramucirumab+Paclitaxel zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 36% (HR [95%-KI]: 0,635 [0,536;0,752]). Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe (4,4 Monate) um 1,5 Monate länger als in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe (2,9 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben ist in Abbildung 4 dargestellt.

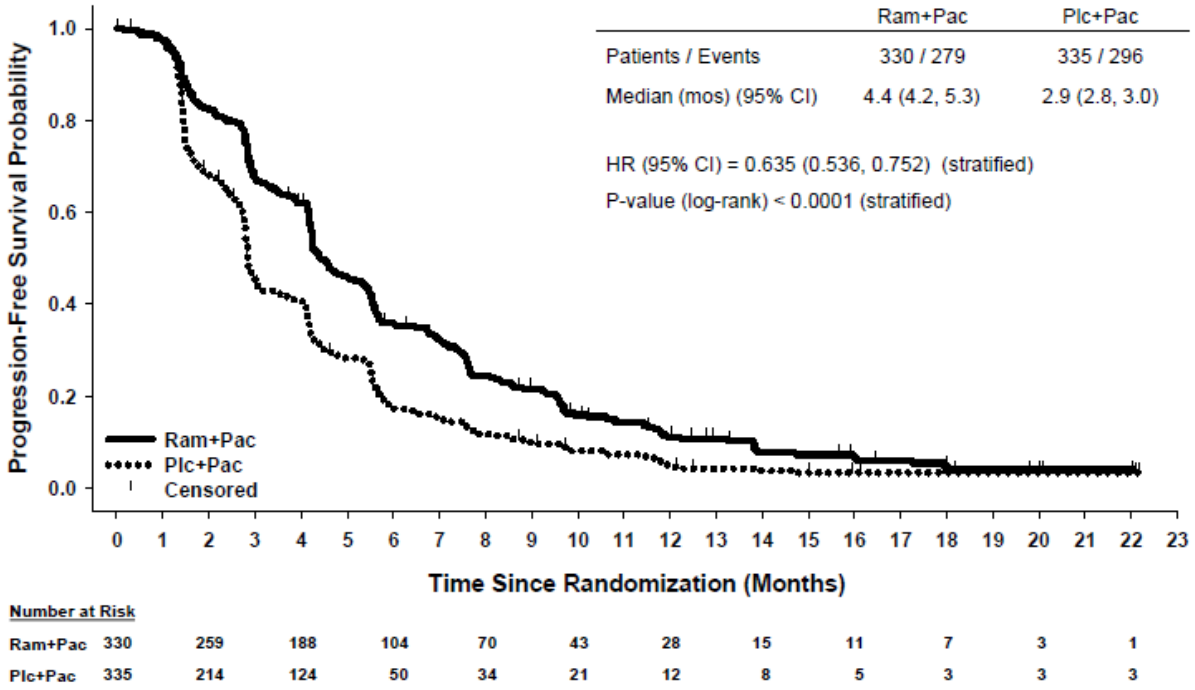

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT (ITT-Population)

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

Um die Einstufung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanten Endpunkt zu untermauern, wurde post-hoc eine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Erhebung der Krankheitsprogression nicht anhand bildgebender Verfahren, sondern symptombezogen erfolgte. Zu beachten ist hierbei, dass gemäß Studienprotokoll der RAINBOW Studie Patienten mit radiografischer Progression die Behandlung mit der Studienmedikation abbrechen mussten. Für diese Patienten erfolgte keine weitere Nachbeobachtung und Dokumentation der Symptomatik, sondern ausschließlich ein Follow-up bzgl. des Überlebensstatus. Nach einer symptomatischen Verschlechterung wurde zusätzlich nach dem Therapieabbruch alle drei Monate der radiografische RECIST-Status

dokumentiert. Die Ergebnisse zeigen mit einem HR [95%-KI] von 0,818 [0,687;0,974] ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel und bestätigen somit erneut die Ergebnisse der primären Analyse. In Abbildung 5 ist die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs dargestellt.

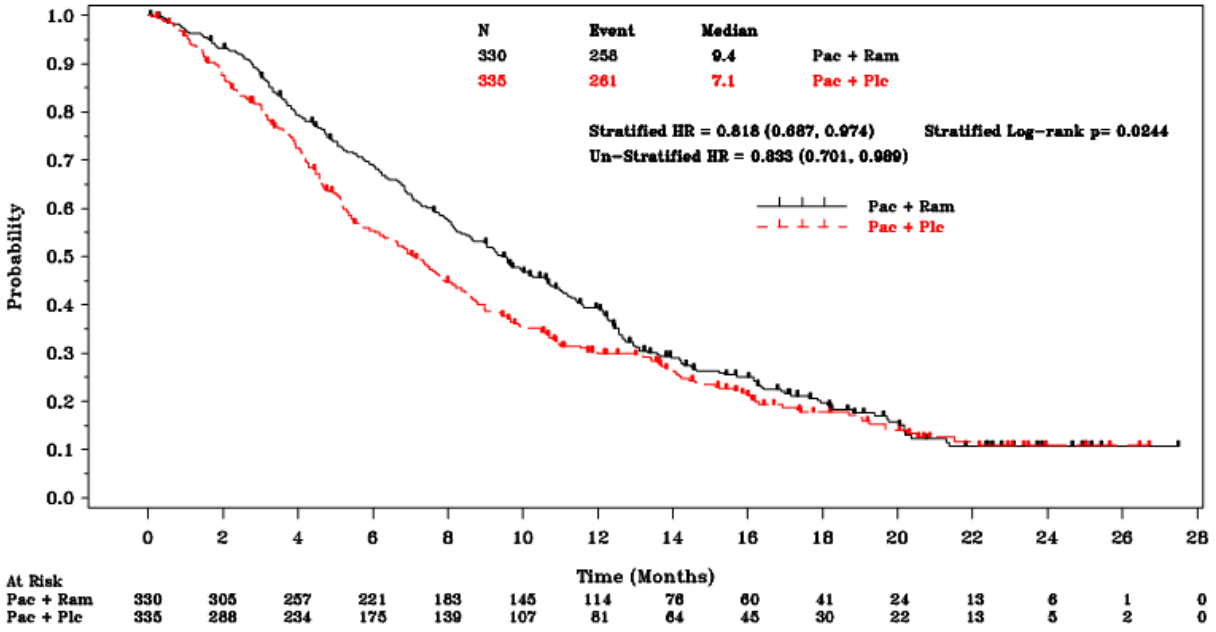

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (nur symptomatische Verschlechterung und Tod als Ereignis) aus RCT (ITT-Population)

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

Das progressionsfreie Überleben war in der RAINBOW Studie operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und radiografischer Progression oder Tod aus jeglicher Ursache

(das frühere). Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Erhebung von Todesfällen unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Eine Beurteilung des Therapieansprechens findet auch in der medizinischen Praxis über bildgebende Verfahren statt, um eine Progression festzustellen. Zusätzlich wurde in der RAINBOW Studie das progressionsfreie Überleben durch den Prüfarzt erhoben und entspricht damit der ärztlichen Routine in Deutschland. Auf eine zentrale Beurteilung wurde verzichtet, da das progressionsfreie Überleben sekundärer und nicht primärer Endpunkt war.

Im Zuge dieses Dossiers wurde, zusätzlich zur bildgebenden Erhebung der Progression, die symptomatische Progression als Sensitivitätsanalyse für die Bewertung des Endpunktes herangezogen. In der vorliegenden Situation stellt die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität ein Therapieziel der palliativen Behandlung dar.

Das progressionsfreie Überleben trägt über eine Reduktion der Symptome und eine Verlängerung der Symptomkontrolle direkt zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei. Es wird daher empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren, auch um den Patienten nicht wirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. In der Praxis wird außerdem wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren [6]. Die Kombination aus progressionsfreiem Überleben und in dieser Studie ebenfalls erhobenen Symptomen / Nebenwirkungen sowie Lebensqualität ergibt ein komplettes klinisches Bild, so dass die Ergebnisse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.3 Tumorbewertung – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Tumorbewertung

Studie	Operationalisierung
RAINBOW	Die objektive Ansprechrate war operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen nach RECIST-Kriterien als bestes Gesamtansprechen. Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Krankheitskontrollrate war operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen. Patienten, deren Ansprechen nicht untersucht wurde, wurden als Nicht-Ansprecher gezählt und in die Berechnung der Ansprechrate einbezogen. Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit zwischen der ersten Dokumentation eines kompletten oder partiellen Ansprechens (das frühere) bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder dem Tod. Patienten, die keine Progression hatten oder starben, wurden zur letzten Tumoruntersuchung zensiert. In die Berechnung der Dauer des Ansprechens gingen nur die Patienten ein, die ein komplettes oder teilweises Ansprechen erreichten.
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Tumorbewertung anhand der objektiven Ansprechrate in den beiden Gruppen wurde basierend auf der ITT-Population mittels exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verglichen. Die Dauer des Ansprechens wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert und der Gruppenvergleich mithilfe eines stratifizierten Log-Rank Tests durchgeführt, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt objektive Ansprechrate als niedrig eingeschätzt.

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

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

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+ Paclitaxel**		**Placebo+Paclitaxel**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**		
	N	**Personen mit Ansprechen (%)**	**N**	**Personen mit Ansprechen (%)**	**OR[a] [95%-KI] p-Wert**	**RR[b] [95%-KI] p-Wert**	**ARR[b] [95%-KI] p-Wert**
Ansprechen							
CR		2 (0,6)		1 (0,3)			
PR		90 (27,3)		53 (15,8)			
SD	330	172 (52,1)	335	159 (47,5)			
PD		43 (13,0)		83 (24,8)			
nicht auswertbar/ keine Untersuchung		23 (7,0)		39 (11,6)			
Objektive Ansprechrate (CR+PR)					2,14	1,73	0,12
n (%)		92 (27,9)		54 (16,1)	[1,45;3,16]	[1,28;2,33]	[0,06;0,18]
[95%-KI]	330	[23,3;33,0]	335	[12,6;20,4]	0,0001	0,0003	0,0002
Krankheitskontroll-rate (CR+PR+SD)					2,32	1,26	0,16
[95%-KI]		264 (80,0)		213 (63,6)	[1,63;3,31]	[1,14;1,39]	[0,10;0,23]
	330	[75,4;84,0]	335	[58,3;68,6]	<0,0001	<0,0001	<0,0001

ARR: absolute Risikoreduktion; CR: complete response; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PD: progressive disease; PR: partial response; RR: relatives Risiko; SD: stable disease

a: Mantel-Haenszel-Schätzer adjustiert nach geografische Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie und messbare Erkrankung; 95%-KI nach Robins, Breslow, Greenland

b: nicht adjustiert

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel**		**Placebo+Paclitaxel**		**Behandlungseffekt[a] (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	n/N	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Dauer des Ansprechens	92/330	4,44 [4,14;5,49]	54/335	2,83 [2,10;4,17]	0,659 [0,448;0,969] 0,0332

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
a: stratifiziert nach geografische Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung

Von den 330 Patienten, die der Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung zugeteilt waren, erreichten zwei Patienten ein komplettes und 90 Patienten ein teilweises Ansprechen. In der Placebo+Paclitaxel-Gruppe erreichte ein Patient ein komplettes und 53 Patienten ein teilweises Ansprechen. Die Gesamtansprechrate lag daher mit 27,9% in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe (16,1%, OR [95%-KI]: 2,14 [1,45;3,16]). Für Patienten, die ein komplettes oder teilweises Ansprechen erreichten, wurde die Dauer des Ansprechens berechnet. Diese war ebenfalls länger unter Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel: 4,44 Monate vs. 2,83 Monate. Das stratifizierte HR [95%-KI] belegt mit 0,659 [0,448;0,969] einen signifikanten Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel.

Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 172 Patienten in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe und 159 Patienten in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe. Die Krankheitskontrollrate ist mit 80,0% unter Ramucirumab+Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo+Paclitaxel mit 63,6% (OR [95%-KI]: 2,32 [1,63;3,31]).

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

In der RAINBOW Studie wurden die Krankheitskontrolle und das Ansprechen durch den Prüfarzt nach RECIST erhoben, was einem weit verbreiteten Standard in der Onkologie entspricht [31]. Eine Beurteilung des Therapieansprechens und damit der Krankheitskontrolle bzw. einer Progression findet auch in der medizinischen Praxis statt und entspricht der ärztlichen Routine in Deutschland. Die Ergebnisse sind somit für den Endpunkt Tumorbewertung relevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
RAINBOW	Zur Betrachtung der Symptomatik wurden die entsprechenden Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogen (Version 3.0) verwendet, der krebsspezifisch auf 15 Skalen die Lebensqualität und Symptomatik misst. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert in Bezug auf die allgemeine Lebensqualität einer höheren Lebensqualität und in Bezug auf Symptome stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Eine Veränderung um ≥10 Punkte wird als klinisch relevant angesehen [49]. Es wurde zum einen die Zeit bis zur Verschlechterung seit Studienbeginn in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um ≥10 Punkte (d. h. Erhöhung um ≥10 Punkte) dargestellt. Zum anderen wurde zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten in Responderanalysen der Anteil an Patienten verglichen, deren Wert sich im Vergleich zum Ausgangswert nicht verschlechtert (d. h. verbessert: Verringerung ≥10 Punkte oder stabil: Erhöhung / Verringerung <10 Punkte) vs. verschlechtert (d. h. verschlechtert: Erhöhung ≥10 Punkte oder keine Daten) hat. Jeder Patient musste den Fragenbogen an Baseline und alle sechs Wochen (±drei Tage) und bei der letzten Visite ausfüllen. Die Fragebögen wurden jeweils am Beginn der Visite ausgefüllt, bevor Blutproben genommen wurden oder ein engerer Kontakt mit dem Prüfarzt stattgefunden hatte.
EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein krebsspezifischer, validierter Patientenfragebogen zur Untersuchung der Symptomatik und Lebensqualität anhand 15 Symptomskalen, die jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100 haben. Ein höherer Wert deutet in den Symptomskalen auf eine höhere, stärker ausgeprägte oder belastende Symptomatik hin. Jeder Patient musste den Fragebogen an Baseline und alle sechs Wochen (±drei Tage) und bei der letzten Visite ausfüllen. Die Fragebögen wurden jeweils am Beginn der Visite ausgefüllt, bevor Blutproben genommen wurden oder ein engerer Kontakt zum Prüfarzt stattgefunden hatte.

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

Die Fragebögen waren vom Patienten an Baseline und alle sechs Wochen (±drei Tage) auszufüllen. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Über 98% der Patienten in beiden Gruppen füllten mindestens einen Fragebogen aus. 87% der Patienten in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe und 82% in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe füllten den Baseline-Fragebogen und mindestens einen Post-Baseline-Fragebogen aus. Die relative Rücklaufquote war in den ersten sieben Zyklen hoch (über 70%, siehe Tabelle 4-26). Die absolute Rücklaufquote war jedoch deutlich geringer, da die mediane Behandlungsdauer im Ramucirumab-Arm fünf Zyklen und im Placebo-Arm drei Zyklen betrug, und somit viele Patienten zu den Erhebungszeitpunkten bereits aus der Studie ausgeschieden waren. Dennoch wird davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse durch höhere Rücklaufquoten nicht in ihren Grundaussagen verändern, weshalb von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen wird.

Tabelle 4-26: QLQ-C30 Compliance (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel (N=330)**				**Placebo+Paclitaxel (N=335)**			
Zeitpunkt	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet)**	**Compli-ance (ITT)**	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet)**	**Compli-ance (ITT)**
Baseline	330	322	97,6%	97,6%	335	328	97,9%	97,9%
Zyklus 2 Tag 15	280	243	86,8%	73,6%	248	221	89,1%	66,0%
Zyklus 4 Tag 1	200	174	87,0%	52,7%	145	125	86,2%	37,3%
Zyklus 5 Tag 15	143	119	83,2%	36,1%	91	76	83,5%	22,7%
Zyklus 7 Tag 1	93	70	75,3%	21,2%	53	43	81,1%	12,8%
Zyklus 8 Tag 15	76	57	75,0%	17,3%	36	22	61,1%	6,6%
Zyklus 10 Tag 1	50	35	70,0%	10,6%	26	18	69,2%	5,4%
Zyklus 11 Tag 15	39	20	51,3%	6,1%	21	12	57,1%	3,6%
Behandlungsende	326	211	64,7%	63,9%	330	204	61,8%	60,9%
ITT: Intention-to-treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse								

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+ Paclitaxel**		**Placebo+Paclitaxel**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	n/N	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Fatigue	194/330	2,8 [2,3;3,0]	174/335	2,8 [1,9;3,0]	0,823 [0,666;1,016]; 0,0654
Übelkeit und Erbrechen	121/330	7,4 [4,6;9,0]	121/335	4,4 [4,2;5,6]	0,746 [0,574;0,969]; 0,0256
Schmerzen	149/330	4,2 [3,3;4,6]	137/335	3,1 [2,9;4,1]	0,808 [0,636;1,027]; 0,0705
Dyspnoe	133/330	5,3 [3,5;6,5]	110/335	4,3 [3,5;5,6]	0,992 [0,766;1,286]; 0,9486
Schlaflosigkeit	118/330	5,8 [4,3;9,0]	107/335	4,3 [3,1;5,8]	0,807 [0,617;1,057]; 0,1182
Appetitverlust	133/330	4,5 [4,2;6,9]	121/335	4,6 [3,2;5,6]	0,813 [0,631;1,048]; 0,1097
Verstopfung	124/330	5,6 [4,2;7,7]	93/335	5,1 [4,2;7,6]	0,980 [0,743;1,292]; 0,8856
Diarrhö	138/330	4,3 [4,1;5,7]	83/335	5,0 [4,2;NE]	1,333 [1,007;1,764]; 0,0420

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

a: stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate), messbare Erkrankung (ja vs. nein) und geografische Region (Europa, Israel, USA und Australien vs. Argentinien, Brasilien, Chile und Mexiko vs. Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan))

Mit Ausnahme von Diarrhö war die Zeit bis zur Verschlechterung des QLQ-C30 in allen Symptomskalen in etwa gleich lang oder länger unter Ramucirumab+Paclitaxel. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel konnte für die Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,746 [0,574;0,969]). Für die Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhö lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+Paclitaxel vor (HR [95%-KI]: 1,333 [1,007;1,764]).

Im Folgenden werden die Responderanalysen der Symptomatik präsentiert. Insgesamt ist zu beobachten, dass im Vergleich zur Placebo+Paclitaxel-Gruppe ein höherer Anteil an Patienten in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe eine stabile oder verbesserte Symptomatik gemessen mittels des QLQ-C30 erreichte. Die Rate in der Kategorie „nicht verschlechtert“ war gegenüber „verschlechtert“ zu fast allen gemessenen Zeitpunkten signifikant höher in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe. Zum Zyklus 2 Tag 1 konnte jeweils kein Behandlungsunterschied festgestellt werden. Auch zum Behandlungsende war der Behandlungsunterschied nicht immer statistisch signifikant. Zu beachten bei dieser Auswertung ist allerdings, dass sich die absoluten Rücklaufquoten in beiden

Behandlungsarmen wie erwartet reduzierten und die Analysen im Verlauf immer weniger belastbar sind.

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

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	81 (24,5)	66 (20,0)	100 (30,3)	83 (25,2)	68 (20,3)	74 (22,1)	80 (23,9)	113 (33,7)	0,5848
Zyklus 4 Tag 1	52 (15,8)	63 (19,1)	62 (18,8)	153 (46,4)	42 (12,5)	41 (12,2)	45 (13,4)	207 (61,8)	0,0051
Zyklus 5 Tag 15	35 (10,6)	37 (11,2)	47 (14,2)	211 (63,9)	19 (5,7)	21 (6,3)	36 (10,7)	259 (77,3)	0,0009
Zyklus 7 Tag 1	22 (6,7)	21 (6,4)	28 (8,5)	259 (78,5)	14 (4,2)	8 (2,4)	19 (5,7)	294 (87,8)	0,0059
Zyklus 8 Tag 15	16 (4,8)	15 (4,5)	26 (7,9)	273 (82,7)	7 (2,1)	6 (1,8)	8 (2,4)	314 (93,7)	0,0047
Zyklus 10 Tag 1	13 (3,9)	8 (2,4)	14 (4,2)	295 (89,4)	6 (1,8)	4 (1,2)	7 (2,1)	318 (94,9)	0,0436
Behandlungsende	45 (13,6)	37 (11,2)	127 (38,5)	121 (36,7)	36 (10,7)	48 (14,3)	119 (35,5)	132 (39,4)	1,000

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	56 (17,0)	144 (43,6)	47 (14,2)	83 (25,2)	43 (12,8)	143 (42,7)	36 (10,7)	113 (33,7)	0,2086
Zyklus 4 Tag 1	43 (13,0)	108 (32,7)	26 (7,9)	153 (46,4)	31 (9,3)	76 (22,7)	21 (6,3)	207 (61,8)	0,0003
Zyklus 5 Tag 15	27 (8,2)	76 (23,0)	16 (4,8)	211 (63,9)	20 (6,0)	44 (13,1)	12 (3,6)	259 (77,3)	0,0003
Zyklus 7 Tag 1	14 (4,2)	48 (14,5)	9 (2,7)	259 (78,5)	12 (3,6)	20 (6,0)	9 (2,7)	294 (87,8)	0,0008
Zyklus 8 Tag 15	12 (3,6)	37 (11,2)	8 (2,4)	273 (82,7)	6 (1,8)	14 (4,2)	1 (0,3)	314 (93,7)	0,0002
Zyklus 10 Tag 1	11 (3,3)	19 (5,8)	5 (1,5)	295 (89,4)	6 (1,8)	6 (1,8)	5 (1,5)	318 (94,9)	0,0039
Behandlungsende	31 (9,4)	120 (36,4)	58 (17,6)	121 (36,7)	25 (7,5)	103 (30,7)	75 (22,4)	132 (39,4)	0,0499

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Schmerzen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	79 (23,9)	106 (32,1)	62 (18,8)	83 (25,2)	64 (19,1)	100 (29,9)	58 (17,3)	113 (33,7)	0,0741
Zyklus 4 Tag 1	62 (18,8)	72 (21,8)	43 (13,0)	153 (46,4)	38 (11,3)	52 (15,5)	38 (11,3)	207 (61,8)	0,0002
Zyklus 5 Tag 15	43 (13,0)	38 (11,5)	38 (11,5)	211 (63,9)	19 (5,7)	31 (9,3)	26 (7,8)	259 (77,3)	0,0024
Zyklus 7 Tag 1	21 (6,4)	30 (9,1)	20 (6,1)	259 (78,5)	13 (3,9)	17 (5,1)	11 (3,3)	294 (87,8)	0,0125
Zyklus 8 Tag 15	13 (3,9)	29 (8,8)	15 (4,5)	273 (82,7)	7 (2,1)	11 (3,3)	3 (0,9)	314 (93,7)	0,0011
Zyklus 10 Tag 1	11 (3,3)	15 (4,5)	9 (2,7)	295 (89,4)	4 (1,2)	10 (3,0)	3 (0,9)	318 (94,9)	0,0506
Behandlungsende	38 (11,5)	78 (23,6)	93 (28,2)	121 (36,7)	35 (10,4)	78 (23,3)	90 (26,9)	132 (39,4)	0,7442

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Dyspnoe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	32 (9,7)	157 (47,6)	55 (16,7)	86 (26,1)	31 (9,3)	148 (44,2)	43 (12,8)	113 (33,7)	0,3493
Zyklus 4 Tag 1	19 (5,8)	106 (32,1)	51 (15,5)	154 (46,7)	20 (6,0)	83 (24,8)	25 (7,5)	207 (61,8)	0,0602
Zyklus 5 Tag 15	14 (4,2)	80 (24,2)	24 (7,3)	212 (64,2)	9 (2,7)	48 (14,3)	19 (5,7)	259 (77,3)	0,0004
Zyklus 7 Tag 1	10 (3,0)	37 (11,2)	23 (7,0)	260 (78,8)	6 (1,8)	23 (6,9)	12 (3,6)	294 (87,8)	0,0279
Zyklus 8 Tag 15	10 (3,0)	23 (7,0)	23 (7,0)	274 (83,0)	2 (0,6)	17 (5,1)	2 (0,6)	314 (93,7)	0,0431
Zyklus 10 Tag 1	8 (2,4)	18 (5,5)	8 (2,4)	296 (89,7)	3 (0,9)	10 (3,0)	4 (1,2)	318 (94,9)	0,0319
Behandlungsende	17 (5,2)	118 (35,8)	74 (22,4)	121 (36,7)	24 (7,2)	117 (34,9)	62 (18,5)	132 (39,4)	0,8134

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Schlaflosigkeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	47 (14,2)	146 (44,2)	54 (16,4)	83 (25,2)	43 (12,8)	132 (39,4)	47 (14,0)	113 (33,7)	0,1187
Zyklus 4 Tag 1	37 (11,2)	110 (33,3)	30 (9,1)	153 (46,4)	27 (8,1)	74 (22,1)	26 (7,8)	208 (62,1)	0,0002
Zyklus 5 Tag 15	30 (9,1)	69 (20,9)	19 (5,8)	212 (64,2)	13 (3,9)	47 (14,0)	16 (4,8)	259 (77,3)	0,0003
Zyklus 7 Tag 1	19 (5,8)	40 (12,1)	12 (3,6)	259 (78,5)	14 (4,2)	18 (5,4)	9 (2,7)	294 (87,8)	0,0022
Zyklus 8 Tag 15	14 (4,2)	29 (8,8)	14 (4,2)	273 (82,7)	10 (3,0)	8 (2,4)	3 (0,9)	314 (93,7)	0,0007
Zyklus 10 Tag 1	10 (3,0)	20 (6,1)	5 (1,5)	295 (89,4)	7 (2,1)	7 (2,1)	3 (0,9)	318 (94,9)	0,0123
Behandlungsende	39 (11,8)	102 (30,9)	68 (20,6)	121 (36,7)	38 (11,3)	107 (31,9)	58 (17,3)	132 (39,4)	0,9376

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Appetitverlust) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	80 (24,2)	117 (35,5)	50 (15,2)	83 (25,2)	60 (17,9)	122 (36,4)	40 (11,9)	113 (33,7)	0,1830
Zyklus 4 Tag 1	50 (15,2)	92 (27,9)	35 (10,6)	153 (46,4)	41 (12,2)	61 (18,2)	26 (7,8)	207 (61,8)	0,0010
Zyklus 5 Tag 15	28 (8,5)	67 (20,3)	23 (7,0)	212 (64,2)	19 (5,7)	38 (11,3)	19 (5,7)	259 (77,3)	0,0003
Zyklus 7 Tag 1	23 (7,0)	34 (10,3)	14 (4,2)	259 (78,5)	15 (4,5)	13 (3,9)	13 (3,9)	294 (87,8)	0,0007
Zyklus 8 Tag 15	14 (4,2)	33 (10,0)	10 (3,0)	273 (82,7)	7 (2,1)	10 (3,0)	4 (1,2)	314 (93,7)	<0,0001
Zyklus 10 Tag 1	15 (4,5)	17 (5,2)	3 (0,9)	295 (89,4)	5 (1,5)	5 (1,5)	7 (2,1)	318 (94,9)	0,0004
Behandlungsende	42 (12,7)	89 (27)	78 (23,6)	121 (36,7)	31 (9,3)	95 (28,4)	76 (22,7)	133 (39,7)	0,6328

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Verstopfung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		**p-Wert[a]**
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	
Zyklus 2 Tag 15	53 (16,1)	141 (42,7)	53 (16,1)	83 (25,2)	46 (13,7)	133 (39,7)	43 (12,8)	113 (33,7)	0,1841
Zyklus 4 Tag 1	30 (9,1)	117 (35,5)	29 (8,8)	154 (46,7)	29 (8,7)	85 (25,4)	14 (4,2)	207 (61,8)	0,0069
Zyklus 5 Tag 15	21 (6,4)	73 (22,1)	25 (7,6)	211 (63,9)	11 (3,3)	46 (13,7)	19 (5,7)	259 (77,3)	0,0004
Zyklus 7 Tag 1	15 (4,5)	43 (13,0)	13 (3,9)	259 (78,5)	10 (3,0)	24 (7,2)	7 (2,1)	294 (87,8)	0,0068
Zyklus 8 Tag 15	10 (3,0)	32 (9,7)	15 (4,5)	273 (82,7)	3 (0,9)	16 (4,8)	2 (0,6)	314 (93,7)	0,0019
Zyklus 10 Tag 1	7 (2,1)	20 (6,1)	8 (2,4)	295 (89,4)	6 (1,8)	9 (2,7)	2 (0,6)	318 (94,9)	0,0561
Behandlungsende	43 (13,0)	108 (32,7)	58 (17,6)	121 (36,7)	38 (11,3)	113 (33,7)	50 (14,9)	134 (40,0)	0,8764

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik (QLQ-C30: Diarrhö) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	30 (9,1)	156 (47,3)	60 (18,2)	84 (25,5)	16 (4,8)	165 (49,3)	39 (11,6)	115 (34,3)	0,5853
Zyklus 4 Tag 1	26 (7,9)	101 (30,6)	50 (15,2)	153 (46,4)	9 (2,7)	99 (29,6)	19 (5,7)	208 (62,1)	0,1047
Zyklus 5 Tag 15	19 (5,8)	67 (20,3)	33 (10,0)	211 (63,9)	6 (1,8)	53 (15,8)	16 (4,8)	260 (77,6)	0,0087
Zyklus 7 Tag 1	12 (3,6)	42 (12,7)	17 (5,2)	259 (78,5)	3 (0,9)	35 (10,4)	3 (0,9)	294 (87,8)	0,0721
Zyklus 8 Tag 15	9 (2,7)	31 (9,4)	17 (5,2)	273 (82,7)	3 (0,9)	17 (5,1)	1 (0,3)	314 (93,7)	0,0065
Zyklus 10 Tag 1	4 (1,2)	25 (7,6)	6 (1,8)	295 (89,4)	2 (0,6)	13 (3,9)	2 (0,6)	318 (94,9)	0,0288
Behandlungsende	31 (9,4)	118 (35,8)	60 (18,2)	121 (36,7)	25 (7,5)	141 (42,1)	34 (10,1)	135 (40,3)	0,2771

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

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

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
RAINBOW	Zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Version 3.0) verwendet, der krebsspezifisch auf 15 Skalen die Lebensqualität und Symptomatik misst. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert in Bezug auf die allgemeine Lebensqualität einer höheren Lebensqualität und in Bezug auf Symptome stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Eine Veränderung um ≥10 Punkte wird als klinisch relevant angesehen [49]. Es wurde zum einen die Zeit bis zur Verschlechterung seit Studienbeginn in den Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 um ≥10 Punkte (d. h. Verringerung um ≥10 Punkte) dargestellt. Zum anderen wurde zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten in Responderanalysen der Anteil an Patienten verglichen, deren Wert sich im Vergleich zum Ausgangswert nicht verschlechtert (d. h. verbessert: Erhöhung ≥10 Punkte oder stabil: Erhöhung / Verringerung <10 Punkte) vs. verschlechtert (d. h. verschlechtert: Verringerung ≥10 Punkte oder keine Daten) hat. Der EQ-5D ist ein nicht-spezifisches, standardisiertes Instrument zur Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustandes, das für die Verwendung zusammen mit anderen patientenberichteten Maßen entwickelt wurde. Der Wertebereich des Index reicht von 0 bis 1 und der Wertebereich der VAS reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert jeweils einem besseren Gesundheitszustand entspricht. Jeder Patient musste die Fragebögen an Baseline und alle sechs Wochen (±drei Tage) und bei der letzten Visite ausfüllen. Die Patienten füllten zuerst den QLQ-C30 und anschließend den EQ-5D Fragebogen aus. Die Fragebögen wurden jeweils am Beginn der Visite ausgefüllt, bevor Blutproben genommen wurden oder ein engerer Kontakt zum Prüfarzt stattgefunden hatte. Es wurde die Änderung zum Ausgangswert im EQ-5D Index und der VAS zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten dargestellt.

EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D: Gesundheitsfragebogen, VAS: visuelle Analogskala

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Der EQ-5D ist ein nicht-spezifisches, standardisiertes Instrument zur Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustandes, das für die Verwendung zusammen mit anderen patientenberichteten Maßen entwickelt wurde. Der Wertebereich des Index reicht von 0 bis 1 und der Wertebereich der VAS reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert jeweils einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

Jeder Patient musste die Fragebögen an Baseline und alle sechs Wochen (±drei Tage) und bei der letzten Visite ausfüllen. Die Patienten füllten zuerst den QLQ-C30 und anschließend den EQ-5D Fragebogen aus. Die Fragebögen wurden jeweils am Beginn der Visite ausgefüllt, bevor Blutproben genommen wurden oder ein engerer Kontakt zum Prüfarzt stattgefunden hatte. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Etwa 98% der Patienten in beiden Gruppen füllten mindestens einen Fragebogen aus. 87% der Patienten in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe und 82% in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe füllten den Baseline-Fragebogen und mindestens einen Post-Baseline-Fragebogen aus, so dass sie in die Analyse der Veränderung über die Zeit eingehen konnten. Die absolute Rücklaufquote war jedoch deutlich geringer, da die mediane Behandlungsdauer im Ramucirumab-Arm fünf Zyklen und im Placebo-Arm drei Zyklen betrug und somit viele Patienten zu den Erhebungszeitpunkten bereits aus der Studie ausgeschieden waren. Dennoch wird davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse durch höhere Rücklaufquoten nicht in ihren Grundaussagen verändern, weshalb von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen wird.

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 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+ Paclitaxel**		**Placebo+Paclitaxel**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	n/N	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR[a] [95%-KI]; p-Wert**
Globaler Gesundheitsstatus	161/330	3,0 [2,9;4,2]	136/335	3,2 [2,9;4,3]	0,929 [0,734;1,176]; 0,5413
Körperliche Funktion	173/330	4,2 [3,1;4,6]	148/335	3,0 [2,9;4,2]	0,834 [0,663;1,048]; 0,1159
Rollenfunktion	190/330	2,9 [2,8;3,1]	171/335	2,9 [2,8;3,1]	0,868 [0,703;1,071]; 0,1828
Emotionale Funktion	112/330	7,0 [4,6;9,8]	117/335	4,2 [3,1;5,5]	0,642 [0,491;0,840]; 0,0012
Kognitive Funktion	150/330	4,2 [4,2;4,5]	132/335	3,0 [2,8;4,2]	0,803 [0,633;1,019]; 0,0752
Soziale Funktion	167/330	2,9 [2,8;4,2]	140/335	3,1 [2,9;3,3]	0,933 [0,741;1,175]; 0,5389

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

a: stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate), messbare Erkrankung (ja vs. nein) und geografische Region (Europa, Israel, USA und Australien vs. Argentinien, Brasilien, Chile und Mexiko vs. Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan))

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 war für die Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe in allen Skalen vergleichbar oder länger gegenüber der Placebo+Paclitaxel-Gruppe. Ein statistisch signifikanter Vorteil konnte für die Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,642 [0,491;0,840]).

Im Folgenden werden die Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels des QLQ-C30 präsentiert. Analog zu den Symptomskalen berichtete insgesamt ein höherer Anteil an Patienten in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe eine stabile oder verbesserte Lebensqualität als in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe. Die Rate in der Kategorie „nicht verschlechtert“ war gegenüber „verschlechtert“ zu fast allen gemessenen Zeitpunkten signifikant höher in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe. Für einige Skalen der Lebensqualität war der Behandlungsunterschied bereits zum Zyklus 2 Tag 1 statistisch signifikant. Zum Behandlungsende konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Bei dieser Auswertung ist allerdings ebenso zu beachten, dass die absoluten Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen erwartet gering waren und die Analysen im Verlauf immer weniger belastbar sind.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	57 (17,3)	118 (35,8)	72 (21,8)	83 (25,2)	50 (14,9)	116 (34,6)	54 (16,1)	115 (34,3)	0,3937
Zyklus 4 Tag 1	45 (13,6)	74 (22,4)	58 (17,6)	153 (46,4)	27 (8,1)	65 (19,4)	34 (10,1)	209 (62,4)	0,0196
Zyklus 5 Tag 15	27 (8,2)	53 (16,1)	39 (11,8)	211 (63,9)	14 (4,2)	38 (11,3)	23 (6,9)	260 (77,6)	0,0063
Zyklus 7 Tag 1	25 (7,6)	23 (7,0)	23 (7,0)	259 (78,5)	11 (3,3)	19 (5,7)	11 (3,3)	294 (87,8)	0,0298
Zyklus 8 Tag 15	15 (4,5)	24 (7,3)	18 (5,5)	273 (82,7)	6 (1,8)	12 (3,6)	3 (0,9)	314 (93,7)	0,0034
Zyklus 10 Tag 1	13 (3,9)	12 (3,6)	10 (3,0)	295 (89,4)	6 (1,8)	7 (2,1)	4 (1,2)	318 (94,9)	0,0453
Behandlungsende	21 (6,4)	80 (24,2)	108 (32,7)	121 (36,7)	25 (7,5)	86 (25,7)	91 (27,2)	133 (39,7)	0,5062

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Körperliche Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	36 (10,9)	148 (44,8)	63 (19,1)	83 (25,2)	31 (9,3)	128 (38,2)	62 (18,5)	114 (34,0)	0,0362
Zyklus 4 Tag 1	35 (10,6)	101 (30,6)	41 (12,4)	153 (46,4)	22 (6,6)	72 (21,5)	33 (9,9)	208 (62,1)	0,0004
Zyklus 5 Tag 15	20 (6,1)	68 (20,6)	31 (9,4)	211 (63,9)	15 (4,5)	37 (11,0)	23 (6,9)	260 (77,6)	0,0004
Zyklus 7 Tag 1	15 (4,5)	39 (11,8)	17 (5,2)	259 (78,5)	11 (3,3)	17 (5,1)	13 (3,9)	294 (87,8)	0,0020
Zyklus 8 Tag 15	7 (2,1)	31 (9,4)	19 (5,8)	273 (82,7)	6 (1,8)	11 (3,3)	4 (1,2)	314 (93,7)	0,0029
Zyklus 10 Tag 1	3 (0,9)	22 (6,7)	10 (3,0)	295 (89,4)	5 (1,5)	7 (2,1)	5 (1,5)	318 (94,9)	0,0278
Behandlungsende	14 (4,2)	81 (24,5)	114 (34,5)	121 (36,7)	13 (3,9)	91 (27,2)	97 (29,0)	134 (40,0)	0,5537

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

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

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	51 (15,5)	119 (36,1)	77 (23,3)	83 (25,2)	51 (15,2)	95 (28,4)	76 (22,7)	113 (33,7)	0,0437
Zyklus 4 Tag 1	44 (13,3)	66 (20,0)	67 (20,3)	153 (46,4)	30 (9,0)	54 (16,1)	44 (13,1)	207 (61,8)	0,0213
Zyklus 5 Tag 15	29 (8,8)	36 (10,9)	54 (16,4)	211 (63,9)	17 (5,1)	28 (8,4)	31 (9,3)	259 (77,3)	0,0365
Zyklus 7 Tag 1	15 (4,5)	28 (8,5)	28 (8,5)	259 (78,5)	9 (2,7)	13 (3,9)	19 (5,7)	294 (87,8)	0,0059
Zyklus 8 Tag 15	13 (3,9)	21 (6,4)	23 (7,0)	273 (82,7)	6 (1,8)	8 (2,4)	7 (2,1)	314 (93,7)	0,0025
Zyklus 10 Tag 1	11 (3,3)	14 (4,2)	10 (3,0)	295 (89,4)	6 (1,8)	6 (1,8)	5 (1,5)	318 (94,9)	0,0278
Behandlungsende	23 (7,0)	64 (19,4)	122 (37)	121 (36,7)	23 (6,9)	71 (21,2)	109 (32,5)	132 (39,4)	0,6633

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Emotionale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	60 (18,2)	150 (45,5)	37 (11,2)	83 (25,2)	48 (14,3)	134 (40,0)	39 (11,6)	114 (34,0)	0,0180
Zyklus 4 Tag 1	41 (12,4)	107 (32,4)	29 (8,8)	153 (46,4)	28 (8,4)	71 (21,2)	28 (8,4)	208 (62,1)	<0,0001
Zyklus 5 Tag 15	34 (10,3)	62 (18,8)	23 (7,0)	211 (63,9)	12 (3,6)	48 (14,3)	15 (4,5)	260 (77,6)	0,0007
Zyklus 7 Tag 1	17 (5,2)	38 (11,5)	16 (4,8)	259 (78,5)	8 (2,4)	23 (6,9)	10 (3,0)	294 (87,8)	0,0054
Zyklus 8 Tag 15	14 (4,2)	32 (9,7)	11 (3,3)	273 (82,7)	5 (1,5)	10 (3,0)	6 (1,8)	314 (93,7)	<0,0001
Zyklus 10 Tag 1	11 (3,3)	20 (6,1)	4 (1,2)	295 (89,4)	5 (1,5)	7 (2,1)	5 (1,5)	318 (94,9)	0,0025
Behandlungsende	32 (9,7)	113 (34,2)	64 (19,4)	121 (36,7)	22 (6,6)	109 (32,5)	72 (21,5)	132 (39,4)	0,2091

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Kognitive Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	52 (15,8)	137 (41,5)	58 (17,6)	83 (25,2)	42 (12,5)	115 (34,3)	64 (19,1)	114 (34,0)	0,0083
Zyklus 4 Tag 1	36 (10,9)	104 (31,5)	37 (11,2)	153 (46,4)	35 (10,4)	53 (15,8)	39 (11,6)	208 (62,1)	<0,0001
Zyklus 5 Tag 15	26 (7,9)	52 (15,8)	41 (12,4)	211 (63,9)	20 (6,0)	34 (10,1)	21 (6,3)	260 (77,6)	0,0194
Zyklus 7 Tag 1	15 (4,5)	32 (9,7)	24 (7,3)	259 (78,5)	9 (2,7)	18 (5,4)	14 (4,2)	294 (87,8)	0,0134
Zyklus 8 Tag 15	9 (2,7)	28 (8,5)	20 (6,1)	273 (82,7)	5 (1,5)	14 (4,2)	2 (0,6)	314 (93,7)	0,0117
Zyklus 10 Tag 1	7 (2,1)	18 (5,5)	10 (3,0)	295 (89,4)	7 (2,1)	7 (2,1)	3 (0,9)	318 (94,9)	0,0701
Behandlungsende	31 (9,4)	83 (25,2)	95 (28,8)	121 (36,7)	32 (9,6)	93 (27,8)	78 (23,3)	132 (39,4)	0,4680

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30: Soziale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=330**				**Placebo+Paclitaxel N=335**				**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	nicht verschlechtert		**verschlechtert**		**nicht verschlechtert**		**verschlechtert**		
	verbessert n (%)	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**verbessert n (%)**	**stabil n (%)**	**verschlechtert n (%)**	**fehlende Werte n (%)**	**p-Wert[a]**
Zyklus 2 Tag 15	53 (16,1)	125 (37,9)	69 (20,9)	83 (25,2)	55 (16,4)	104 (31,0)	61 (18,2)	115 (34,3)	0,1035
Zyklus 4 Tag 1	39 (11,8)	71 (21,5)	67 (20,3)	153 (46,4)	36 (10,7)	54 (16,1)	36 (10,7)	209 (62,4)	0,0759
Zyklus 5 Tag 15	26 (7,9)	51 (15,5)	42 (12,7)	211 (63,9)	22 (6,6)	29 (8,7)	23 (6,9)	261 (77,9)	0,0104
Zyklus 7 Tag 1	17 (5,2)	33 (10,0)	21 (6,4)	259 (78,5)	13 (3,9)	17 (5,1)	11 (3,3)	294 (87,8)	0,0168
Zyklus 8 Tag 15	13 (3,9)	22 (6,7)	22 (6,7)	273 (82,7)	8 (2,4)	9 (2,7)	4 (1,2)	314 (93,7)	0,0090
Zyklus 10 Tag 1	10 (3,0)	11 (3,3)	14 (4,2)	295 (89,4)	6 (1,8)	10 (3,0)	1 (0,3)	318 (94,9)	0,4014
Behandlungsende	32 (9,7)	81 (24,5)	96 (29,1)	121 (36,7)	37 (11,0)	72 (21,5)	93 (27,8)	133 (39,7)	0,6811

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: 2-seitiger exakter Fisher-Test ”nicht verschlechtert” (verbessert / stabil) vs. ”verschlechtert / fehlende Daten” im Vergleich der Behandlungsgruppen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	Ramucirumab+Paclitaxel				Placebo+Paclitaxel			
	N	MW (SD)	N	Änderung zum Ausgangswert MW (SD)	N	MW (SD)	N	Änderung zum Ausgangswert MW (SD)
Baseline	323	0,754 (0,215)		nicht zutreffend	323	0,746 (0,242)		nicht zutreffend
Zyklus 2 Tag 15	246	0,773 (0,218)	246	0,005 (0,215)	221	0,792 (0,217)	217	0,005 (0,228)
Zyklus 4 Tag 1	178	0,765 (0,207)	177	-0,002 (0,208)	128	0,785 (0,220)	123	-0,004 (0,258)
Zyklus 5 Tag 15	118	0,751 (0,236)	118	-0,016 (0,228)	78	0,781 (0,190)	74	-0,011 (0,230)
Zyklus 7 Tag 1	71	0,720 (0,271)	71	-0,045 (0,261)	42	0,759 (0,244)	41	-0,053 (0,276)
Zyklus 8 Tag 15	57	0,718 (0,243)	57	-0,036 (0,229)	22	0,824 (0,142)	21	0,024 (0,201)
Zyklus 10 Tag 1	35	0,765 (0,218)	35	0,006 (0,230)	18	0,794 (0,194)	17	0,007 (0,250)
Behandlungsende	206	0,612 (0,324)	205	-0,155 (0,279)	206	0,600 (0,353)	201	-0,185 (0,337)
MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung								

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	Ramucirumab+Paclitaxel				Placebo+Paclitaxel			
	N	MW (SD)	N	Änderung zum Ausgangswert MW (SD)	N	MW (SD)	N	Änderung zum Ausgangswert MW (SD)
Baseline	318	65,2 (20,85)		nicht zutreffend	324	63,2 (20,11)		nicht zutreffend
Zyklus 2 Tag 15	246	65,9 (18,96)	244	-0,5 (20,03)	222	68,2 (18,22)	220	1,7 (17,52)
Zyklus 4 Tag 1	178	66,4 (17,32)	176	1,9 (18,02)	128	69,4 (19,08)	126	-0,3 (17,56)
Zyklus 5 Tag 15	119	66,3 (17,42)	119	1,2 (20,02)	76	70,1 (18,72)	74	-3,5 (22,69)
Zyklus 7 Tag 1	71	69,1 (17,52)	71	1,3 (16,50)	43	69,6 (13,99)	41	-1,9 (19,38)
Zyklus 8 Tag 15	57	66,0 (17,44)	57	-0,7 (18,19)	22	73,3 (15,40)	21	2,8 (16,77)
Zyklus 10 Tag 1	34	68,7 (20,91)	34	-0,7 (18,50)	18	47,4 (15,80)	17	3,9 (20,26)
Behandlungsende	208	55,7 (21,86)	206	-9,9 (23,33)	205	54,3 (22,64)	204	-11,1 (21,03)
MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung								

Weder im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm noch im Placebo+Paclitaxel-Arm war eine Änderung im EQ-5D Index oder VAS zu beobachten. In beiden Armen verringerten sich die Scores deutlich ausgeprägter zum Studienende.

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

In der S3-Leitlinie wird empfohlen, in der Praxis wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs zu erfragen, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren [6]. Der EQ-5D gilt in der Onkologie als weit verbreitetes sowie verlässliches und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität [52-53]. Die Ergebnisse werden daher für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar erachtet.

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

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS

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

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der ECOG-PS wurde prospektiv zu Baseline und alle vier Wochen während der Behandlung (also zu jedem Zyklus), zum Ende der Therapie und nach der Follow-up-Visite nach 30 Tagen erfasst. Die Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-PS wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Der Behandlungsunterschied wurde dabei mit einem unstratifizierten Log-Rank Test untersucht. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt wird demnach als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel**		**Placebo+Paclitaxel**		**Behandlungseffekt[a] (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	n/N	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n/N**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**
ECOG-PS ≥2	112/330	10,0 [8,3;15,0]	109/335	8,6 [6,3;14,3]	0,798 [0,612;1,040], 0,0941
ECOG-PS ≥3	40/330	NE [NE;NE]	46/335	NE [13,6;NE]	0,656 [0,428;1,005], 0,0508

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

Unter der Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung kam es im Vergleich zur Placebo+Paclitaxel-Gruppe etwas später zu einer Verschlechterung im ECOG-PS auf ≥2 Punkte (10,0 Monate vs. 8,6 Monate für Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel). Das HR [95%-KI] von 0,798 [0,612;1,040] war statistisch nicht signifikant. Auch hinsichtlich der Verschlechterung auf einen ECOG-PS ≥3 Punkte lässt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied feststellen (HR [95%-KI]: 0,656 [0,428;1,005]). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs sind in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt.

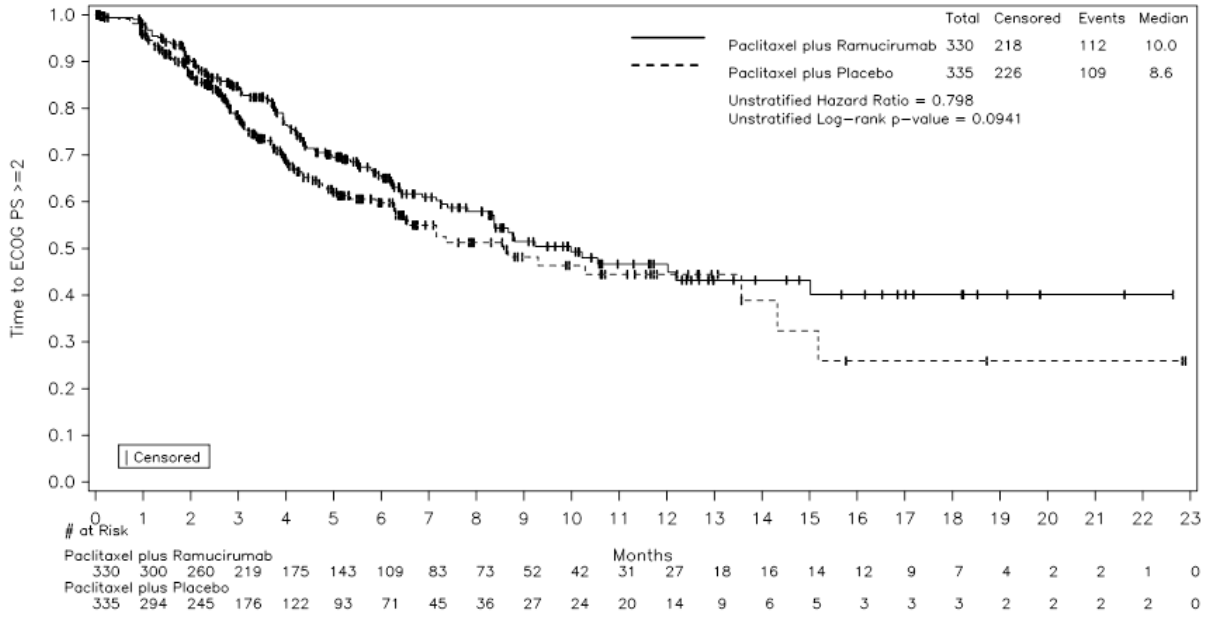

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands auf einen ECOG-PS ≥2 Punkte aus RCT (ITT-Population)

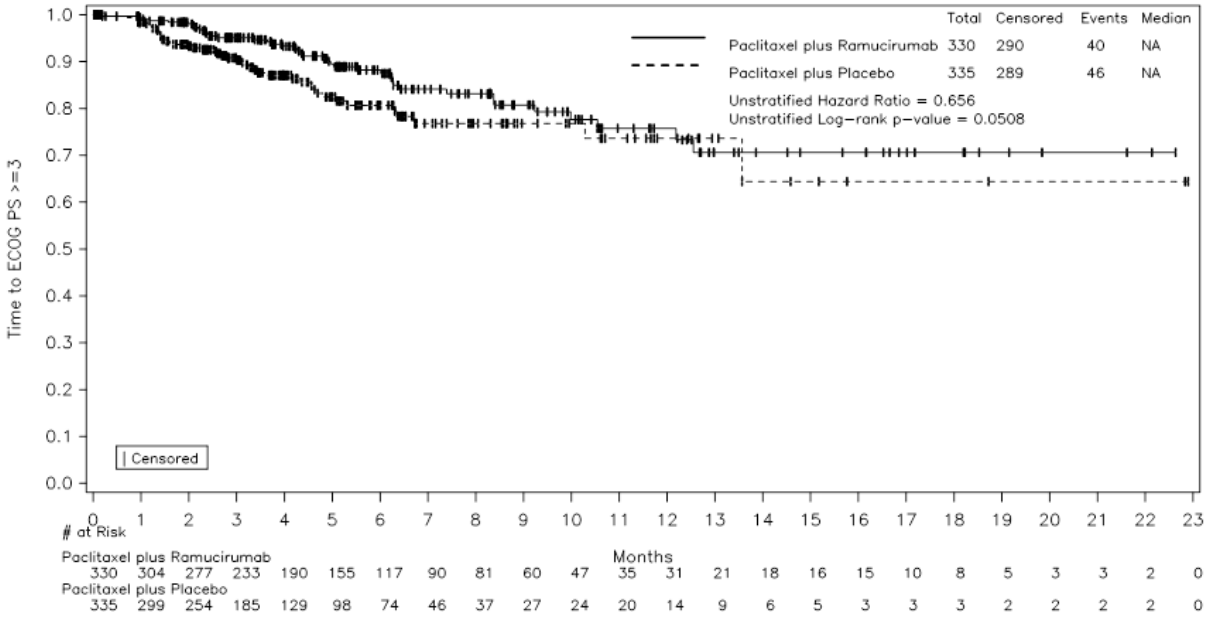

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands auf einen ECOG-PS ≥3 Punkte aus RCT (ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

Mit dem ECOG-PS werden grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt (körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit, Selbstversorgung), um den Allgemeinzustand des Patienten einzuschätzen [54]. Durch die onkologisch tätigen Ärzte erfolgt die Einstufung des ECOG-PS regelmäßig bei jeder Visite, da sich hieraus wichtige Entscheidungshilfen zur BSC- und Chemotherapie ableiten lassen, was sich auch darin ausdrückt, dass die S3-Leitlinie den Allgemeinzustand des Öfteren als Kriterium für Therapieentscheidungen benennt [6]. Somit sind die Ergebnisse des Endpunkts ECOG-PS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
RAINBOW	Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlungsphase und 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, sowie unerwünschte Ereignisse, die vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten, wurden nach MedDRA System Organ Class und preferred terms dokumentiert und der Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.02 bewertet. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden zusätzlich zu den naiven Proportionen, die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses verglichen. Als Sensitivitätsanalyse wird zudem die mean cumulative function betrachtet. Diese Methode erlaubt es auch Ereignisse über die Zeit darzustellen, die pro Patient mehrmals auftreten können. Folgende Ereignisse wurden betrachtet: • unerwünschtes Ereignis • schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis • unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥3 • Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses • unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (im Studienbericht präspezifiziert: arterielle Thromboembolien, Blutungen / Hämorrhagien, Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen, Herzinsuffizienz, gastrointestinale Perforation, Hypertonie, Infusionsreaktion, Proteinurie, Nierenversagen, venöse Thromboembolien, Leberschädigung / -versagen)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA System Organ Class und preferred terms dokumentiert und der Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.02 bewertet. Dabei waren Patienten in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe mit einem Median von 19 Wochen bzw. fünf Zyklen länger unter Behandlung als in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe (Median zwölf Wochen, d. h. drei Zyklen). Somit ist die Wahrscheinlichkeit, ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten aufgrund der wirksamkeitsgesteuerten Therapieverlängerung im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm erhöht. Aufgrund dieser Verzerrung werden im Folgenden nicht die Inzidenzraten der Behandlungsgruppen verglichen, sondern die Zeit bis zum Auftreten bzw. der Verschlechterung eines unerwünschten Ereignisses mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens post-hoc geschätzt und anhand von HR verglichen. Da jedoch davon ausgegangen werden muss, dass bei dieser Analysemethode eine informative Zensierung vorliegt, kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Da Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm länger unter Beobachtung waren, ist davon auszugehen, dass ein positiver Effekt für Ramucirumab eher unterschätzt wird, wohingegen ein positiver Effekt für die Vergleichsgruppe eher überschätzt wird. Es wurden alle Patienten mit mindestens einer Dosis Ramucirumab+Paclitaxel oder Placebo+Paclitaxel in der Gruppe der ersten Medikation, die der Patient erhalten hat (unabhängig von der Randomisierung), in die Analyse eingeschlossen (=Safety-Population). Ein Patient war der Placebo+Paclitaxel-Gruppe zugeordnet, erhielt jedoch irrtümlich Ramucirumab+Paclitaxel. Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde dieser Patient in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe ausgewertet.

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

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

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=327**		**Placebo+Paclitaxel N=329**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	n (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert**
UE	324 (99,1)	nicht berichtet	322 (97,9)	nicht berichtet	nicht berichtet
SUE	153 (46,8)	7,1 [5,7;9,3]	139 (42,2)	6,2 [4,4;14,6]	0,897 [0,712;1,131] 0,3612
UE vom CTCAE-Grad ≥3	267 (81,7)	1,4 [1,0;1,8]	206 (62,6)	2,8 [1,9;3,2]	1,461 [1,218;1,753] <0,0001
Therapieabbruch aufgrund eines UE[a]	102 (31,2)	10,6 [8,3;12,5]	80 (24,3)	10,7 [8,5;NE]	0,965 [0,719;1,296] 0,8101

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

a: Hier sind alle Patienten angegeben, die als Folge des UE Therapieabbruch angegeben haben. Es ist möglich, dass als primärer Abbruchgrund ein anderer Grund als UE angegeben wurde (wenn z. B. zeitgleich eine Progression auftrat), weshalb die Anzahl im Studienbericht Tabelle 10.1.1. für die ITT-Population niedriger ist (Therapieabbruch mit Grund UE: 39 vs. 38).

Der Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichteten, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (99,1% im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm vs. 97,9% in der Placebo+Paclitaxel-Arm). Aus diesem Grund wurde für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen keine Analyse für die Zeit bis zum Auftreten durchgeführt. Numerisch erhöht im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm war die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (47% vs. 42% im Placebo+Paclitaxel-Arm), unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥3 (82% vs. 63%) und Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (31% vs. 24%). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigte jedoch keinen Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,897 [0,712;1,131]). Ebenso zeigte sich hinsichtlich des Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,965 [0,719;1,296]). Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥3 war im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm kürzer mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,461 [1,218;1,753]). Die in der RAINBOW Studie in beiden Therapiearmen am häufigsten aufgetretenen Ereignisse vom Grad ≥3 waren Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Hypertonie

und eine Tumorprogression. Im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm traten hiervon Neutropenie, Leukopenie und Hypertonie häufiger auf als im Vergleichsarm auf.

Unerwünschte Ereignisse vom Grad 4 traten bei 22,3% der Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und in 8,2% der Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm auf wohingegen unerwünschte Ereignisse vom Grad 5 bei 11,9% der Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und in 15,5% der Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm auftraten [20].

Die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 wurden daher post-hoc in die Kategorien asymptomatisch und symptomatisch eingeteilt. Alle Laborereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 wurden als „asymptomatisch“ angenommen und alle anderen unerwünschten Ereignisse als „symptomatisch“. Als Laborereignisse wurden die folgenden Ereignisse angenommen: Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Hypertransaminasämie, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Amylase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, verringerte Albuminkonzentration im Blut, erhöhte Alkalische-Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhtes Kalzium im Blut, erhöhtes Chlorid im Blut, erhöhtes Cholesterin im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhte Laktat-Dehydrogenase, erhöhter Harnstoff im Blut, erhöhtes C-reaktives Protein, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Leberenzyme, abnormaler Leberfunktionstest, erhöhte Neutrophilenzahl, verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen, Hyperkalzämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypomagnesämie, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hypoglykämie, Hypoalbuminämie, Hypophosphatämie. Diese Laborereignisse waren ausschließlich ohne Symptomatik und daher für den Patienten nicht zu spüren, also nicht patientenrelevant. Sollte eine mit diesen Laborereignissen in Zusammenhang stehende Symptomatik aufgetreten sein, z. B. Fatigue oder Dyspnoe bei Anämie, Fieber bei Neutropenie oder Blutungen bei Thrombopenie, dann wurde diese Symptomatik innerhalb der unerwünschten Ereignisse erfasst.

Bei der Analyse zeigte sich, dass der Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 durch Laborparameter getrieben ist (siehe Abbildung 11). Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,635 [1,291;2,071]), der bei den symptomatischen Ereignissen nicht vorhanden ist (HR [95%-KI]: 1,113 [0,906;1,369], Abbildung 12).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Abbildung 8 bis Abbildung 10.

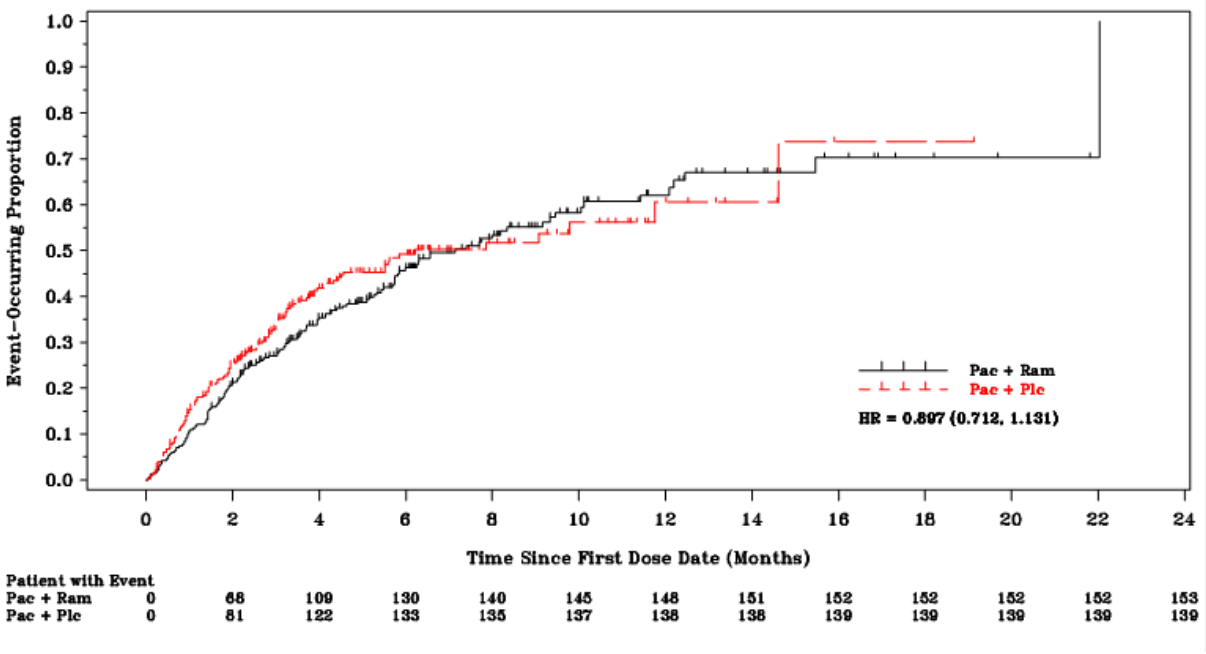

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT (Safety-Population)

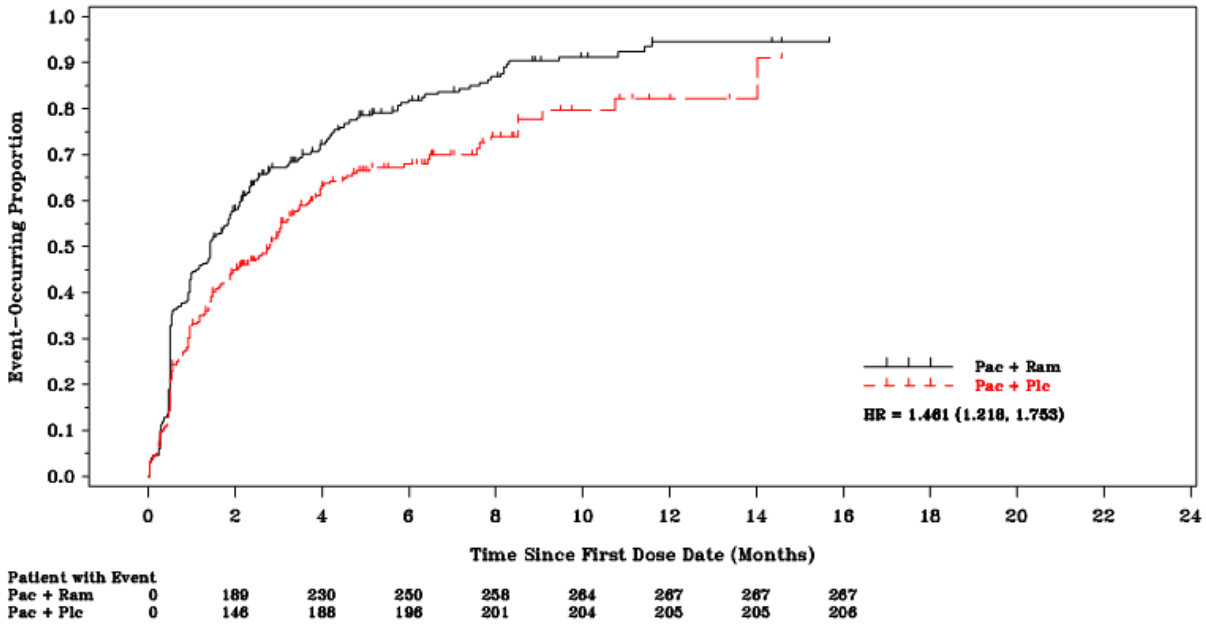

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis vom Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population)

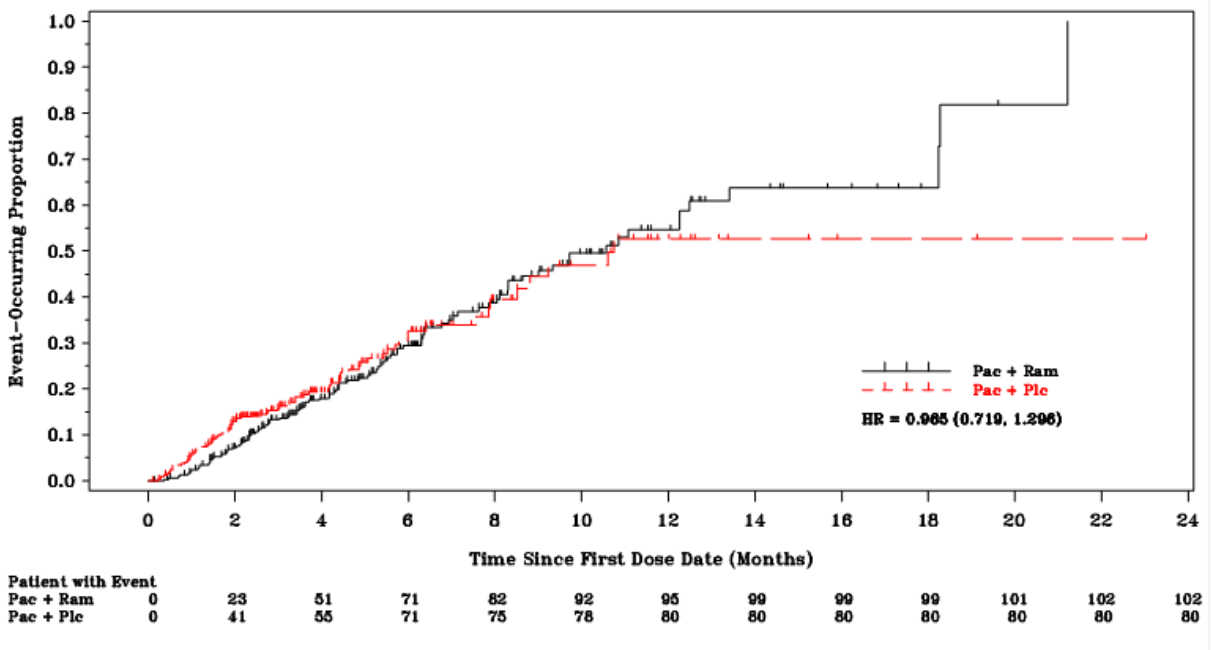

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT (Safety-Population)

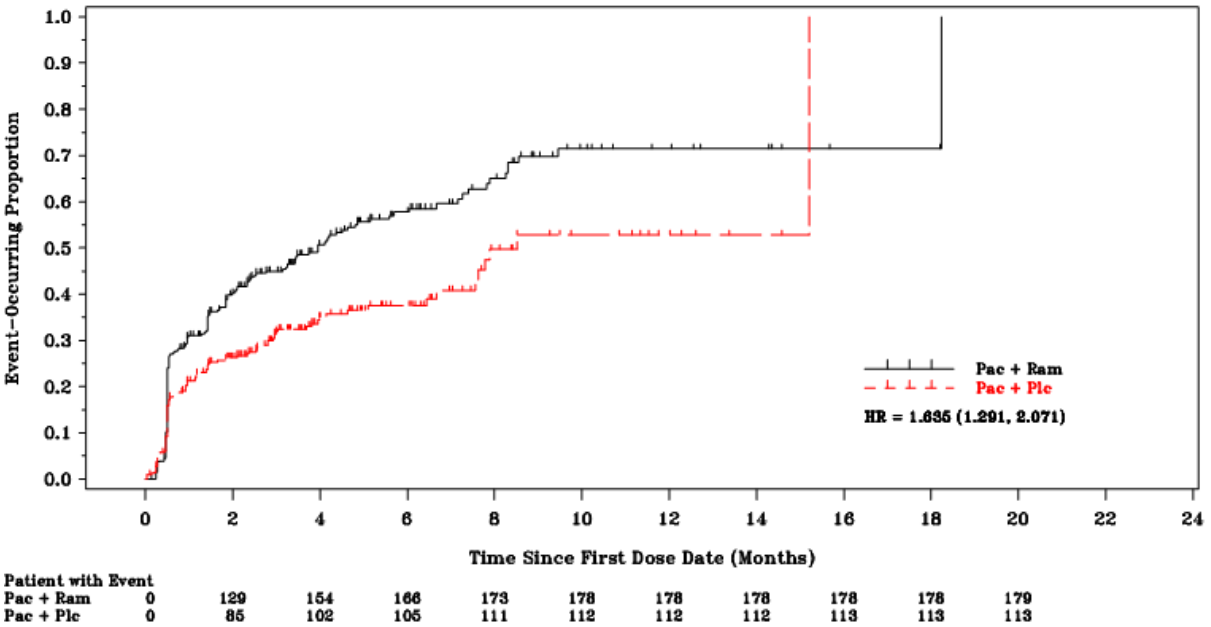

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population, nicht symptomatische Ereignisse)

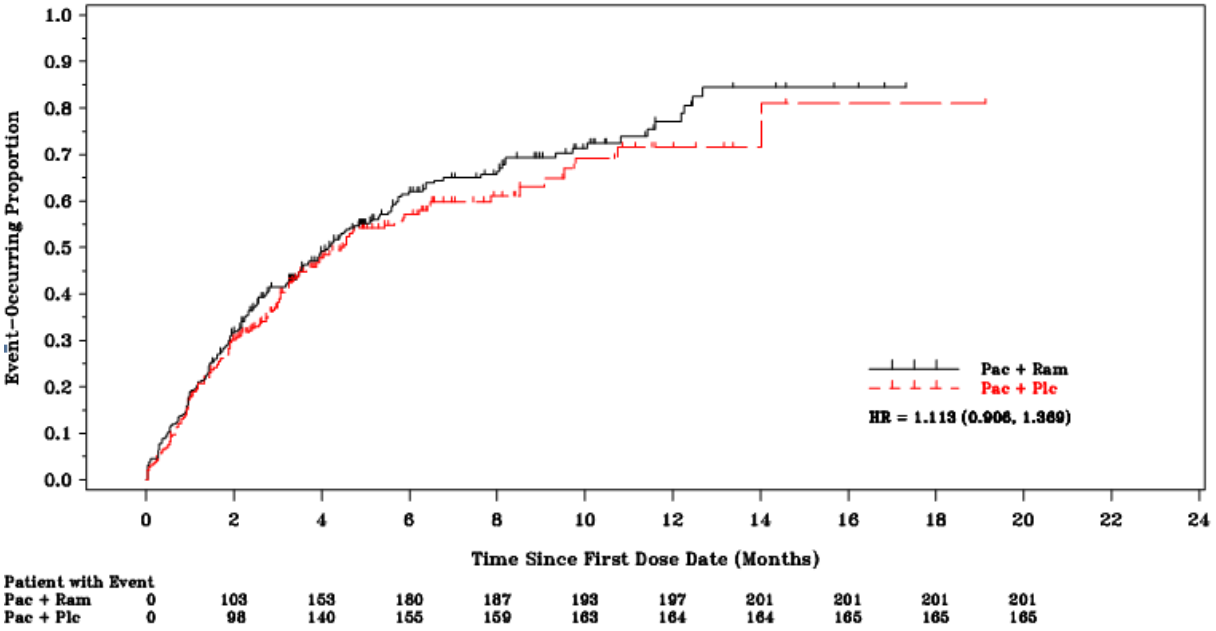

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population, symptomatische Ereignisse)

Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die mean cumulative functions für unerwünschte Ereignisse berechnet. Diese Methode erlaubt es auch, Ereignisse über die Zeit darzustellen, die pro Patient mehrmals auftreten können [71]. In Abbildung 13 und Abbildung 14 sind die zugehörigen Grafiken für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 dargestellt. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich dabei kein Behandlungsunterschied. Für unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 ist dabei ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+Paclitaxel zu sehen (HR [95%-KI]: 1,625 [1,379;1,916]). Auch hier ist das Ergebnis durch die asymptomatischen Laborereignisse getrieben (siehe Abbildung 15 und Abbildung 16).

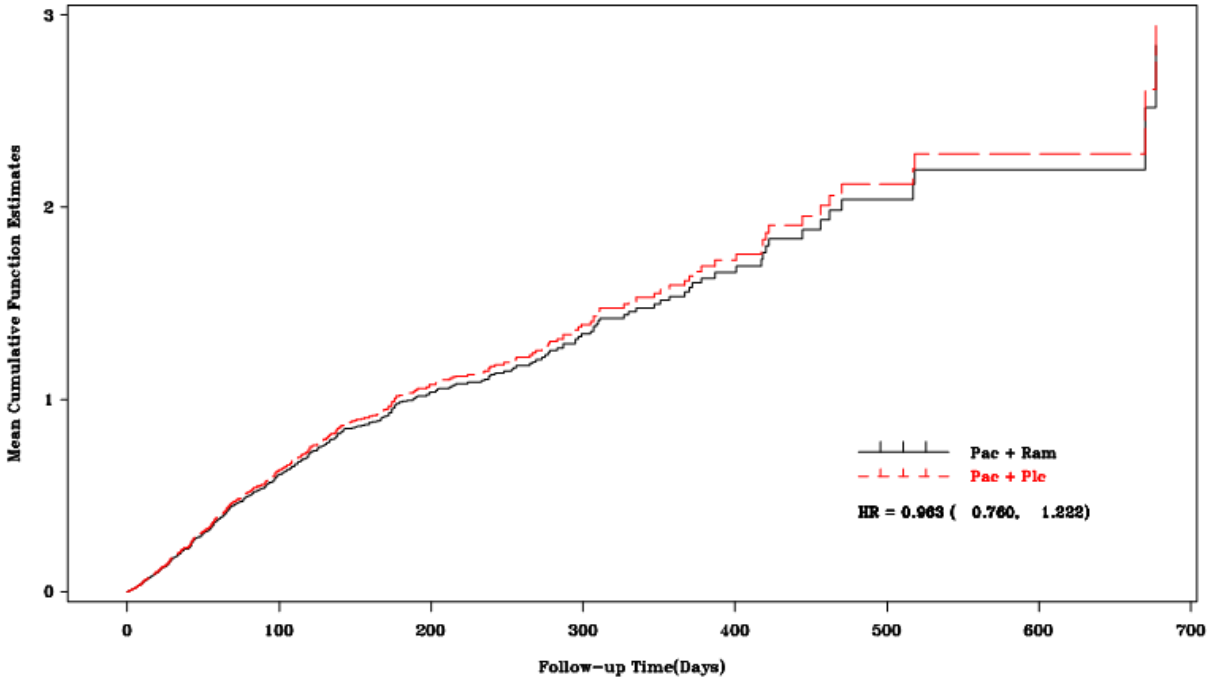

Abbildung 13: Mean cumulative function für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population)

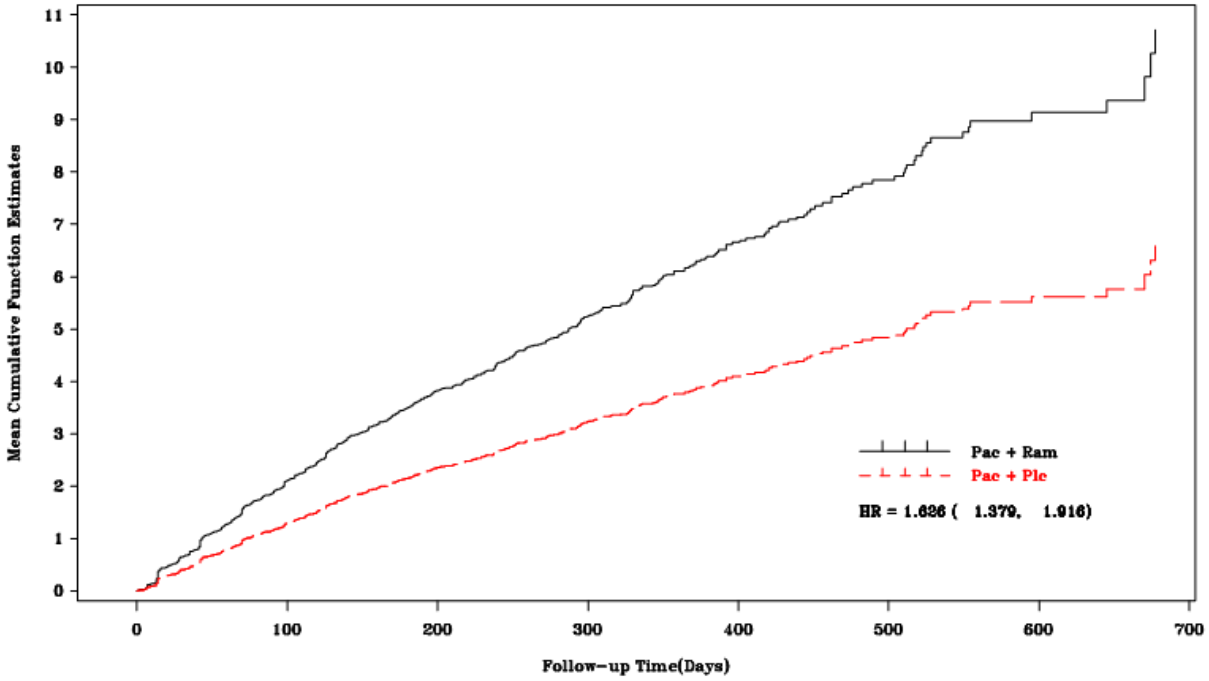

Abbildung 14: Mean cumulative function für Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population)

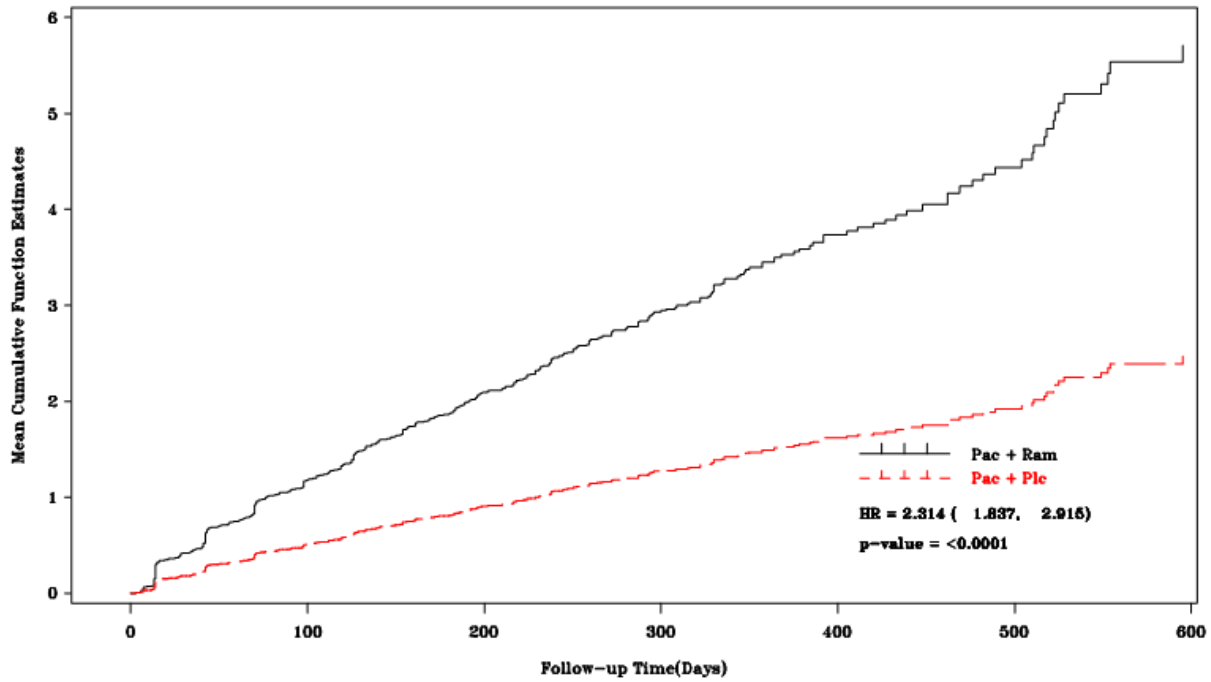

Abbildung 15: Mean cumulative function für Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population, nicht symptomatische Ereignisse)

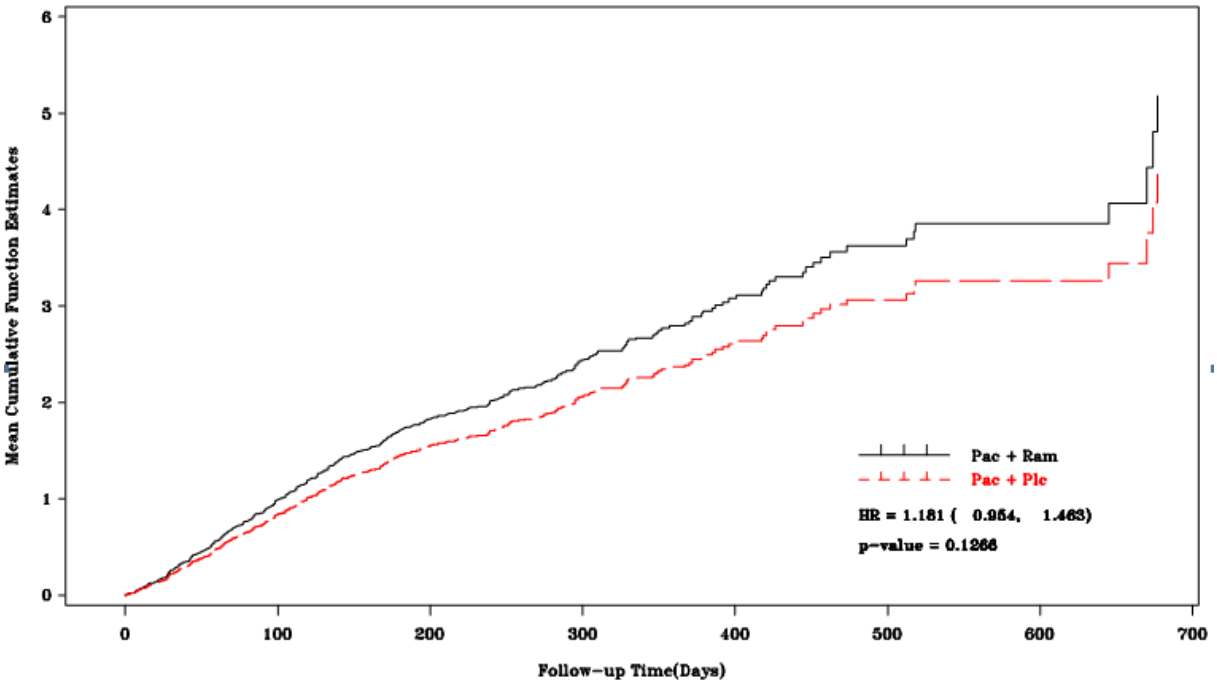

Abbildung 16: Mean cumulative function für Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 aus RCT (Safety-Population, symptomatische Ereignisse)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ergebnisses von speziellem Interesse (jeglichen Grades) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+ Paclitaxel N=327**		**Placebo+Paclitaxel N=329**		**Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**
	n (%)	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**n (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI][b] p-Wert[c]**
Arterielle Thromboembolien	6 (1,8)	NE [NE;NE]	5 (1,5)	NE [NE;NE]	0,985 [0,299;3,248] 0,9801
Blutungen / Hämorrhagien	137 (41,9)	6,0 [5,2;12,5]	59 (17,9)	NE [14,3;NE]	2,863 [2,027;4,042] <0,0001
Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen	33 (10,1)	NE [NE;NE]	20 (6,1)	NE [14,3;NE]	1,342 [0,766;2,352] 0,3021
Herzinsuffizienz	8 (2,4)	NE [NE;NE]	4 (1,2)	NE [NE;NE]	1,727 [0,519;5,749] 0,3670
Gastrointestinale Perforation	4 (1,2)	NE [NE;NE]	1 (0,3)	NE [NE;NE]	3,070 [0,340;27,743] 0,2936
Hypertonie	82 (25,1)	NE [12,9;NE]	19 (5,8)	NE [NE;NE]	4,289 [2,603;7,068] <0,0001
Infusionsreaktion	19 (5,8)	22,0 [NE;NE]	12 (3,6)	NE [NE;NE]	1,500 [0,724;3,107] 0,2735
Proteinurie	55 (16,8)	19,6 [12,9;NE]	20 (6,1)	NE [NE;NE]	2,390 [1,430;3,995] 0,0006
Nierenversagen	22 (6,7)	NE [17,3;NE]	14 (4,3)	NE [NE;NE]	1,211 [0,616;2,384] 0,5781
Venöse Thromboembolien	13 (4,0)	NE [NE;NE]	18 (5,5)	22,2 [22,2;NE]	0,591 [0,287;1,216] 0,1490
Leberschädigung/-versagen	54 (16,5)	NE [17,3;NE]	41 (12,5)	NE [NE;NE]	1,168 [0,777;1,757] 0,4542

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

a: Berechnet nach Kaplan-Meier

b: Unstratifizierter, zweiseitiger log-rank p-Wert

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

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

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse jeglichen Grades waren Blutungen / Hämorrhagien (41,9% vs. 17,9% im Ramucirumab+Paclitaxel- vs. Placebo+Paclitaxel-Arm), Hypertonie (25,1% vs. 5,8%), Proteinurie (16,8% vs. 6,1%) und Leberschädigung / -versagen (16,5% vs. 12,5%).

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+Paclitaxel (HR [95%-KI]: 2,863 [2,027;4,042]). In Abbildung 17 ist die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für alle Blutungsereignisse dargestellt. Am häufigsten trat dabei Nasenbluten vom Grad 1 oder 2 auf (Ramucirumab+Paclitaxel 100 Patienten vs. Placebo+Paclitaxel 23 Patienten mit mindestens einem Ereignis). Es wurde kein Nasenbluten vom Grad 3 beobachtet. Nur sehr wenige Patienten (sechs Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel- und ein Patient im Placebo+Paclitaxel-Arm) benötigten eine Koagulationstherapie (Kauterisierung oder Medikation) aufgrund von Nasenbluten. Das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom Grad ≥3 war in beiden Behandlungsarmen niedrig (4,3% vs. 2,4%) [20]. Insgesamt wurden im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ein Patient mit mindestens einer Blutung / Hämorrhagie vom Grad 4 und ein Patient mit einem Ereignis vom Grad 5 beobachtet, wohingegen im Placebo+Paclitaxel-Arm zwei Patienten mit Grad 4 und zwei Patienten mit Grad 5 beobachtet wurden.

Schwere Blutungen waren vor allem gastrointestinale Blutungen. In beiden Armen wurden jeweils ein Patient mit Grad 4 und ein Patient mit Grad 5 beobachtet. Insgesamt wurden im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm 33 Patienten (10,1%) mit mindestens einem gastrointestinalen hämorrhagischen Ereignis und im Placebo+Paclitaxel-Arm 20 Patienten (6,1%) berichtet. Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer gastrointestinalen Blutung konnte jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden (HR [95%-KI]: 1,342 [0,766;2,352]). Zur Illustration ist hier ebenfalls die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 18 präsentiert.

Drei Patienten brachen aufgrund von Blutungen die Therapie im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ab, wobei ein Patient Magenblutungen und zwei Patienten gastrointestinale Blutungen hatten. Im Placebo+Paclitaxel-Arm brach ein Patient aufgrund von Magenblutungen die Therapie ab.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertonie zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil mit einem HR [95%-KI] von 4,289 [2,603;7,068] für Ramucirumab+Paclitaxel. Die beobachteten Fälle von Hypertonie waren ausschließlich vom Grad 1-3 in beiden Behandlungsarmen. Unabhängig von der Behandlungsgruppe konnte der Großteil der aufgetretenen hypertensiven Ereignisse mit der Standardmedikation adäquat behandelt werden. 15,9% der Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm erhielten für mindestens ein hypertensives Ereignis begleitende Medikamente, wohingegen dieser Anteil im Placebo+Paclitaxel-Arm bei 3,3% lag. Patienten aus beiden Behandlungsarmen bekamen als antihypertensive Therapie Diuretika, periphere Vasodilatatoren, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten und Renin-Angiotensin-Blocker.

Zwei Patienten (0,6%) brachen im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm die Therapie aufgrund von Hypertonie ab, wobei eines dieser Ereignisse vom Grad 3 war. Im Placebo+Paclitaxel-Arm brach kein Patient die Therapie aufgrund von Hypertonie ab.

Bei fünf Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm wurde die Ramucirumab-Dosis aufgrund von Hypertonie verspätet gegeben oder reduziert. Bei jedem dieser fünf Patienten war genau eine Verschiebung oder Reduktion der Dosis ausreichend. Bei vier Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm wurde die Ramucirumab-Dosis aufgrund von Hypertonie ausgesetzt, wobei auch hier ein einmaliges Aussetzen bei jedem Patienten ausreichte. Im Placebo+Paclitaxel-Arm musste bei keinem Patienten die Therapie (in diesem Fall Placebo) ausgesetzt werden.

Die Paclitaxel-Dosis wurde aufgrund von Hypertonie bei zwei Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ausgesetzt, wohingegen dies bei keinem Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm berichtet wurde.

Bei einem Patienten in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe wurde die Infusionsrate aufgrund von Hypertonie modifiziert, in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe war dies jedoch bei keinem Patienten der Fall.

Aufgrund von Hypertonie wurde die Ramucirumab-Infusion bei einem Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm unterbrochen. Die Paclitaxel-Infusion wurde bei einem Patienten aus der Placebo+Paclitaxel-Gruppe aufgrund von Hypertonie unterbrochen, die Placebo-Infusion wurde nie unterbrochen.

In Abbildung 19 ist die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten von Hypertonie dargestellt.

Auch für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Proteinurie lag ein statistisch signifikanter Nachteil mit einem HR [95%-KI] von 2,390 [1,430;3,995] für Ramucirumab+Paclitaxel vor. Die aufgetretenen Fälle von Proteinurie waren vorwiegend vom Grad 1 und 2 und konnten mit Dosisverzögerungen, -reduktionen und Aussetzen der Dosis gut gehandhabt werden. Vier Patienten (1,2%) im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm hatten eine Proteinurie vom Grad 3, wohingegen dies keinen Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm betraf. Aufgrund von Proteinurie brachen vier Patienten Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und kein Patient im Placebo+Paclitaxel-Arm ab. Drei dieser Patienten hatten eine Proteinurie vom Grad 3. In Abbildung 20 findet sich die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve.

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

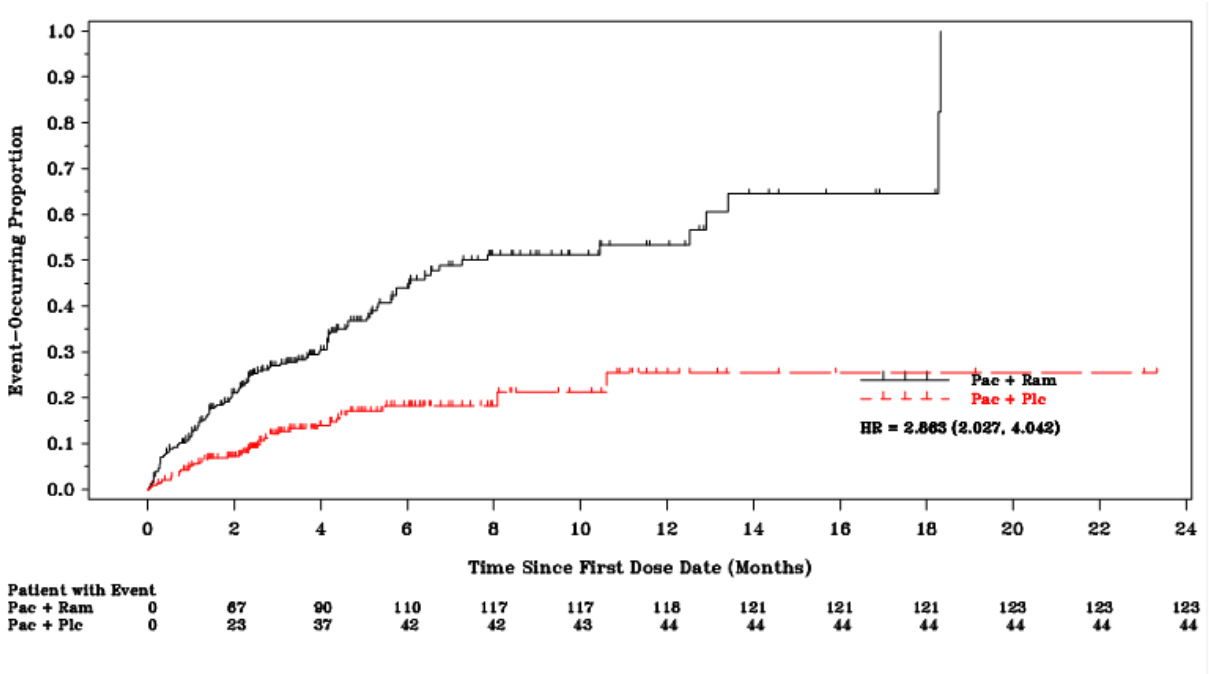

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Blutung / Hämorrhagie aus RCT (Safety-Population)

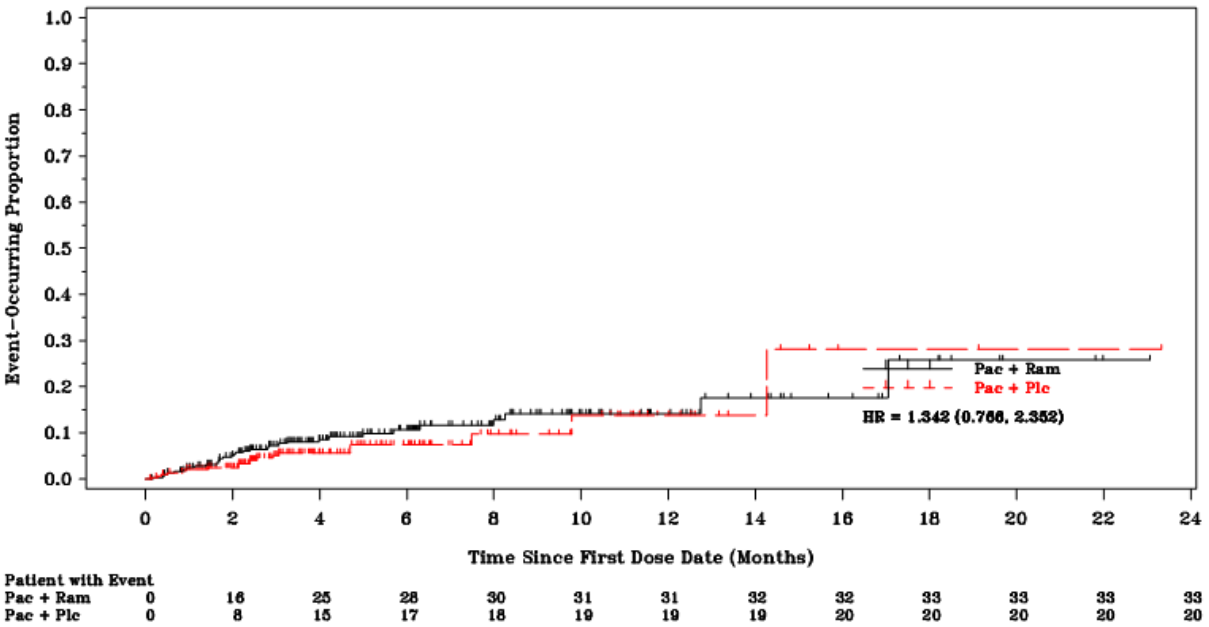

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten gastrointestinalen Blutung aus RCT (Safety-Population)

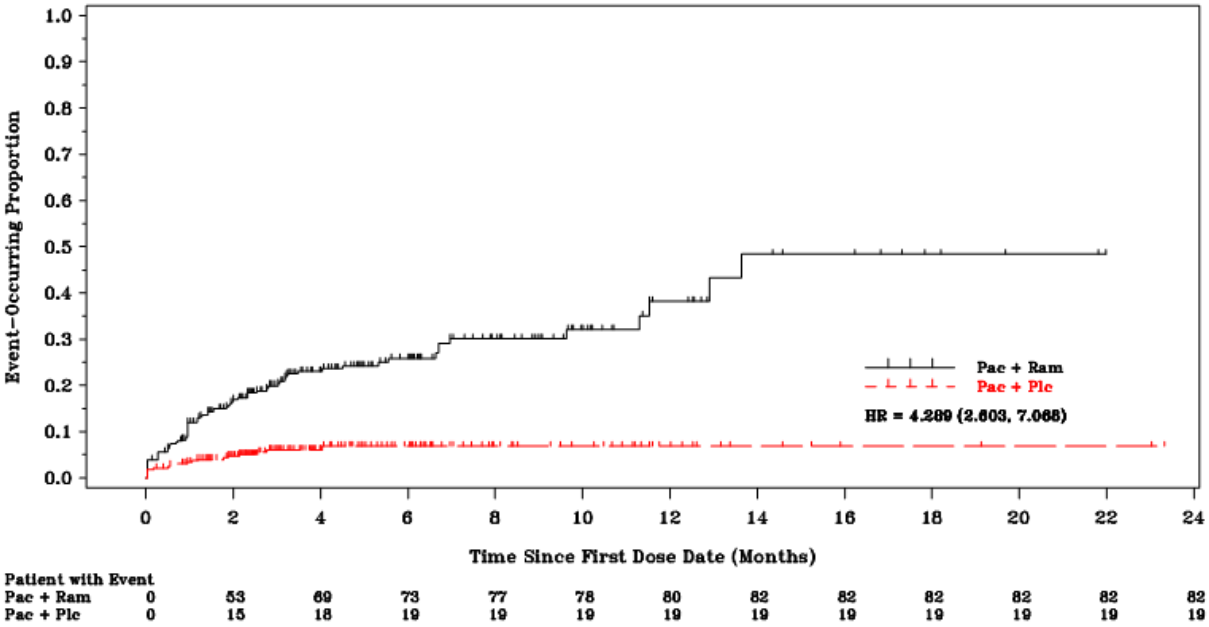

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertonie aus RCT (Safety-Population)

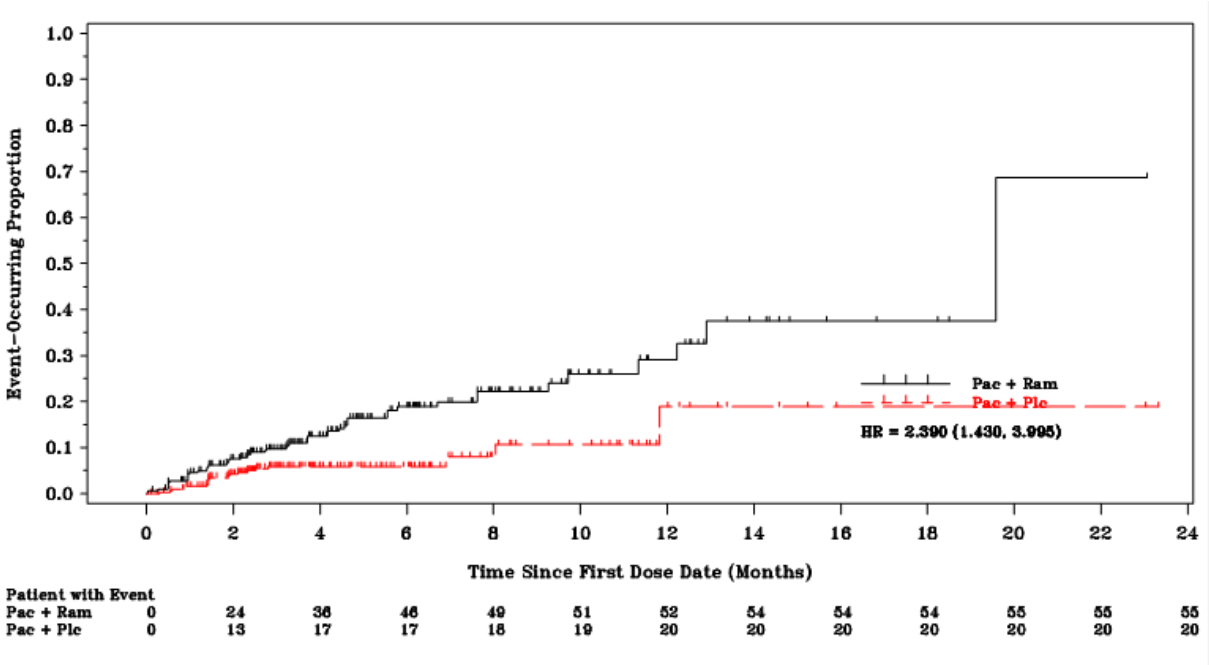

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Auftreten von Proteinurie aus RCT (Safety-Population)

Der Vollständigkeit halber wird im Folgenden zusätzlich eine Übersicht der häufig aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der RAINBOW Studie präsentiert (Tabelle 4-54), für die keine weiteren Analysen durchgeführt wurden und die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Tabelle 4-54: Häufige unerwünschte Ereignisse (Auftreten ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+Paclitaxel N=327 n (%)**		**Placebo+Paclitaxel N=329 n (%)**	
	jeglichen Grades	CTCAE-Grad ≥3	jeglichen Grades	CTCAE-Grad ≥3
Neutropenie	178 (54,4)	133 (40,7)	102 (31,0)	62 (18,8)
neutropenes Fieber	10 (3,1)	10 (3,1)	8 (2,4)	8 (2,4)
Appetitlosigkeit	131 (40,1)	10 (3,1)	105 (31,9)	13 (4,0)
Fatigue	130 (39,8)	23 (7,0)	106 (32,2)	13 (4,0)
Übelkeit	115 (35,2)	6 (1,8)	108 (32,8)	8 (2,4)
Anämie	111 (33,9)	30 (9,2)	117 (35,6)	34 (10,3)
Leukopenie	111 (33,9)	57 (17,4)	69 (21,0)	22 (6,7)
Alopezie	107 (32,7)	0	127 (38,6)	1 (0,3)
Diarrhö	106 (32,4)	12 (3,7)	76 (23,1)	5 (1,5)
Abdominaler Schmerz	101 (30,9)	18 (5,5)	67 (20,4)	11 (3,3)
Nasenbluten	100 (30,6)	0	23 (7,0)	0
Erbrechen	88 (26,9)	10 (3,1)	68 (20,7)	12 (3,6)
peripheres Ödem	82 (25,1)	5 (1,5)	45 (13,7)	2 (0,6)
Hypertonie	78 (23,9)	46 (14,1)	16 (4,9)	8 (2,4)
Verstopfung	70 (21,4)	0	71 (21,6)	2 (0,6)
Asthenie	69 (21,1)	18 (5,5)	45 (13,7)	6 (1,8)
Stomatitis	64 (19,6)	2 (0,6)	24 (7,3)	2 (0,6)
Fieber	59 (18,0)	3 (0,9)	37 (11,2)	1 (0,3)
Periphere sensorische Neuropathie	57 (17,4)	6 (1,8)	36 (10,9)	3 (0,9)
Proteinurie	54 (16,5)	4 (1,2)	20 (6,1)	0
Tumorprogression	52 (15,9)	47 (14,4)	60 (18,2)	59 (17,9)
Periphere Neuropathie	47 (14,4)	10 (3,1)	30 (9,1)	7 (2,1)
Gewichtsabnahme	45 (13,8)	6 (1,8)	49 (14,9)	4 (1,2)
Thrombozytopenie	43 (13,1)	5 (1,5)	20 (6,1)	6 (1,8)
Dyspnoe	42 (12,8)	8 (2,4)	31 (9,4)	2 (0,6)
Husten	40 (12,2)	0	25 (7,6)	0
Rückenschmerz	39 (11,9)	4 (1,2)	40 (12,2)	5 (1,5)

Studie RAINBOW	Ramucirumab+Paclitaxel N=327		Placebo+Paclitaxel N=329	
Hautausschlag	35 (10,7)	0	23 (7,9)	0
Myalgie	34 (10,4)	0	33 (10,0)	1 (0,3)
Aszites	33 (10,1)	12 (3,7)	27 (8,2)	13 (4,0)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

Nebenwirkungen sind insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen [57] und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Eine Erfassung von therapiebedingten Nebenwirkungen findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung üblicherweise regelhaft statt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

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

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- geografische Region erste Analyse: Region 1 (Europa, Israel, USA, Australien) vs. Region 2 (Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko) vs. Region 3 (Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan)[7]
- geografische Region: zweite Analyse: Region 1+2 (Europa, Israel, USA, Australien, Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko) vs. Region 3 (Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan)[7]
- ECOG-PS (0 vs. ≥1)
- Messbare Erkrankung (ja vs. nein)[7]
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. asiatisch vs. sonstige)
- Anzahl vorheriger Therapien (inkl. Erstlinie, adjuvant und neoadjuvant) (1 vs. ≥1)
- Art der Erstlinien-Therapie (zweifach vs. dreifach)
- Histologischer Subtyp (diffus vs. intestinal vs. nicht beurteilt / nicht verfügbar / fehlend)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (0-2 vs. ≥3)
- Peritonealmetastasen (ja vs. nein)
- Lebermetastasen (ja vs. nein)
- Aszites (ja vs. nein)
- Tumordifferenzierung (gut vs. moderat vs. schlecht vs. unbekannt)
- vorhergehende Gastrektomie (ja vs. nein)
- Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate)[7]

- Gewichtsverlust in den vorhergehenden drei Monaten (≥10% vs. <10%)
- Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang)

Der Trennpunkt für den Faktor Alter wurde analog zu der in der Studie geplanten Klassifizierung für Alter gewählt. Dies entspricht der von der EMA in ihrer „Guidance on Studies in Support of special populations: Geriatrics“ genannten Grenze für geriatrische Patienten: 65 Jahre und älter [72]. Auch in Deutschland wird die Altersgruppe 65+ vom Statistischen Bundesamt zu Erhebungen für die ältere Bevölkerung gewählt [73]. Es erscheint daher sinnvoll, diese beiden Altersgruppen (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) als Subgruppen zu betrachten.

Die Subgruppen geografische Region, messbare Erkrankung und Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate) wurden entsprechend der Stratifizierungskriterien für die Randomisierung gewählt, da sie als potenziell prognostische Faktoren erachtet werden. Dabei wurde, wie im Analyseplan vorgesehen, einerseits die Stratifizierung gemäß Dokumentation im IVRS und als Sensitivitätsanalyse die Stratifizierung gemäß Dokumentation im eCRF berücksichtigt.

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

Die Studie wurde nach geografischer Region stratifiziert randomisiert, da sich der Behandlungsstandard in den einzelnen Regionen unterscheidet und die Region somit als wichtiger prognostischer Faktor angesehen wird. In asiatischen Studien wurden hohe Raten an Salvage-Therapien berichtet, aufgrund derer eine höhere Rate an Drittlinien-Therapien erwartet wurde. Aufgrund des potenziellen Einflusses auf das Gesamtüberleben wurden auch die Region 1 (Europa, Nordamerika, Australien) und Region 2 (Südamerika) kombiniert vs. Region 3 (Asien) verglichen. In den einzelnen Ländern wurden zum Teil sehr geringe Patientenzahlen beobachtet (siehe Tabelle 4-55), weshalb eine Analyse auf Länderebene nicht sinnvoll erscheint. Aus diesen Gründen werden keine getrennten Analysen für einzelne Länder oder Zentren durchgeführt.

Die Randomisierung erfolgte zudem stratifiziert nach messbarer Erkrankung und der Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie. Patienten mit einer Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie von mehr als sechs Monaten profitieren möglicherweise mehr von einer Folgetherapie [4,69,74], weshalb dieser Faktor als prognostisch wichtig erachtet wird. Die Stratifizierung nach Messbarkeit der Erkrankung wurde vor allem deshalb ausgewählt, um eine Ausgeglichenheit im Anteil an Patienten mit messbarer Erkrankung zu erreichen, weil die objektive Ansprechrate als sekundärer Endpunkt in der Studie analysiert wurde. Diese drei Stratifizierungsparameter wurden mit den regulatorischen Behörden in den USA und Europa diskutiert und als angemessen akzeptiert [20].

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

Im Hinblick auf die prognostische Signifikanz verschiedener klinischer Faktoren liegen bisher bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (und Progression nach vorausgegangener Chemotherapie) keine zureichenden Informationen vor. In einer Studie von Catalano et al. [74] wurde der Einfluss von klinischen Faktoren auf das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, die eine Chemotherapie in der Zweitlinie erhielten, untersucht. Unter anderem waren folgende Faktoren unabhängig voneinander mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert: ECOG-PS 2 (gegenüber 0 und 1), ein Gewichtsverlust >5%, Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (0-2 vs. ≥3), Zeit bis zur Progression nach vorhergehender Erstlinien-Therapie (≤6 Monate vs. >6 Monate).

Dementsprechend und angepasst an die Baseline-Charakteristika werden u. a. zusätzlich der ECOG-PS (0 vs. ≥1), Gewichtsverlust in den vorhergehenden drei Monaten (≥10% vs. <10%), Peritoneal- und Lebermetastasen (ja vs. nein), Aszites (ja vs. nein), Tumordifferenzierung (gut vs. moderat vs. schlecht vs. unbekannt), vorhergehende Gastrektomie (ja vs. nein) und die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (0-2 vs. ≥3) als potenziell prognostisch wirksame Faktoren erachtet und als Subgruppen gewählt.

Ein kürzlich vorausgegangener Gewichtsverlust bei Patienten, die eine Chemotherapie für gastrointestinale Tumore erhalten sollen, beeinflusst den Erfolg der Therapie. Er steht nicht nur mit einem kürzeren Gesamtüberleben in Beziehung, sondern auch mit einer geringeren Response, geringerer Lebensqualität und einem schlechteren Performance-Status. Der Gewichtsverlust stellt eine unabhängige prognostische Variable dar [75] und entsprechend wurde in der RAINBOW Studie zusätzlich noch die Subgruppe der Patienten entsprechend ihres Gewichtsverlusts in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn gewählt (≥10% vs. <10%). Bei Patienten mit Tumorerkrankungen gilt ein Gewichtsverlust von ≥10% als schwer [76] und solche Patienten sollten ggf. unterstützend oder parenteral ernährt werden [77].

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

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

Tabelle 4-55: Randomisierte Patienten pro Land

Land	**Region**	**randomisierte Patienten pro Land**	
		Ramucirumab	**Placebo**
Argentinien	Region 2	1	0
Australien	Region 1	18	23
Österreich	Region 1	4	2
Belgien	Region 1	12	14
Brasilien	Region 2	19	16

Land	**Region**	**randomisierte Patienten pro Land**	
		Ramucirumab	**Placebo**
Bulgarien	Region 1	7	5
Chile	Region 2	1	3
Estland	Region 1	5	5
Frankreich	Region 1	20	14
Deutschland	Region 1	20	20
Großbritannien	Region 1	6	9
Hongkong	Region 3	2	1
Ungarn	Region 1	20	9
Israel	Region 1	15	15
Italien	Region 1	13	15
Japan	Region 3	68	72
Korea	Region 3	23	22
Litauen	Region 1	6	6
Mexiko	Region 2	2	2
Polen	Region 1	15	18
Portugal	Region 1	2	0
Rumänien	Region 1	7	7
Russland	Region 1	8	13
Singapur	Region 3	2	3
Spanien	Region 1	8	13
Taiwan	Region 3	14	16
USA	Region 1	12	12

Anmerkungen: stratifizierte Blockrandomisierung nach

- geografische Region (Europa, Israel, USA und Australien vs. Argentinien, Brasilien, Chile und Mexiko vs. Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan)
- messbare Erkrankung (ja vs. nein)
- Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate)

Eine Übersicht über die Interaktions-p-Werte sind in Tabelle 4-56 bis Tabelle 4-58 zu finden. Falls sich daraus ein Hinweis ($p<0,2$) oder ein Beleg ($p<0,05$) auf eine Effektmodifikation ableiten lässt, werden die entsprechenden Subgruppenergebnisse getrennt für die einzelnen Subgruppenkategorien präsentiert.

Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um die interne Konsistenz der Studienergebnisse zu zeigen, also zu untersuchen, ob eine signifikante Behandlungsheterogenität in irgendeiner Subgruppe besteht. Es findet sich dazu eine ausführliche Diskussion im Studienbericht. Zur Interpretation der Subgruppenergebnisse

wurde der Ansatz von Fleming herangezogen [20], um Informationen über die erwartete Variabilität der Behandlungseffekte in den einzelnen präspezifizierten Subgruppen zu erhalten und damit über die erwarteten zufälligen Ergebnisse. Dies hängt von der Fallzahl, der Effektgröße (also dem HR) und der Anzahl der Patienten in jeder Subgruppe ab. In der RAINBOW Studie wurden insgesamt 18 subgruppenbildende Kovariablen präspezifiziert, so dass insgesamt 41 Subgruppen untersucht wurden. Es wurden anhand der beobachteten Gruppenzuordnung und den Ergebnissen zum Gesamtüberleben 10.000 Studien nach der Fleming-Methode simuliert [78]. Dazu wurden die Subgruppenausprägungen zufällig auf die Patienten verteilt, so dass die Randverteilung in den einzelnen Kovariablen erhalten bleibt. In jeder der so simulierten 10.000 Studien wurden die präspezifizierten Subgruppenanalysen (stratifizierte Cox-Regressionen) durchgeführt. Die resultierenden HR lagen in 95,3% der Studien ≥1 für eine oder mehrere Subgruppen, obwohl diese Subgruppen zufällig auf Basis eines Datensatzes, in dem das erwartete HR in jeder Subgruppe dem des Gesamteffektes (HR=0,807) entspricht, erstellt wurden. Wie erwartet wurde ein HR >1 eher in kleinen Subgruppen beobachtet.

Da zusätzlich weitere post-hoc-Subgruppenanalysen durchgeführt werden, sind noch mehr zufällige Ergebnisse zu erwarten. Die Ergebnisse werden daher vorrangig inhaltlich diskutiert und die Fazitrelevanz individuell betrachtet. Grundsätzlich werden aber Hinweise auf quantitative Interaktionen, bei denen die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen in die gleiche Richtung zeigen, jedoch nur einige Subgruppen statistische Signifikanz aufweisen, als nicht fazitrelevant angesehen und für die Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt. Bei Hinweisen auf qualitative Interaktion werden die einzelnen Subgruppenergebnisse stets in Zusammenhang mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation interpretiert. Bei Belegen auf Interaktion werden nur die einzelnen Effektschätzer der Subgruppen betrachtet, nicht jedoch der Gesamteffekt.

Es werden die im Studienbericht präsentierten Subgruppenauswertungen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben berichtet. Zusätzlich werden für die Endpunkte Tumorbewertung, Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS auf einen ECOG-PS ≥2 und unerwünschte Ereignisse die Subgruppen nach Geschlecht und Alter präsentiert. Wie oben bereits erwähnt, war die in Abschnitt 4.2.5.5 geforderte Subgruppe nach Krankheitsschwere bzw. –stadium nicht nötig, da die betrachteten Patienten bereits im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krebserkrankung behandelt werden und somit nur diese Subgruppe betrachtet wird. Ebenso werden Zentrums- und Ländereffekte nicht präsentiert, da in den einzelnen Ländern zum Teil sehr geringe Patientenzahlen beobachtet wurden (siehe Tabelle 4-55), weshalb eine Analyse auf Länder- oder Zentrenebene nicht sinnvoll erscheint. Für die Endpunkte Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) werden aufgrund der zum Teil sehr geringen Patientenzahlen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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

Tabelle 4-56: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (1)

Endpunkt	**p-Wert aus Interaktionstest**						
	Geschlecht	**Alter**	**Region erste Analyse[c]**	**Region zweite Analyse[d]**	**ECOG-PS**	**Messbare Erkrankung**	**Ethnische Zugehörigkeit**
Gesamtüberleben[a]	0,4513	0,3712	0,2687	0,1178[+]	0,8508	0,0503[+]	0,4407
Progressionsfreies Überleben[a]	0,2655	0,1776[+]	0,7798	0,9296	0,2666	0,1089[+]	0,9776
Objektive Ansprechrate	0,9393	0,2446	n. d.				
Krankheitskontrollrate	0,8388	0,1540[+]					
Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes gemessen mittels des ECOG-PS auf einen ECOG-PS ≥2	0,2573	0,5468					
Zeit bis zum Auftreten eines UE[b]	n.d.	n.d.					
Zeit bis zum Auftreten eines SUE[b]	0,3874	0,4613					
Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad ≥3[b]	0,6930	0,0540[+]					
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund UE[b]	0,4026	0,3431					
Arterielle Thromboembolien[b]	0,9915	0,9901					
Blutungen / Hämorrhagien[b]	0,3860	0,6787					
Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen[b]	0,2113	0,4235					
Herzinsuffizienz[b]	0,0978[+]	0,2113					
Gastrointestinale Perforation[b]	0,9958	0,9957					

Endpunkt	**p-Wert aus Interaktionstest**						
	Geschlecht	**Alter**	**Region erste Analyse[c]**	**Region zweite Analyse[d]**	**ECOG-PS**	**Messbare Erkrankung**	**Ethnische Zugehörigkeit**
Hypertonie[b]	0,6713	0,5981					
Infusionsreaktion[b]	0,7778	0,8559					
Proteinurie[b]	0,5177	0,6953					
Nierenversagen[b]	0,3828	0,3576					
Venöse Thromboembolien[b]	0,4310	0,2455					

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n.d.: nicht durchgeführt; SUE: schwerwiegenden unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschte Ereignisse

a: p-Wert basiert auf Wald Test der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe aus dem stratifizierten Cox-Modell (nach Randomisierungsstrata: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung, Region); ist die untersuchte Subgruppe gleichzeitig Stratifizierungsparameter, so wird diese Variable üblicherweise nicht mit in das Modell aufgenommen

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

c: Analyse Region 1 vs. Region 2 vs. Region 3

d: Analyse kombinierte Region 1+2 vs. Region 3

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

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

Tabelle 4-57: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (2)

Endpunkt	**p-Wert aus Interaktionstest**						
	Anzahl vorherige Therapien	**Art der Erstlinien-Therapie**	**Histologischer Subtyp**	**Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe**	**Peritoneal-metastasen**	**Leber-metastasen**	**Aszites**
Gesamtüberleben[a]	0,4980	0,2642	0,4142	0,7111	0,9364	0,3622	0,5654
Progressionsfreies Überleben[a]	0,5296	0,5170	0,2498	0,5865	0,0453*	0,0061*	0,0483*

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

a: p-Wert basiert auf Wald Test der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe aus dem stratifizierten Cox-Modell (nach Randomisierungsstrata: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung, Region); ist die untersuchte Subgruppe gleichzeitig Stratifizierungsparameter, so wird diese Variable üblicherweise nicht mit in das Modell aufgenommen

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

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

Tabelle 4-58: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests (3)

Endpunkt	**p-Wert aus Interaktionstest**				
	Tumordifferenzierung	**Gastrektomie**	**Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie**	**Gewichtsverlust**	**Lokalisation des Primärtumors**
Gesamtüberleben[a]	0,7705	0,3282	0,1295[+]	0,8748	0,0214*
Progressionsfreies Überleben[a]	0,3781	0,8565	0,1854[+]	0,2380	0,0194*

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

a: p-Wert basiert auf Wald Test der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe aus dem stratifizierten Cox-Modell (nach Randomisierungsstrata: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung, Region); ist die untersuchte Subgruppe gleichzeitig Stratifizierungsparameter, so wird diese Variable üblicherweise nicht mit in das Modell aufgenommen

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

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

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAINBOW	Ramucirumab+ Paclitaxel		Placebo+Paclitaxel		Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR[a] [95%-KI], p-Wert
Region					
1+2	171/221	8,5	178/221	5,9	0,732 [0,591;0,907], 0,0042
3	85/109	12,1	82/114	10,5	0,986 [0,727;1,337], 0,9287
messbare Erkrankung					
nein	53/63	7,6	48/62	7,8	1,101 [0,739;1,641], 0,6353
ja	203/267	10,2	212/273	7,3	0,750 [0,617;0,911], 0,0038
Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie					
<6 Monate	198/250	8,5	200/256	7,0	0,871 [0,714;1,062], 0,1745
≥6 Monate	58/80	12,5	60/79	7,8	0,615 [0,422;0,896], 0,0104
Lokalisation des Primärtumors					
Magen	209/264	n. b.	198/264	n. b.	0,899 [0,736;1,096], 0,2958
gastroösophagealer Übergang	47/66		62/71		0,521 [0,348;0,781], 0,0014

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

Region 1: Europa, Israel, USA, Australien

Region 2: Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko

Region 3: Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan

a: stratifiziert nach geografische Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung (primäre Analyse)

Beim Gesamtüberleben lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die kombinierte Region (p=0,1178), die Messbarkeit der Erkrankung (p=0,0503) und die Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (p=0,1295) vor. Ein Beleg auf eine Effektmodifikation zeigte sich durch die Lokalisation des Primärtumors (p=0,0214).

Die separate Betrachtung der Subgruppen zeigt einen zumindest numerischen Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel in allen Subgruppen mit der Ausnahme der Subgruppen ohne messbare Erkrankung.

Hinsichtlich der Regionen zeigt die kombinierte Region 1+2 (Europa, Israel, USA, Australien, Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko) analog zur Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber

Placebo+Paclitaxel (HR [95%]: 0,732 [0,591;0,907]). Für die Region 3 (Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan) ist dieser Effekt ebenfalls zu sehen, jedoch nicht statistisch signifikant. Die Interaktion ist somit rein quantitativer Natur und damit nicht fazitrelevant.

Ein ähnlicher Sachverhalt zeigt sich für die Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie. Für die Subgruppe der Patienten mit einer Progression ≥6 Monate seit Beginn der Erstlinien-Therapie konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel gezeigt werden (HR [95%]: 0,615 [0,422;0,896]). Für Patienten mit einer Progression innerhalb von sechs Monaten zeigte der Schätzer in die gleiche Richtung, der Effekt war jedoch statistisch nicht signifikant (HR [95%]: 0,871 [0,714;1,062]). Auch diese Interaktion war quantitativer Natur und wird als nicht fazitrelevant erachtet.

Für die Messbarkeit der Erkrankung lag eine qualitative Interaktion vor. Über 80% der Studienteilnehmer hatte eine messbare Erkrankung an Baseline und für diese Patienten konnte analog zur Gesamtpopulation mit einem HR [95%-KI] von 0,750 [0,617;0,911] ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel gezeigt werden. Für Patienten ohne messbare Erkrankung konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden, der Schätzer zeigte jedoch in die andere Richtung (HR [95%-KI]: 1,101 [0,739;1,641]). Wie in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben, ist die beobachtete Variabilität der Effektgrößen in den einzelnen Subgruppen für die Größe der Studie und die Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen durchaus zu erwarten und wird als zufällig angesehen.

Lag der primäre Tumor im Magen, so konnte für diese Patienten kein Behandlungsunterschied festgestellt werden (HR [95%-KI]: 0,899 [0,736;1,096]). Für Patienten mit dem Primärtumor im gastroösophagealen Übergang war ein statistisch signifikanter Vorteil analog zur Gesamtpopulation sichtbar (HR [95%-KI]: 0,521 [0,348;0,781]). Auch hier liegt eine quantitative Interaktion vor, die als nicht fazitrelevant angesehen wird.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-59 dargestellt, die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots inklusive deskriptiver Maßzahlen und Ergebnissen des Gruppenvergleichs finden sich, soweit verfügbar, in Abbildung 21 bis Abbildung 26.

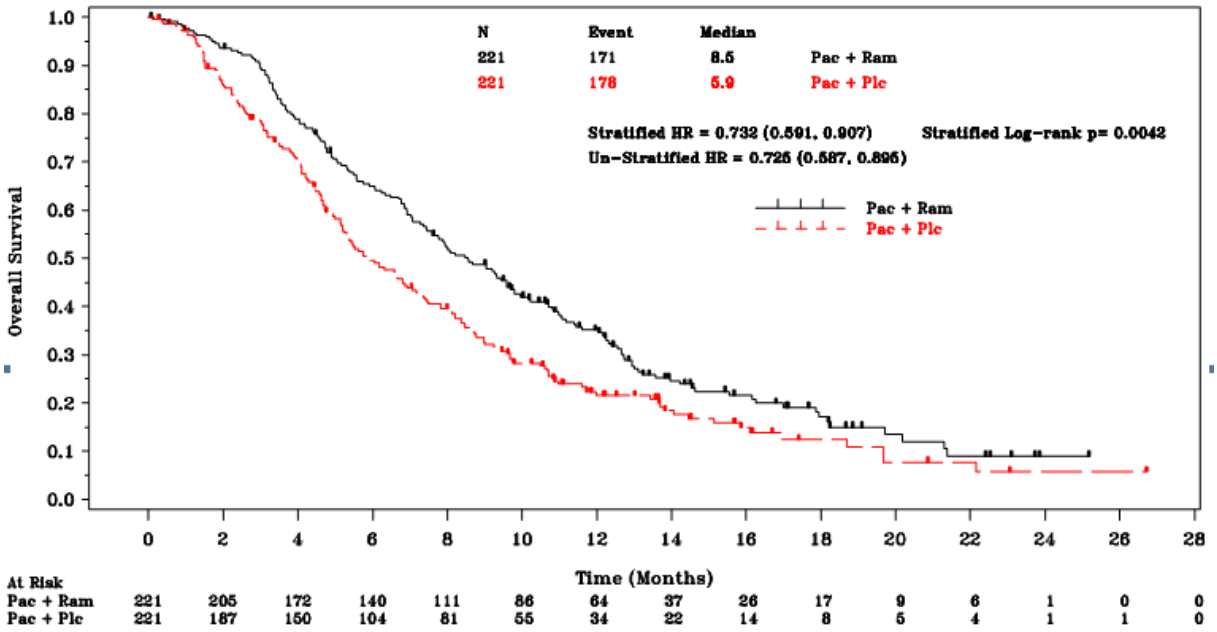

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: Region 1+2 (ITT-Population)

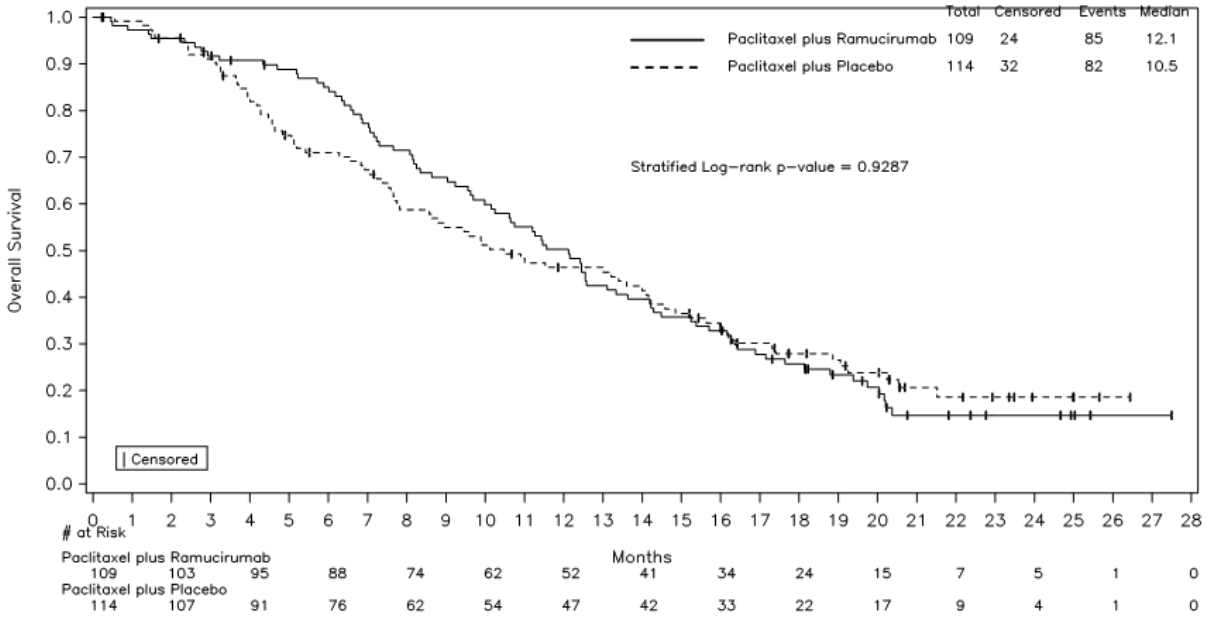

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: Region 3 (ITT-Population)

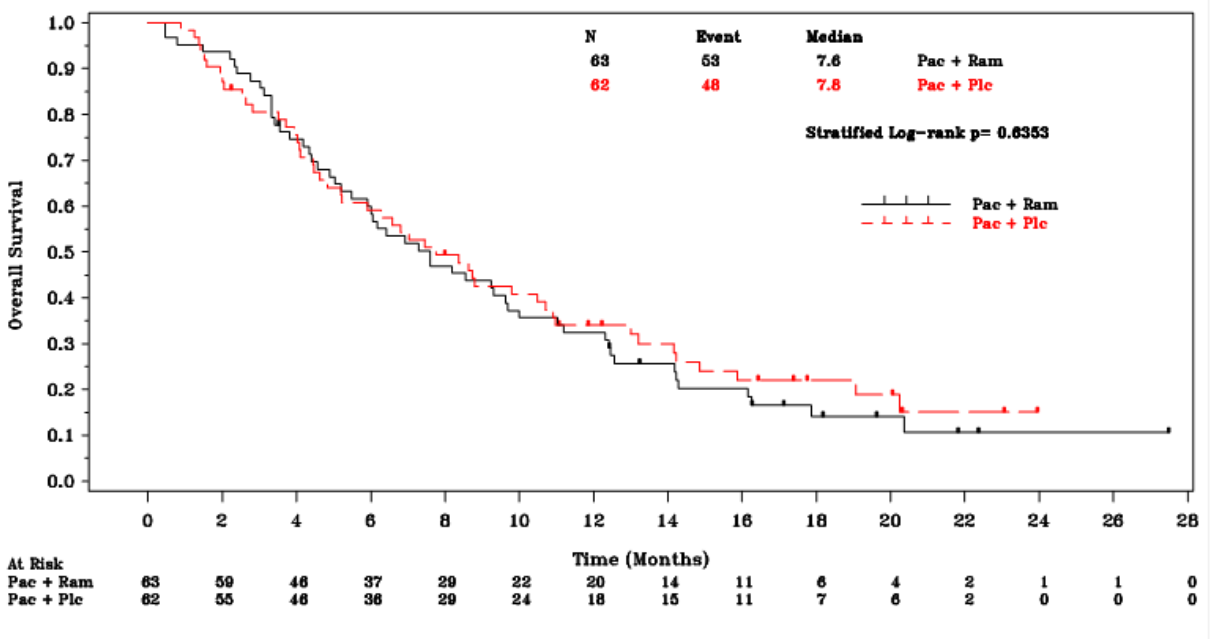

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: nicht-messbare Erkrankung (ITT-Population)

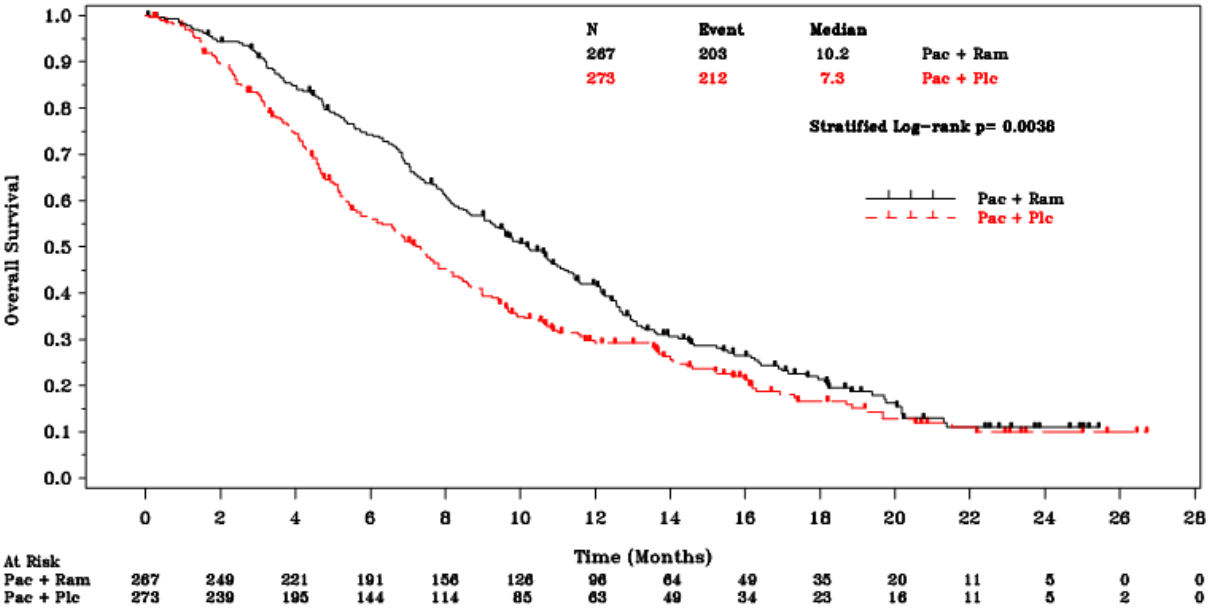

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: messbare Erkrankung (ITT-Population)

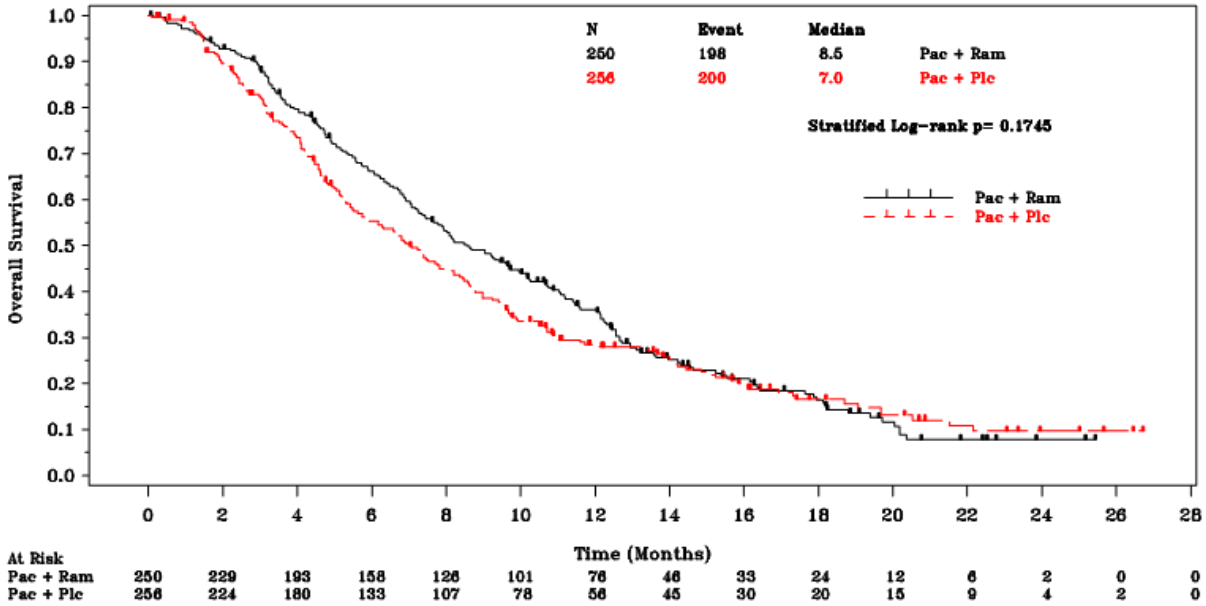

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monate (ITT-Population)

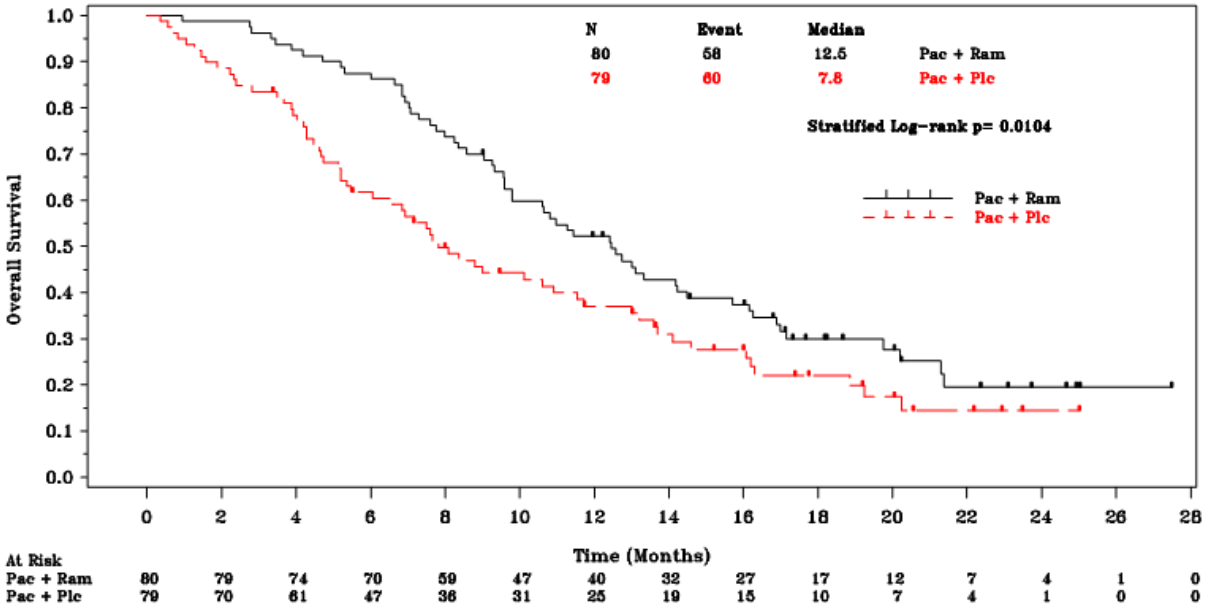

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ≥6 Monate (ITT-Population)

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAINBOW	Ramucirumab+ Paclitaxel		Placebo+Paclitaxel		Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR[a] [95%-KI], p-Wert
Alter					
<65	171/204	4,3	187/212	2,8	0,572 [0,460;0,711], <0,0001
≥65	108/126	4,6	109/123	2,9	0,673 [0,506;0,894], 0,0066
Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie					
<6 Monate	214/250	4,2	224/256	2,9	0,676 [0,558;0,819], <0,0001
≥6 Monate	65/80	5,6	72/79	2,8	0,512 [0,359;0,731], 0,0002
Messbare Erkrankung					
nein	52/63	4,1	56/62	4,1	0,833 [0,559;1,239], 0,3762
ja	227/267	4,7	240/273	2,8	0,599 [0,497;0,721], <0,0001
Lokalisation des Primärtumors					
Magen	227/264	n. b.	231/264	n. b.	0,694 [0,575;0,838], 0,0002
gastroösophagealer Übergang	52/66		65/71		0,387 [0,256;0,587], <0,0001
Peritonealmetastasen					
ja	138/163	n. b.	129/152	n. b.	0,726 [0,564;0,936], 0,0144
nein	141/167		167/183		0,526 [0,415;0,666], <0,0001
Lebermetastasen					
ja	129/150	n. b.	132/138	n. b.	0,466 [0,359;0,604], <0,0001
nein	150/180		164/197		0,762 [0,607;0,958], 0,0204
Aszites					
ja	110/130	n. b.	90/107	n. b.	0,785 [0,583;1,056], 0,1123
nein	169/200		206/228		0,543 [0,438;0,673], <0,0001

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

a: stratifiziert nach geografische Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie, messbare Erkrankung (primäre Analyse)

Beim progressionsfreien Überleben lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,1776), die Messbarkeit der Erkrankung (p=0,1089) und die Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie (p=0,1854) vor. Ein Beleg auf eine Effektmodifikation zeigte sich durch das Vorliegen von Peritonealmetastasen (p=0,0453),

Lebermetastasen (p=0,0061), Aszites (p=0,0483) und der Lokalisation des Primärtumors (p=0,0194).

In allen hier betrachteten Subgruppen zeigt sich ein zumindest numerischer Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel, analog zur Gesamtpopulation und somit nur quantitative Interaktionen.

Bei der separaten Betrachtung der Altersgruppen zeigen beide Subgruppen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel (HR [95%-KI] <65 Jahre: 0,572 [0,460;0,711], ≥65 Jahre: 0,673 [0,506;0,894]). Gleiches gilt für die Subgruppenbetrachtung für die Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie. Auch hier zeigen beide Subgruppen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel (HR [95%-KI] <6 Monate: 0,676 [0,558;0,819], ≥6 Monate: 0,512 [0,359;0,731]). Hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors, dem Vorliegen von Peritoneal- und Lebermetastasen sind die Interaktionen ebenfalls rein quantitativ. In allen betrachteten Subgruppen konnte der statistisch signifikante Vorteil im progressionsfreien Überleben von Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel analog zur Gesamtpopulation bestätigt werden (siehe Tabelle 4-60). Diese Interaktionseffekte sind somit nicht fazitrelevant und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Hinsichtlich der Messbarkeit der Erkrankung ist für Patienten mit messbarer Erkrankung an Baseline analog zur Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben für die Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung zu beobachten (HR [95%-KI]: 0,599 [0,497;0,721]). Für Patienten ohne messbare Erkrankung ist diese Tendenz ebenfalls zu sehen, das HR [95%-KI] ist mit 0,833 [0,559;1,239] jedoch statistisch nicht signifikant. Da bei diesen Patienten eben eine nicht messbare Erkrankung vorliegt, ist unter klinischen Aspekten die Operationalisierung des PFS entsprechend erschwert. Somit ist die genaue radiologische Einschätzung nicht möglich, wodurch sich größere Unsicherheiten in der Messung ergeben.

Ein ähnlicher Sachverhalt zeigt sich für das Vorliegen von Aszites. Für die Subgruppe der Patienten ohne Aszites kann ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel gezeigt werden (HR [95%]: 0,543 [0,438;0,673]). Für Patienten mit Aszites zeigt der Schätzer in die gleiche Richtung, der Effekt ist jedoch statistisch nicht signifikant (HR [95%]: 0,785 [0,583;1,056]). Die Interaktionen sind rein quantitativer Natur und werden als nicht fazitrelevant erachtet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-60 dargestellt, die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots inklusive deskriptiver Maßzahlen und Ergebnissen des Gruppenvergleichs finden sich, soweit verfügbar, in Abbildung 27 bis Abbildung 32.

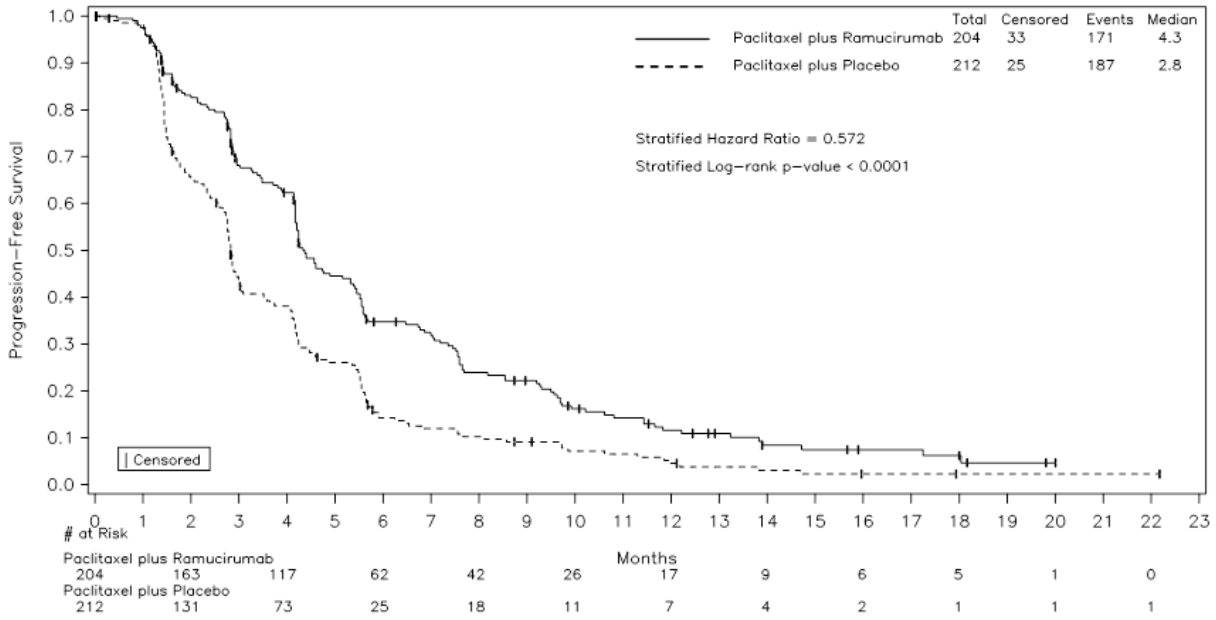

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: Alter <65 Jahre (ITT-Population)

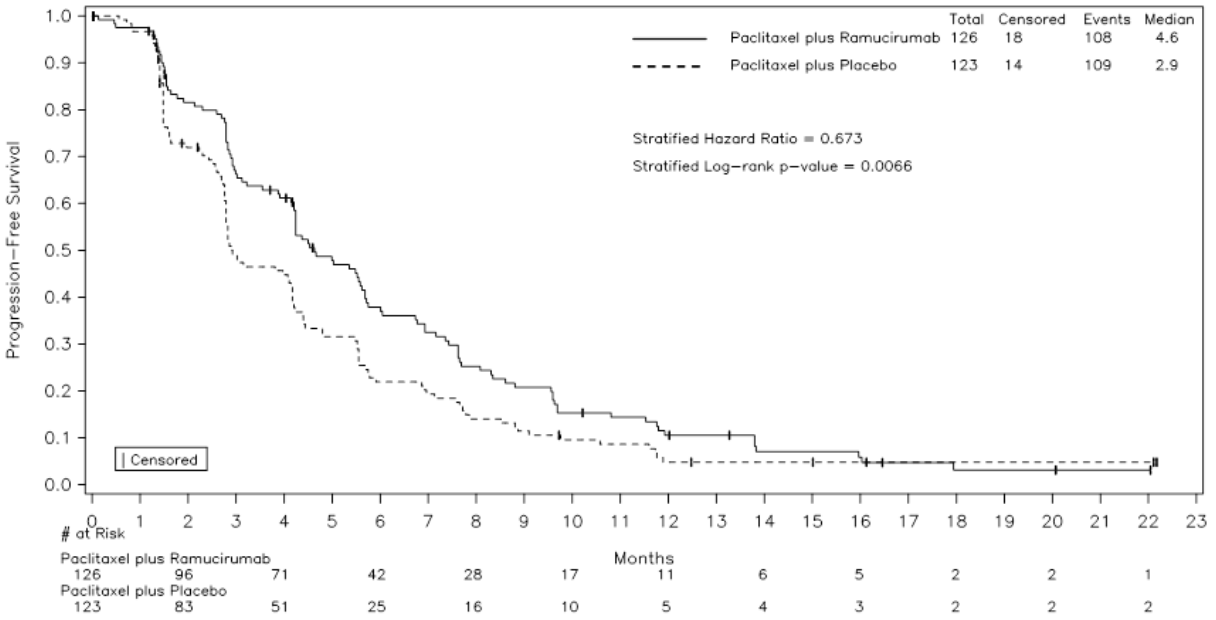

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: Alter ≥65 Jahre (ITT-Population)

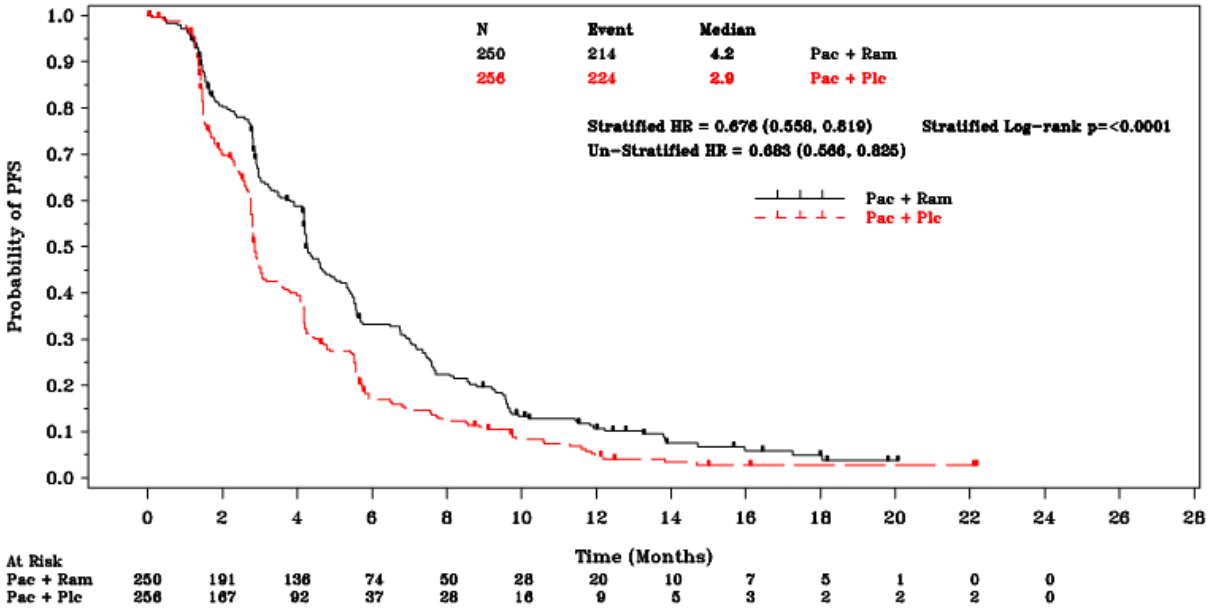

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie <6 Monate (ITT-Population)

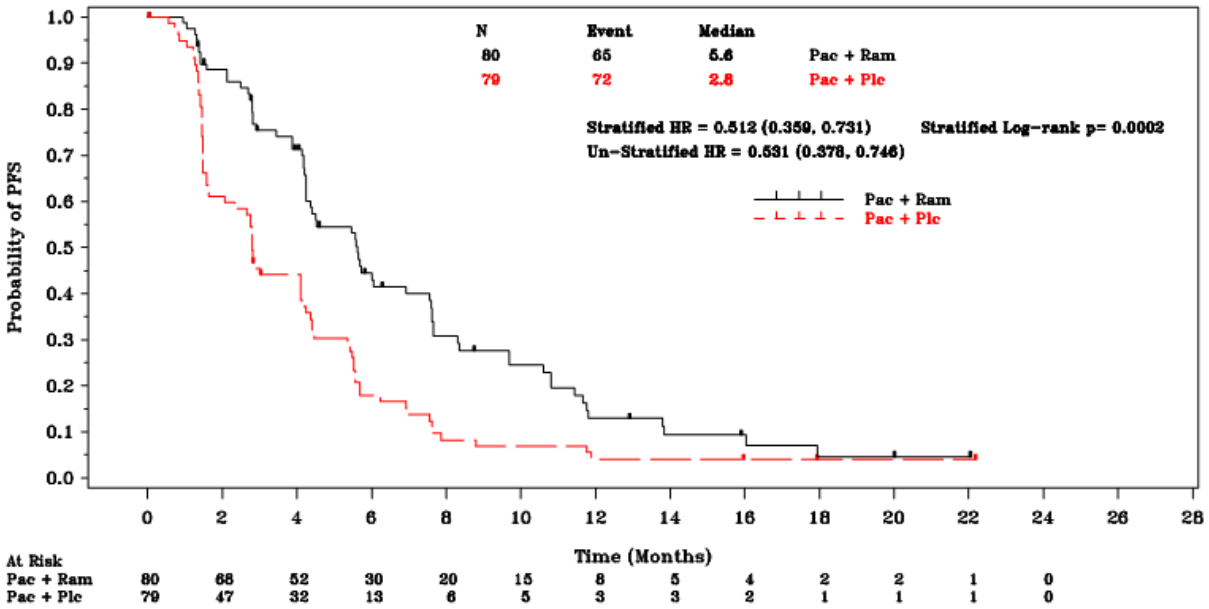

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinien-Therapie ≥6 Monate (ITT-Population)

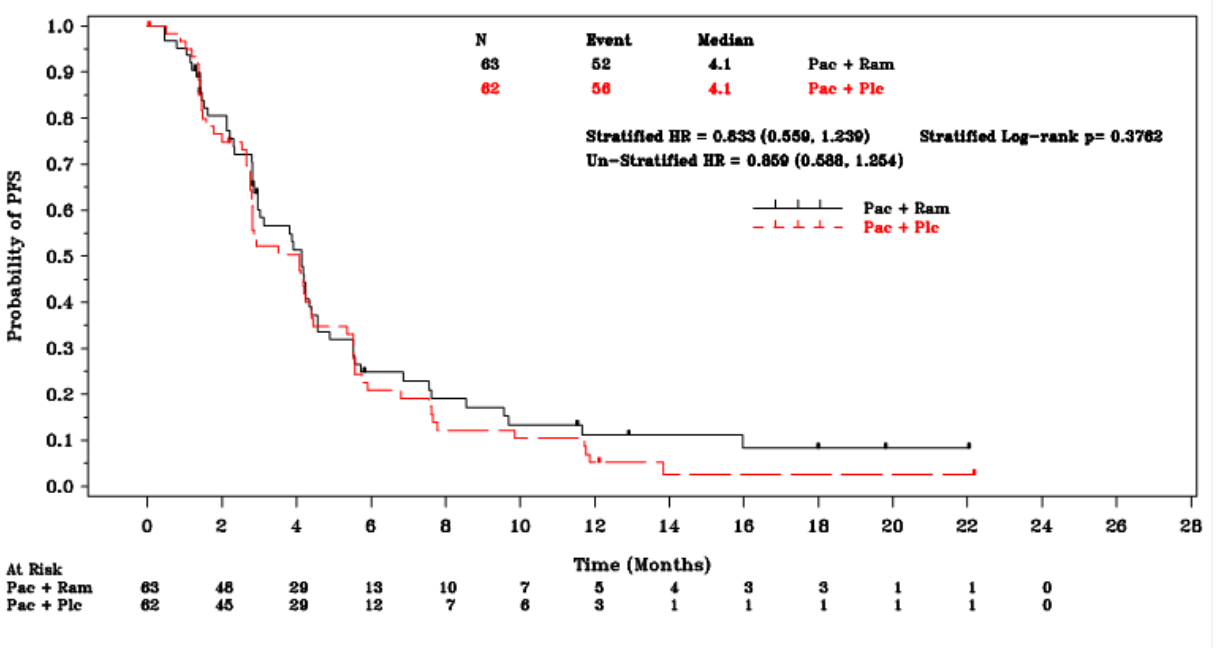

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: nicht-messbare Erkrankung (ITT-Population)

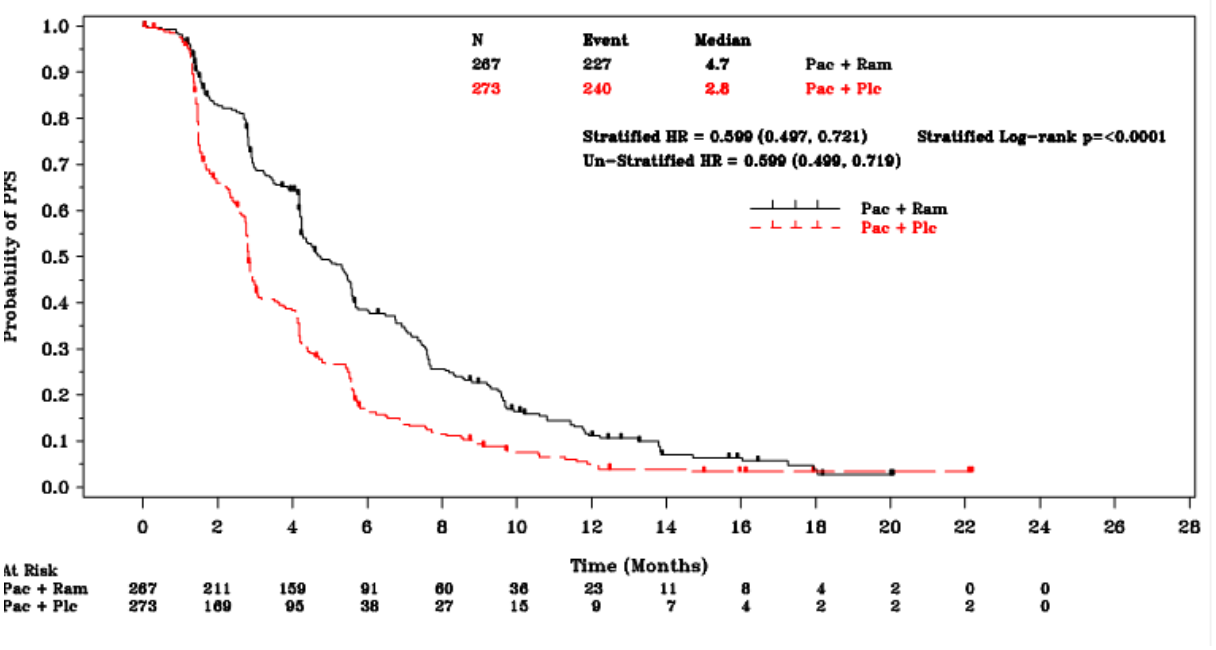

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus RCT, Subgruppe: messbare Erkrankung (ITT-Population)

4.3.1.3.2.3 Tumorbewertung – RCT

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie RAINBOW	**Ramucirumab+ Paclitaxel**		**Placebo+Paclitaxel**		**Behandlungseffekt[a] (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**
Alter							
<65	204	165 (80,9)	212	128 (60,4)	2,78 [1,78;4,33]	1,34 [1,18;1,52]	0,21 [0,12;0,29]
≥65	126	99 (78,6)	123	85 (69,1)	1,64 [0,93;2,90]	1,14 [0,98;1,32]	0,09 [-0,01;0,20]

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ansprechen; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko

a: nicht adjustiert

Für die Krankheitskontrollrate lag ein Hinweis auf eine Modifikation durch das Alter vor (p=0,1540). In der Subgruppe der <65-Jährigen zeigte sich analog zur Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel (OR [95%-KI]: 2,78 [1,78;4,33]). In der Gruppe der ≥65-Jährigen war dieser Trend ebenfalls zu sehen, jedoch nicht statistisch signifikant. Die Interaktion war quantitativer Art und wurde somit als nicht fazitrelevant erachtet.

Hinsichtlich der objektiven Ansprechrate konnte keine Effektmodifikation festgestellt werden.

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

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

4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAINBOW	Ramucirumab+Paclitaxel		Placebo+Paclitaxel		Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)
	n (%)/N	Median (Monate) [95%-KI]	n (%)/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR[a] [95%-KI], p-Wert
Alter					
<65	162 (79,4)/204	1,9 [1,3;2,3]	132 (64,1)/206	2,8 [2,1;3,4]	1,276 [1,014;1,607], 0,0401
≥65	105 (85,4)/123	1,0 [0,5;1,4]	74 (60,2)/123	2,3 [1,5;3,9]	1,823 [1,352;2,458], <0,0001

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
a: unstratifiziert

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten einer Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RAINBOW	Ramucirumab+Paclitaxel		Placebo+Paclitaxel		Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel)
	n (%)/N	Median (Monate) [95%-KI]	n (%)/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR[a] [95%-KI], p-Wert
Geschlecht					
männlich	6 (2,7)/226	NE [NE;NE]	1 (0,7)/237	NE [NE;NE]	5,345 [0,642;44,505], 0,0826
weiblich	2 (2,0)/101	NE [NE;NE]	3 (3,3)/92	NE [NE;NE]	0,512 [0,085;9,076], 0,4560

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht erreicht
a: unstratifiziert

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,0540) vor. Beide Alterssubgruppen zeigen jedoch in die gleiche Richtung, weshalb diese Interaktion als nicht fazitrelevant bewertet wird. In Abbildung 33 und Abbildung 34 sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven inklusive des Behandlungseffektes dargestellt.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Herzinsuffizienz zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,0978). Sowohl in der Subgruppe der Männer als auch der Frauen wurde der Median nicht erreicht und das HR zeigt in beiden Subgruppen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Da zudem die Ereignisraten in den einzelnen Sub- und Behandlungsgruppen sehr gering sind (n maximal=6), kann keine valide und fazitrelevante Aussage zu dieser Effektmodifikation

abgeleitet werden. In Abbildung 35 und Abbildung 36 sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven inklusive des Behandlungseffektes dargestellt.

Alle anderen Interaktionstests lieferten kein statistisch signifikantes Ergebnis zum Niveau 0,2.

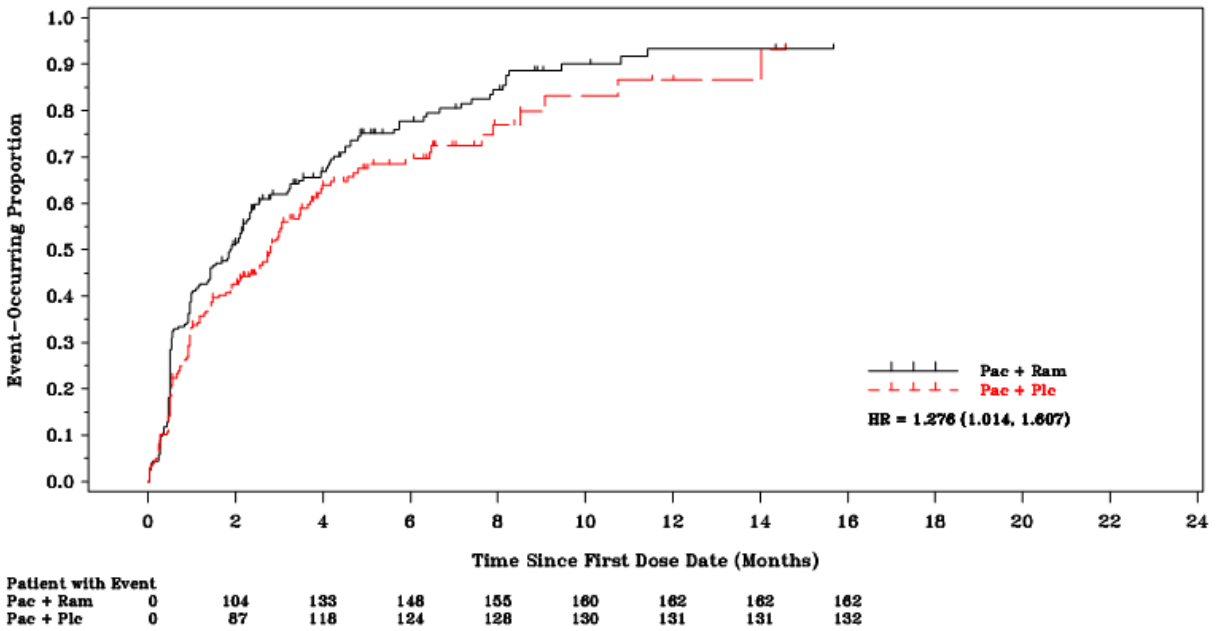

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis vom Grad ≥3 aus RCT, Subgruppe: Alter <65 Jahre (Safety-Population)

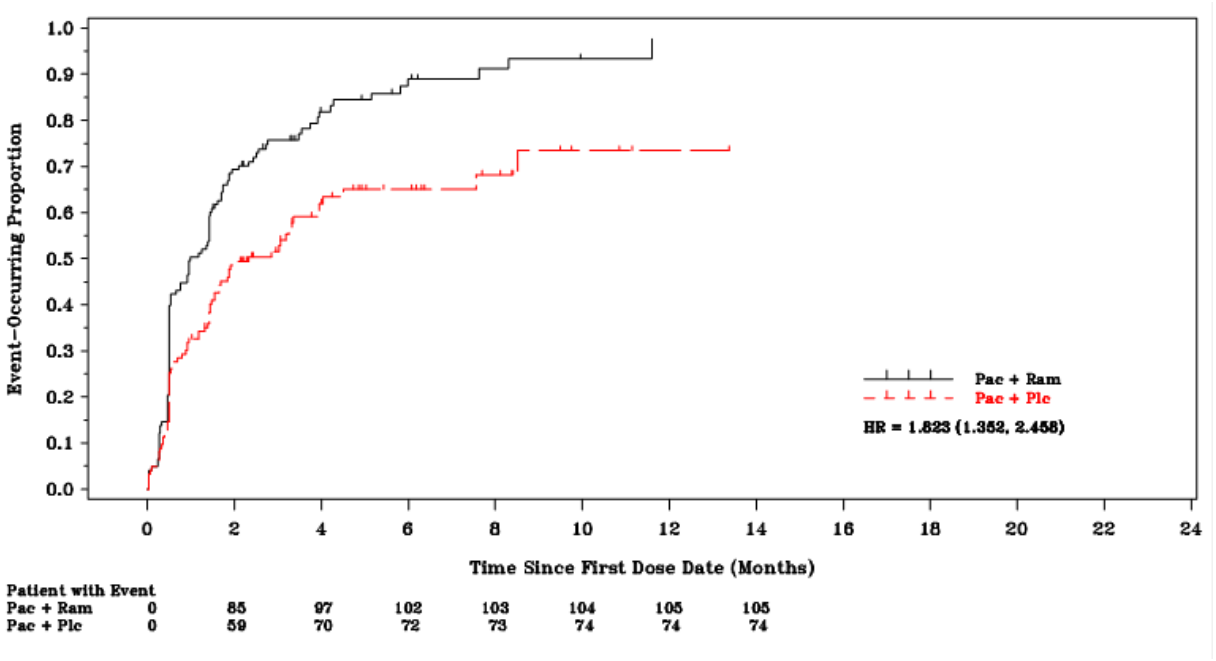

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis vom Grad ≥3 aus RCT, Subgruppe: Alter ≥65 Jahre (Safety-Population)

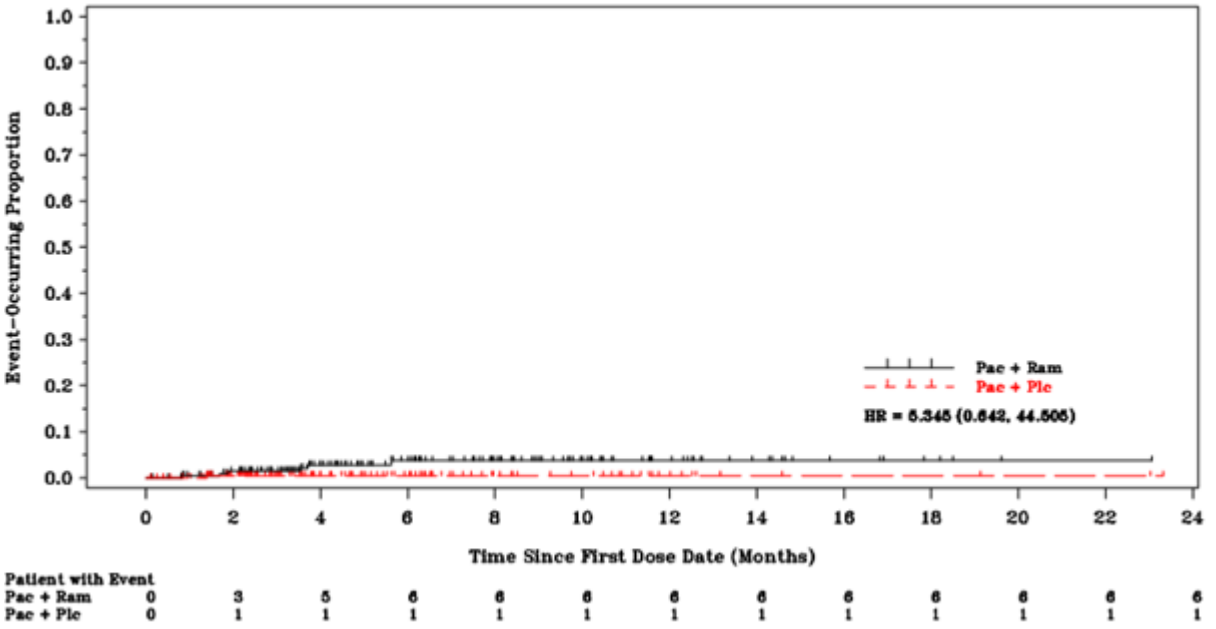

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Herzinsuffizienz aus RCT, Subgruppe: Männer (Safety-Population)

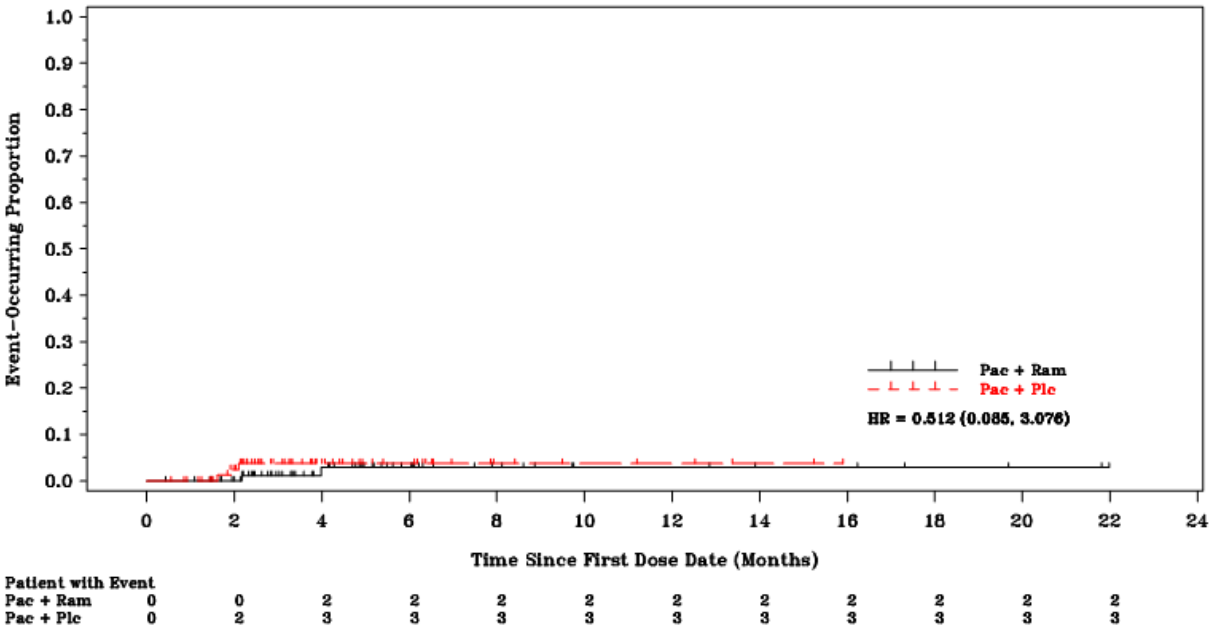

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Auftreten einer Herzinsuffizienz aus RCT, Subgruppe: Frauen (Safety-Population)

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die randomisierte kontrollierte RAINBOW Zulassungsstudie herangezogen. Diese vergleicht die Intervention Ramucirumab+Paclitaxel mit Placebo+Paclitaxel. Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst. Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet (Kombinationstherapie Ramucirumab+Paclitaxel) vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Für die Subgruppen werden nur die Ergebnisse zusammengefasst, die in Abschnitt 4.3.1.3.2 als fazitrelevant erachtet wurden.

Gesamtüberleben

Insgesamt wurden 256 Todesfälle (77,6%) in der Ramucirumab-Gruppe und 260 Todesfälle (77,6%) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Das mediane Überleben war unter Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung mit 9,6 Monaten um 2,2 Monate länger als mit der Placebo+Paclitaxel-Behandlung (7,4 Monate). Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, dadurch dass das Gesamtüberleben für Patienten unter der Ramucirumab+Paclitaxel-

Behandlung statistisch signifikant verbessert wurde. Das Risiko zu sterben war für die Patienten in der Ramucirumab-Gruppe um 19% niedriger als in der Placebo-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,807 [0,678;0,962]). Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen den statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ramucirumab aus der primären Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Progressionsfreies Überleben

Es wurden insgesamt 279 Ereignisse (Tod oder Progression) im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und 296 Ereignisse im Placebo+Paclitaxel-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Ramucirumab+Paclitaxel zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 36% (HR [95%-KI]: 0,635 [0,536;0,752]). Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe (4,4 Monate) um 1,5 Monate länger als in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe (2,9 Monate). Auch hier wurden die Ergebnisse der primären Analyse durch Sensitivitätsanalysen bestätigt

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Tumorbewertung

Von den 330 Patienten, die der Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung zugeteilt waren, erreichten zwei Patienten ein bestätigtes komplettes und 90 Patienten ein bestätigtes teilweises Ansprechen. In der Placebo+Paclitaxel-Gruppe erreichte ein Patient ein bestätigtes komplettes und 53 Patienten ein bestätigtes teilweises Ansprechen. Die Gesamtansprechrate lag daher mit 27,9% in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe (16,1%, OR [95%-KI]: 2,14 [1,45;3,16]). Für Patienten, die ein komplettes oder teilweises Ansprechen erreichten, wurde die Dauer des Ansprechens berechnet. Diese war ebenfalls länger unter Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel: 4,44 Monate vs. 2,83 Monate. Das stratifizierte HR [95%-KI] belegt mit 0,659 [0,448;0,969] einen Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel.

Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 172 Patienten in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe und 159 Patienten in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe. Die Krankheitskontrollrate ist damit mit 80,0% unter Ramucirumab+Paclitaxel statistisch signifikant höher als unter Placebo+Paclitaxel mit 63,6% (OR [95%-KI]: 2,32 [1,63;3,31]).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

Mit Ausnahme von Diarrhö war die Zeit bis zur Verschlechterung des QLQ-C30 in allen Symptomskalen in etwa gleich lang oder länger unter Ramucirumab+Paclitaxel. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel konnte für die Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,746 [0,574;0,969]). Für die Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhö lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+Paclitaxel vor (HR [95%-KI]: 1,333 [1,007;1,764]). Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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

Die Zeit bis zur Verschlechterung in den Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 war in allen Skalen länger für die Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe. Ein statistisch signifikanter Vorteil konnte für die Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,642 [0,491;0,840]). Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Weder im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm noch im Placebo+Paclitaxel-Arm war eine Änderung im EQ-5D Index oder VAS zu beobachten. In beiden Armen verringerten sich die Scores deutlich ausgeprägter zum Studienende. Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS

Unter der Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung kam es im Vergleich zur Placebo+Paclitaxel-Gruppe später zu einer Verschlechterung im ECOG-PS auf ≥2 Punkte (10,0 Monate vs. 8,6 Monate für Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel). Das HR [95%-KI] von 0,798 [0,612;1,040] war statistisch nicht signifikant. Auch hinsichtlich der Verschlechterung auf einen ECOG-PS ≥3 Punkte lässt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied feststellen (HR [95%-KI]: 0,656 [0,428;1,005]).

Es zeigte sich keine Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichteten, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (99,1% im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm vs. 97,9% in der Placebo+Paclitaxel-Arm). Aus diesem Grund wurde für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen keine Analyse für die Zeit bis zum Auftreten durchgeführt. Bei deutlich längerer Beobachtungszeit der Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm war die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (47% vs. 42% im Placebo+Paclitaxel-Arm), unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥3 (82% vs. 63%) und Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (31% vs. 24%) in diesem Arm erhöht. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigte jedoch keinen Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,897 [0,712;1,131]). Ebenso zeigte sich hinsichtlich des Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,965 [0,719;1,296]). Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥3 war im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm kürzer mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,461 [1,218;1,753]) zuungunsten von Ramucirumab+Paclitaxel. Die in der RAINBOW Studie in beiden Therapiearmen am häufigsten aufgetreten Ereignisse vom Grad ≥3 waren Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Hypertonie und Tumorprogression. Im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm trat hiervon neben den Laborparametern Neutropenie und Leukopenie das Ereignis Hypertonie vermehrt auf. Für die

Laborparameter wurde keine Analyse für die Zeit bis zum Auftreten durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 4 traten bei 22,3% der Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und bei 8,2% der Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm auf, wohingegen unerwünschte Ereignisse vom Grad 5 bei 11,9% der Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und bei 15,5% der Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm auftraten [20].

Die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 wurden daher post-hoc in die Kategorien asymptomatisch und symptomatisch eingeteilt. Alle Laborereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 wurden als „asymptomatisch" angenommen und alle anderen unerwünschten Ereignisse als „symptomatisch". Diese Laborereignisse waren ausschließlich ohne Symptomatik und daher für den Patienten nicht zu spüren, also nicht patientenrelevant. Sollte eine mit diesen Laborereignissen in Zusammenhang stehende Symptomatik aufgetreten sein, z. B. Fatigue oder Dyspnoe bei Anämie, Fieber bei Neutropenie oder Blutungen bei Thrombopenie, dann wurde diese Symptomatik innerhalb der unerwünschten Ereignisse erfasst.

Bei der Analyse zeigte sich, dass der Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 durch Laborparameter getrieben ist. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,635 [1,291;2,071]), der bei den symptomatischen Ereignissen nicht vorhanden ist (HR [95%-KI]: 1,113 [0,906;1,369], Abbildung 12).

Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich mean cumulative functions berechnet. Diese Methode erlaubt es auch Ereignisse über die Zeit darzustellen, die pro Patient mehrmals auftreten können. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich dabei kein Behandlungsunterschied, für unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 ist ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+Paclitaxel zu sehen (HR [95%-KI]: 1,625 [1,379;1,916]). Auch hier ist das Ergebnis nur durch die asymptomatischen Laborparameter getrieben.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse waren Blutungen / Hämorrhagien (41,9% vs. 17,9% im Ramucirumab+Paclitaxel- vs. Placebo+Paclitaxel-Arm), Hypertonie (25,1% vs. 5,8%), Proteinurie (16,8% vs. 6,1%) und Leberschädigung / -versagen (16,5% vs. 12,5%).

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+Paclitaxel (HR [95%-KI]: 2,863 [2,027;4,042]). Am meisten handelte es sich dabei um Nasenbluten vom Grad 1 oder 2 (Ramucirumab+Paclitaxel 100 Patienten vs. Placebo+Paclitaxel 23 Patienten mit mindestens einem Ereignis). Es wurde kein Nasenbluten vom Grad 3 beobachtet. Das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom Grad ≥3 war in beiden Behandlungsarmen niedrig (4,3% vs. 2,4%) [20]. Insgesamt wurden im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ein Patient mit mindestens einem hämorrhagischen Ereignis vom Grad 4 und ein Patient mit einem Ereignis vom Grad 5 beobachtet, wohingegen im

Placebo+Paclitaxel-Arm zwei Patienten mit Grad 4 und zwei Patienten mit Grad 5 beobachtet wurden.

Schwere Blutungen waren vor allem gastrointestinale Blutungen. In beiden Armen wurden jeweils ein Patient mit Grad 4 und ein Patient mit Grad 5 beobachtet. Insgesamt wurden im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm 33 Patienten (10,1%) mit mindestens einem gastrointestinalen hämorrhagischen Ereignis und im Placebo+Paclitaxel-Arm 20 Patienten (6,1%) berichtet. Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer gastrointestinalen Blutung konnte jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden (HR [95%-KI]: 1,342 [0,766;2,352]).

Drei Patienten brachen aufgrund von Blutungen die Therapie im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ab, wobei zwei Patienten gastrointestinale Blutungen und ein Patient Magenblutungen hatten. Im Placebo+Paclitaxel-Arm brach ein Patient aufgrund von Magenblutungen die Therapie ab.

Ebenso zeigte sich für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertonie ein statistisch signifikanter Nachteil mit einem HR [95%-KI] von 4,289 [2,603;7,068] für Ramucirumab+Paclitaxel. Die beobachteten Fälle von Hypertonie waren ausschließlich vom Grad 1-3 in beiden Behandlungsarmen. Unabhängig von der Behandlungsgruppe konnte der Großteil der aufgetretenen Hypertonie-Ereignisse mit der Standardmedikation adäquat behandelt werden.

Zwei Patienten (0,6%) brachen im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm die Therapie aufgrund von Hypertonie ab, wobei eines dieser Ereignisse vom Grad 3 war. Im Placebo+Paclitaxel-Arm brach kein Patient die Therapie aufgrund von Hypertonie ab.

Auch für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Proteinurie lag ein statistisch signifikanter Nachteil mit einem HR [95%-KI] von 2,390 [1,430;3,995] für Ramucirumab+Paclitaxel vor. Die aufgetretenen Fälle von Proteinurie waren vorwiegend vom Grad 1 und 2 und konnten mit Dosisverzögerungen, -reduktionen und Aussetzen der Dosis gut gehandhabt werden. Vier Patienten (1,2%) im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm hatten eine Proteinurie vom Grad 3, wohingegen dies keinen Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm betraf. Aufgrund von Proteinurie brachen vier Patienten Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und kein Patient im Placebo+Paclitaxel-Arm ab. Drei dieser Patienten hatten eine Proteinurie vom Grad 3.

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

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

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 4-64: 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 4-65: 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 4-66: 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 4-67: 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 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-70: 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 4-71: 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 4-72: 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.

Ramucirumab ist ein Orphan Drug, weshalb die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise nach 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 nicht erforderlich ist. Der Zusatznutzen für die Therapie mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich zu Paclitaxel alleine gilt durch die Orphan Drug Zulassung als **belegt** [16]. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu beurteilen, wurde eine RCT herangezogen, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. Die hier relevante RAINBOW Zulassungsstudie vergleicht die Intervention Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel mit Placebo in Kombination mit Paclitaxel im Rahmen einer doppelblinden Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht [19]. Das Verzerrungspotential der Studie wird als niedrig eingeschätzt. Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, Tumorbewertung, Symptomatik mittels der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und unerwünschte Ereignisse) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (gemessen mittels der EORTC QLQ-C30, Skalen für gesundheitsbezogene Lebensqualität; EQ-5D und ECOG-PS) abgeleitet. Die Validität dieser Endpunkte wird als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der Zusatznutzen von Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel wird auf Basis der direkt vergleichenden RAINBOW Zulassungsstudie abgeleitet. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden dazu betrachtet:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Tumorbewertung
- Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; EQ-5D)
- Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands (ECOG-PS)
- Unerwünschte Ereignisse

In der Tabelle 4-73 werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und die als fazitrelevant eingestuften Hinweise bzw. Belege auf Effektmodifikation dargestellt. Basierend auf diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene abgeleitet.

Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens werden Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit einer Ramucirumab-Kombinationstherapie mit Paclitaxel in Frage kommen: erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie [15]. Es handelt sich also um die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Stadium IV) und / oder lokaler Inoperabilität (T4) [79-80].

Das Magenkarzinom ist weltweit, je nach Quelle, die vierthäufigste [14,81] bzw. nach aktuelleren Angaben in GLOBOCAN 2012 die fünfthäufigste [82] Tumorart, sowie die zweithäufigste [14,81] bzw. dritthäufigste [82] Krebstodesursache, so dass die Therapie des Magenkarzinoms auch weiterhin eine der wesentlichen zu lösenden gesundheitlichen Herausforderungen bleibt. Die 5-Jahres-Überlebensraten für ein Magenkarzinom betragen über alle Stadien berechnet ca. 24%. Dabei ist die Prognose für Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit einem medianen Überleben von ca. einem Jahr im Vergleich schlechter als bei zahlreichen anderen Krebsarten [4,83]. In westlichen Ländern werden 80-90% der Patienten entweder in einem fortgeschrittenen inoperablem bzw. metastasierten Stadium diagnostiziert oder entwickeln ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach initialer Operation mit kurativem Ansatz [4].

Für Patienten mit einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom ist nach internationalen Leitlinien und der deutschen S3-Leitlinie eine Chemotherapie der wesentliche Bestandteil der palliativen Therapiestrategie [6-8]. Eine solche palliative, antineoplastische Therapie ist in diesem Stadium die einzige Alternative zu einer Therapie mit BSC. Es stehen einige Zytostatika für eine Erstlinien-Therapie zur Verfügung. Derzeit existiert jedoch kein weltweit anerkannter Standard bezüglich des bevorzugten Chemotherapie-Regimes für fortgeschrittene Magenkarzinom-Patienten. Mögliche palliative Erstlinien-Therapien für Patienten in gutem Allgemeinzustand stellen Dreifachkombinationen dar, die ein Taxan (z. B. Docetaxel), Platin (Cisplatin, Oxaliplatin) und Fluoropyrimidin (z. B. 5-FU) enthalten. Häufiger verwendete Zweifachkombinationen sind Cisplatin und 5-FU, Cisplatin und Capecitabin, Oxaliplatin und 5-FU oder Irinotecan und 5-FU [84].

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

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

Zum derzeitigen Kenntnisstand besteht im palliativen Bereich (Zweitlinie) beim Magenkarzinom keine explizit zugelassene Therapieoption, die eine mit Ramucirumab vergleichbare Behandlung ermöglicht. Die Entwicklung von neuen antiangiogenen

Wirkstoffen ist somit eine wertvolle und notwendige Therapieoption für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms.

Ramucirumab ist ein Orphan Drug und laut § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt für solche Arzneimittel der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt [18]. Es ist jedoch vorgesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten und Patientengruppen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen zu bestimmen. Grundlage hierfür ist die Zulassung und die Studien, die diese Zulassung begründen [19].

Im Folgenden wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab als Kombinationstherapie mit Paclitaxel bewertet. Die Ergebnisse, die dafür verwendet werden, basieren auf der für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel relevanten RAINBOW Zulassungsstudie.

Gesamtüberleben

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben untersucht. Im Beobachtungszeitraum der RAINBOW Studie ergab sich für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab: Das mediane Überleben war unter Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung mit 9,6 Monaten um 2,2 Monate länger als mit der Placebo+Paclitaxel-Behandlung (7,4 Monate). Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, dadurch dass das Gesamtüberleben für Patienten unter der Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung statistisch signifikant verbessert wurde. Das Sterberisiko war für die Patienten in der Ramucirumab-Gruppe um 19% niedriger als in der Placebo-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,807 [0,678;0,962], p=0,0169). Dieser Vorteil durch Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel entspricht einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten diesen statistisch signifikanten Vorteil.

In der Subgruppenauswertung des Endpunkts zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht, da sich dieser Vorteil als bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt.

Progressionsfreies Überleben

Für Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ergab sich in der RAINBOW Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel. Die Behandlung mit Ramucirumab+Paclitaxel resultierte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo+Paclitaxel in einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 36% (HR [95%-KI]: 0,635 [0,536;0,752], p<0,0001). Im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm lag die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens bei 4,4 Monaten im Vergleich zu 2,9 Monaten im

Placebo+Paclitaxel-Arm. Das angesichts einer Risikoreduktion von 36% statistisch signifikant verlängerte progressionsfreie Überleben bedeutet einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen unter Ramucirumab+Paclitaxel. Dieser Vorteil der Therapie mit Ramucirumab und Paclitaxel konnte auch in einer post-hoc-Sensitivitätsanalyse bestätigt werden, in welcher die symptomatische Verschlechterung der Patienten betrachtet wurde. Hier fand sich ein HR [95%-KI] von 0,818 [0,687;0,974], p=0,0244 mit einem Median von 9,4 Monaten für die Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel vs. 7,1 Monate für die Therapie mit Placebo und Paclitaxel.

Die Stabilisierung oder Reduktion von Symptomen und / oder das Hinausschieben von Folgebehandlungen mit möglichen weiteren Nebenwirkungen verdeutlichen den unmittelbaren Nutzen, den eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für den Patienten haben kann [27,32]. Zudem zeigte sich bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen ein positiver Effekt einer verzögerten Krebsprogression auf die Lebensqualität der Patienten [33-34]. Die Bedeutung einer Verzögerung der Krankheitsprogression für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom wurde eindrucksvoll in der von der Lilly Deutschland GmbH beauftragten Patientenpräferenzstudie gezeigt [35-36]. Zudem weist die EMA-Leitlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ ebenfalls auf den Nutzen eines verlängerten progressionsfreien Überlebens für die Patienten hin [23]. Auch für diesen Endpunkt wurden die Ergebnisse der primären Analyse durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

In der Subgruppenauswertung des Endpunkts zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:

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

Tumorbewertung

Von den 330 Patienten, die der Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung zugeteilt waren, erreichten zwei Patienten ein bestätigtes komplettes und 90 Patienten ein bestätigtes teilweises Ansprechen. In der Placebo+Paclitaxel-Gruppe erreichte ein Patient ein bestätigtes komplettes und 53 Patienten ein bestätigtes teilweises Ansprechen. Die objektive Ansprechrate (komplettes+teilweises Ansprechen) lag daher mit 27,9% in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe (16,1%, OR [95%-KI]: 2,14 [1,45;3,16], p<0,0001).

Für Patienten, die ein bestätigtes komplettes oder teilweises Ansprechen erreichten, wurde die Dauer des Ansprechens berechnet. Diese Dauer war ebenfalls länger unter Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel: 4,44 Monate vs. 2,83 Monate. Das

stratifizierte HR [95%-KI] belegt mit 0,659 [0,448;0,969] einen Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel (p=0,0332).

In der Indikation fortgeschrittenes Magenkarzinom (Zweitlinie) befinden sich die Patienten in einer palliativen Behandlungssituation, in der keine Heilung zu erwarten ist, sondern die Verlängerung des Überlebens, die Linderung der Symptome und der Erhalt oder eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten Ziele der Therapie sind. In diesem Stadium ist somit eine Stabilisierung der Erkrankung von großer Bedeutung und für den Patienten relevant. Die Nachricht, dass die Erkrankung nicht fortschreitet, ist, wie in der von der Lilly Deutschland GmbH durchgeführten Patientenpräferenzstudie gezeigt, von großer Bedeutung für den Patienten [35-36]. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich dies sehr positiv auf die Psyche und somit auf den Allgemeinzustand des Patienten auswirkt. Im Gegenzug wirkt sich ein Fortschreiten der Erkrankung negativ auf die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität aus. Dies zeigt sich auch in der RAINBOW Studie anhand der Daten zur Symptomatik und Lebensqualität, welche die größte Verschlechterung meist am Behandlungsende aufweisen, in der Regel also zum Zeitpunkt des Tumorprogresses [20] (siehe Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46).

Zusätzlich zum kompletten und teilweisen Ansprechen fließt in die Krankheitskontrollrate noch die Stabilität der Erkrankung mit ein. Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 172 Patienten in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe und 159 Patienten in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe. Die Krankheitskontrollrate war mit 80,0% unter Ramucirumab+Paclitaxel damit statistisch signifikant höher als unter Placebo+Paclitaxel mit 63,6% (OR [95%-KI]: 2,32 [1,63;3,31], p<0,0001). Bei diesen Vorteilen unter einer Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel handelt es sich um patientenrelevante Vorteile im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation sowohl langfristigen Symptomfreiheit als auch relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen.

In der Subgruppenauswertung des Endpunkts Tumorbewertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt Tumorbewertung:

Für die objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate wird jeweils ein **erheblicher** Zusatznutzen abgeleitet, da es sich hier um patientenrelevante Vorteile im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen handelt. Für die Dauer des Ansprechens wird ein **beträchtlicher** Zusatznutzen abgeleitet, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

Mit Ausnahme von Diarrhö war die Zeit bis zur Verschlechterung des QLQ-C30 in allen Symptomskalen in etwa gleich lang oder länger unter Ramucirumab+Paclitaxel. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel konnte für die Zeit bis zur

Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen, einem Kardinalsymptom dieser Erkrankung, gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,746 [0,574;0,969], p=0,0256). Für die Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhö lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+Paclitaxel vor (HR [95%-KI]: 1,333 [1,007;1,764], p=0,0420). Trotz der statistischen Signifikanz werden weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen abgeleitet, da es sich hier um nicht schwerwiegende Symptome handelt. Die Ausgangswerte lagen in allen Symptomskalen des QLQ-C30 unter 40. Bei einer möglichen Spannweite von 0 (keine Symptomatik) bis 100 (maximale Symptomatik) wird daher davon ausgegangen, dass zumeist eine weniger ausgeprägte Symptomatik bei den Patienten der RAINBOW vorlag.

Es wurden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

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

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

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

Die Zeit bis zur Verschlechterung in den Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 war in allen Skalen länger für die Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe. Ein statistisch signifikanter Vorteil konnte für die Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,642 [0,491;0,840], p=0,0012).

Es wurden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

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

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) wird ein **geringer** Zusatznutzen abgeleitet, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und somit eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Weder im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm noch im Placebo+Paclitaxel-Arm war eine statistisch signifikante Änderung im EQ-5D Index oder VAS zu beobachten. In beiden Armen verringerten sich die Scores deutlich ausgeprägter zum Studienende.

Es wurden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

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

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS

Unter der Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung kam es im Vergleich zur Placebo+Paclitaxel-Gruppe etwas später zu einer Verschlechterung im ECOG-PS auf ≥2 Punkte (10,0 Monate vs. 8,6 Monate für Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel). Das HR [95%-KI] von 0,798 [0,612;1,040] war statistisch nicht signifikant (p=0,0941). Auch bei Auswertung der Verschlechterung auf einen ECOG-PS ≥3 Punkte lässt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied feststellen (HR [95%-KI]: 0,656 [0,428;1,005], p=0,0508).

Es zeigte sich keine Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppen.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichteten, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (99,1% im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm vs. 97,9% in der Placebo+Paclitaxel-Arm). Aus diesem Grund wurde für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen keine Analyse für die Zeit bis zum Auftreten durchgeführt. Die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (47% vs. 42% im Placebo+Paclitaxel-Arm), unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥3 (82% vs. 63%) und Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (31% vs. 24%) waren im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm bei deutlich längerer Beobachtungszeit der Patienten in diesem Arm erhöht. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigte keinen Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,897 [0,712;1,131], p=0,3612). Ebenso zeigte sich hinsichtlich des Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,965 [0,719;1,296], p=0,8101). Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 war im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm kürzer mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,461 [1,218;1,753], p<0,0001) zuungunsten von Ramucirumab+Paclitaxel. Die in der RAINBOW Studie in beiden Therapiearmen am häufigsten aufgetretenen Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 waren Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Hypertonie und eine Tumorprogression. Im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm trat hiervon neben den Laborparametern Neutropenie und Leukopenie das Ereignis Hypertonie vermehrt auf. Jedoch führten diese Ereignisse nicht zu gesteigerten Studienabbrüchen oder Dosisreduktionen. Generell kam es bei den Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥3 zu einem vermehrten Auftreten von Hypertonie bei Patienten mit einer hypertensiven Vorgeschichte, von Neutropenie bei älteren Patienten und von Neutropenie und Leukopenie bei asiatischen Patienten. Hypertonie zählt zu den Ereignissen, die bekanntermaßen unter Therapien auftreten, die in den VEGF / VEGFR-Signalweg eingreifen und wurde aus diesem Grund zusätzlich unter den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse betrachtet. In der RAINBOW Studie war Hypertonie mit antihypertensiven Standardmedikamenten gut beherrschbar. Das vermehrte Auftreten der Laborauffälligkeiten

Leukopenie und Neutropenie unter Ramucirumab+Paclitaxel war nicht mit dem Auftreten von klinisch relevanten Infektionen assoziiert und die Neutropenie führte auch zu keinem erhöhten Auftreten von neutropenem Fieber, dessen Auftreten in beiden Behandlungsarmen niedrig und vergleichbar war [85]. Die Ereignisse Anämie und Tumorprogression waren zu einem höheren Anteil im Placebo+Paclitaxel zu beobachten, weshalb aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ein Schaden für die Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung zumindest ausgeschlossen werden kann. Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 4 traten bei 22,3% der Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und in 8,2% der Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm auf, wohingegen unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 5 bei 11,9% der Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und bei 15,5% der Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm auftraten [20].

Die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 wurden daher post-hoc in die Kategorien asymptomatisch und symptomatisch eingeteilt. Alle Laborereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 wurden als „asymptomatisch" angenommen und alle anderen unerwünschten Ereignisse als „symptomatisch". Die Laborereignisse waren ausschließlich ohne Symptomatik und daher für den Patienten nicht zu spüren, also nicht patientenrelevant. Sollte eine mit diesen Laborereignissen in Zusammenhang stehende Symptomatik aufgetreten sein, z. B. Fatigue oder Dyspnoe bei Anämie, Fieber bei Neutropenie oder Blutungen bei Thrombopenie, dann wurde diese Symptomatik innerhalb der unerwünschten Ereignisse erfasst.

Bei dieser Analyse zeigte sich, dass der Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 durch Laborparameter getrieben ist. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 1,635 [1,291;2,071], p<0,0001), der bei den symptomatischen Ereignissen jedoch nicht vorhanden ist (HR [95%-KI]: 1,113 [0,906;1,369], p=0,3070, Abbildung 12). Somit kann der Nachteil für Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 auf nicht patientenrelevante Laborparameter zurückgeführt werden. Der Anteil der patientenrelevanten Ereignisse an der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 zeigte keinen Behandlungsunterschied.

Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich mean cumulative functions berechnet. Diese Methode erlaubt es auch Ereignisse über die Zeit darzustellen, die pro Patient mehrmals auftreten können. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich dabei kein Behandlungsunterschied, für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 war ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+Paclitaxel zu sehen (HR [95%-KI]: 1,625 [1,379;1,916]). Auch hier ist dieser Nachteil durch die asymptomatischen Laborparameter getrieben.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse waren Blutungen / Hämorrhagien (41,9% vs. 17,9% im Ramucirumab+Paclitaxel- vs. Placebo+Paclitaxel-Arm), Hypertonie (25,1% vs. 5,8%), Proteinurie (16,8% vs. 6,1%) und Leberschädigung / -versagen (16,5% vs. 12,5%). Hypertonie und Proteinurie sind Ereignisse,

die bekanntermaßen unter Therapien auftreten, die in den VEGF / VEGFR-Signalweg eingreifen [85].

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+Paclitaxel (HR [95%-KI]: 2,863 [2,027;4,042], p<0,0001). Am meisten handelte es sich dabei um Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 (Ramucirumab+Paclitaxel 100 Patienten vs. Placebo+Paclitaxel 23 Patienten mit mindestens einem Ereignis). Es wurde kein Nasenbluten vom CTCAE-Grad 3 beobachtet. Das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom CTCAE-Grad ≥3 war in beiden Behandlungsarmen niedrig (4,3% vs. 2,4%) [20]. Insgesamt wurden im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ein Patient mit einem hämorrhagischen Ereignis vom CTCAE-Grad 4 und ein Patient mit einem Ereignis vom CTCAE-Grad 5 beobachtet, wohingegen im Placebo+Paclitaxel-Arm zwei Patienten mit CTCAE-Grad 4 und zwei Patienten mit CTCAE-Grad 5 dokumentiert wurden.

Schwere Blutungen waren vor allem gastrointestinale Blutungen. In beiden Armen wurde jeweils ein Patient mit CTCAE-Grad 4 und ein Patient mit CTCAE-Grad 5 beobachtet. Insgesamt wurden im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm 33 Patienten (10,1%) und im Placebo+Paclitaxel-Arm 20 Patienten (6,1%) mit mindestens einem gastrointestinalen hämorrhagischen Ereignis berichtet. Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer gastrointestinalen Blutung konnte dennoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt werden (HR [95%-KI]: 1,342 [0,766;2,352]).

Drei Patienten brachen aufgrund von Blutungen die Therapie im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ab, wobei zwei Patienten gastrointestinale Blutungen und ein Patient Magenblutungen hatten. Im Placebo+Paclitaxel-Arm brach ein Patient aufgrund von Magenblutungen die Therapie ab.

Ramucirumab ist eine antiangiogene Substanz und weist als solche möglicherweise das Potential auf, das Risiko für Blutungen zu erhöhen. Eine mögliche Erklärung für das erhöhte Blutungsrisiko bzw. das häufige Auftreten von Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 in der RAINBOW Studie könnte in den antiangiogenen Mechanismen von Paclitaxel und Ramucirumab begründet liegen [86]. Im Gegensatz zum vermehrten Auftreten von Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 kam es jedoch nur zu einem geringen Auftreten von schweren Blutungen; das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom CTCAE-Grad ≥3 war in beiden Behandlungsarmen niedrig (4,3% vs. 2,4%) [20]. Zudem zeigte sich in der RAINBOW Studie kein Behandlungsunterschied für die Zeit bis zum Auftreten von gastrointestinalen Blutungen (HR [95%-KI]: 1,342 [0,766;2,352]). Ein begünstigender Faktor für das zahlenmäßig große Auftreten von Nasenbluten könnte ein Einfluss auf die Schleimhaut der Nase sein, die relativ exponiert und reich an Kapillaren ist. Ein weiterer Faktor könnte die durch beide Substanzen verursachte Thrombozytopenie sein. Thrombozytopenie wurde als unerwünschtes Ereignis in die Fachinformation zu Ramucirumab aufgenommen [15]. Unter Paclitaxel gehört Thrombozytopenie, aufgrund der durch Paclitaxel bewirkten Myelosuppression, zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen [87]. Nur sehr wenige Patienten (sechs Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel- und ein Patient

im Placebo+Paclitaxel-Arm) benötigten eine Koagulationstherapie (Kauterisierung oder Medikation) aufgrund von Nasenbluten.

Zusatzanalysen haben gezeigt, dass das Blutungsrisiko aufgrund einer Thrombozytopenie in der RAINBOW Studie durch die Zugabe von Ramucirumab nicht erhöht wurde. Des Weiteren wurde es auch nicht erhöht, wenn bei Patienten mit bestimmtem Komedikationen (Antikoagulantien / antithrombotische Medikamente oder NSAID) Ramucirumab zusätzlich zu Paclitaxel gegeben wurde [86].

Nasenbluten wurde in die Fachinformation unter „Nebenwirkungen“ (Abschnitt 4.8) aufgenommen. Im Abschnitt 4.4 der Fachinformation („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) wurde unter „Schwere Blutung“ ein Warnhinweis zu den schweren gastrointestinalen Blutungen aufgenommen [15].

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertonie zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil mit einem HR [95%-KI] von 4,289 [2,603;7,068] für Ramucirumab+Paclitaxel ($p<0,0001$). Die beobachteten Fälle von Hypertonie waren in beiden Behandlungsarmen ausschließlich vom CTCAE-Grad 1-3. Unabhängig von der Behandlungsgruppe konnte der Großteil der aufgetretenen hypertensiven Ereignisse mit der Standardmedikation adäquat behandelt werden.

Zwei Patienten (0,6%) brachen im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm die Therapie aufgrund von Hypertonie ab, wobei eines dieser Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 war. Im Placebo+Paclitaxel-Arm brach kein Patient die Therapie aufgrund von Hypertonie ab.

Hypertonie ist ein bekanntes unerwünschtes Ereignis bei Substanzen, die in den VEGF / VEGFR-Signalweg eingreifen und wurde auch in den abgeschlossenen Phase-I- und Phase-II-Studien zu Ramucirumab beobachtet. Sie wird wahrscheinlich durch eine Hemmung der Produktion von Stickstoffmonoxid verursacht [88]. Das in der RAINBOW Studie beobachtete vermehrte Auftreten von Hypertonie im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm war somit ebenso zu erwarten wie der Zusammenhang mit der Ramucirumab-Exposition. Hypertonie führte in der RAINBOW Studie jedoch nicht zu einer gesteigerten Zahl von Studienabbrüchen oder Dosisänderungen und wurde in den meisten Fällen durch den Einsatz von antihypertensiven Standardmedikamenten adäquat behandelt. Sowohl im Ramucirumab+Paclitaxel- als auch im Placebo+Paclitaxel-Arm entwickelten Patienten mit einer hypertensiven Vorgeschichte eher eine Hypertonie bzw. eine Hypertonie von einem höheren Grad als Patienten ohne. In der Gesamtschau ist die klinische Relevanz einer üblicherweise einfach und gut behandelbaren Hypertonie mit maximal CTCAE-Grad 3 bei Patienten mit einer schlechten Prognose nicht bekannt und nur schwer einzuschätzen. Auch hier wurde ein Warnhinweis in die Fachinformation zu Ramucirumab aufgenommen (Abschnitt 4.4: „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), u. a. mit dem Vermerk, dass eine bestehende Hypertonie vor einer Therapie mit Ramucirumab unter Kontrolle gebracht werden und der Blutdruck während der Therapie überwacht werden muss [15].

Auch für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Proteinurie lag ein statistisch signifikanter Nachteil mit einem HR [95%-KI] von 2,390 [1,430;3,995] für Ramucirumab+Paclitaxel vor (p=0,0006). Die aufgetretenen Fälle von Proteinurie waren vorwiegend vom CTCAE-Grad 1 und 2 und konnten mit Dosisverzögerungen, -reduktionen und Aussetzen der Dosis gut kontrolliert werden. Vier Patienten (1,2%) im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm hatten eine Proteinurie vom CTCAE-Grad 3, wohingegen dies keinen Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm betraf. Aufgrund von Proteinurie brachen vier Patienten Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und kein Patient im Placebo+Paclitaxel-Arm ab. Drei dieser Patienten hatten eine Proteinurie vom CTCAE-Grad 3. Es wurden keine Fälle mit nephrotischem Syndrom berichtet.

Die klinische Relevanz einer Proteinurie bei Patienten mit einer schlechten Prognose aufgrund ihrer malignen Erkrankung ist nicht bekannt bzw. fraglich; dieses Ereignis steht auch in keinem Zusammenhang mit Hypertonie oder der Dauer der Ramucirumab-Exposition. Proteinurie zählt neben Blutungen ebenfalls zu den unerwünschten Ereignissen, deren vermehrtes Auftreten unter einer antiangiogenen Therapie bekannt sind [85]. Im Abschnitt 4.2 („Dosierung und Art der Anwendung“) der Fachinformation zu Ramucirumab wurden entsprechende Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung einer Proteinurie aufgenommen.

Die Betrachtung dieser unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigt, dass die beobachteten Effekte in der Regel von milder Art waren und keine Auswirkungen auf die Behandlung mit Ramucirumab (Dosismodifikationen) hatten. Zusätzlich sind diese unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse in der Fachinformation vermerkt, um eine frühe Diagnose und Behandlung zu ermöglichen.

Andererseits sind für die Tumorpatienten wichtige unerwünschte Ereignisse unter Ramucirumab+Paclitaxel auch seltener aufgetreten als unter Placebo+Paclitaxel. Im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm waren die naiven Raten in der Safety-Population für die Ereignisse (jeglichen Grades) Ileus (0,6% vs. 1,2%), Lungenembolie (1,2% vs. 3,3%), Kachexie (0,9% vs. 3,6%) und Knochenschmerzen (1,2% vs. 2,1%) niedriger als im Placebo+Paclitaxel-Arm. Da diese Ereignisse in der Studie vorab nicht als von speziellem Interesse definiert wurden, wurden hierfür keine weiteren Analysen durchgeführt. Es kann jedoch aufgrund der geringeren naiven Raten für Ramucirumab+Paclitaxel sowie der unterschiedlichen Behandlungsdauer für die Studienarme ausgeschlossen werden, dass bezüglich dieser unerwünschten Ereignisse ein Nachteil gegenüber Placebo+Paclitaxel besteht; möglich ist sogar ein Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel. Das seltenere Auftreten von Ileus, Lungenembolie, Kachexie und Knochenschmerzen unter einer Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel lässt auf eine mögliche Verringerung der Tumorsymptomatik bzw. eine Verzögerung der Tumorprogression schließen.

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

In der Subgruppenauswertung für diesen Endpunkt zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Fazit für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse:

Bei der Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Therapieabbrüche zeigte sich kein größerer oder geringerer Schaden durch Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel. Bei den unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥3 und den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse zeigte sich ein größerer Schaden durch Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel mit dem Ausmaß **beträchtlich**, jedoch lediglich in der Kategorie der asymptomatischen Ereignisse. Für patientenrelevante symptomatische Ereignisse liegt kein Hinweis auf einen größerer / geringeren Schaden vor. Zusammenfassend wird für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse formal ein geringerer Nutzen im Sinne eines Schadens mit dem Ausmaß beträchtlich abgeleitet, der jedoch aufgrund der fehlenden Symptomatik nicht patientenrelevant ist.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4-73) sind die Ergebnisse auf Endpunktebene zusammengefasst.

Tabelle 4-73: Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert** **Ereignisrate** **Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel**	**Endpunktkategorie /** **Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird /** **Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesamtüberleben	HR: 0,807 [0,678;0,962], 0,0169 Median 9,6 Monate vs. 7,4 Monate	**Endpunktkategorie: Mortalität** Gesamtpopulation: Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,635 [0,536;0,752], <0,0001 Median 4,4 Monate vs. 2,9 Monate	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Gesamtpopulation: Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Tumorbewertung: objektive Ansprechrate	OR: 2,14 [1,45;3,16], 0,0001 Raten: 27,9% vs. 16,1%	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Gesamtpopulation: Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Tumorbewertung: Krankheitskontrollrate	OR: 2,32 [1,63;3,31], <0,0001 Raten: 80,0% vs. 63,3%	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Gesamtpopulation: Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Tumorbewertung: Dauer des Ansprechens	HR: 0,659 [0,448;0,969], 0,0332 Median 4,44 Monate vs. 2,83 Monate	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome** Gesamtpopulation: Ausmaß: beträchtlich Zusatznutzen
Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)	Übelkeit und Erbrechen: HR: 0,746 [0,574;0,969], 0,0256 Diarrhö: HR: 1,333 [1,007;1,764], 0,0420	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome**[a] Gesamtpopulation: Ausmaß: kein Zusatznutzen

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert** **Ereignisrate** **Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel**	**Endpunktkategorie /** **Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird /** **Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)	Emotionale Funktion: HR: 0,642 [0,491;0,840], 0,0012	**Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität** Gesamtpopulation: Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)	Keine Änderung im EQ-5D Index oder VAS	**Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität** Gesamtpopulation: Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-PS	Auf ECOG-PS ≥2: HR: 0,798 [0,612;1,040], 0,0941 auf ECOG-PS ≥3: HR: 0,656 [0,428;1,005], 0,0508	**Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität** Gesamtpopulation: Ausmaß: kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	HR: 0,897 [0,712;1,131], 0,3612	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen** Gesamtpopulation: Ausmaß: kein größerer / geringerer Schaden
Unerwünschte Ereignisse: unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥3	HR: 1,461 [1,218;1,753], <0,0001 asymptomatisch: 1,635 [1,291;2,071], p<0,0001 symptomatisch: 1,113 [0,906;1,369], p=0,3070	**Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen** Gesamtpopulation asymptomatische Ereignisse: Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich) Gesamtpopulation symptomatische Ereignisse: Ausmaß: kein größerer / geringerer Schaden
Unerwünschte Ereignisse: Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	HR: 0,965 [0,719;1,296], 0,8101	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen** Gesamtpopulation: Ausmaß: kein größerer / geringerer Schaden

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI], p-Wert** **Ereignisrate** **Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel**	**Endpunktkategorie /** **Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird /** **Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	Arterielle Thromboembolien: HR: 0,985 [0,299;3,248], 0,9801 Blutungen / Hämorrhagien: HR: 2,863 [2,027;4,042], <0,0001 Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen: HR: 1,342 [0,766;2,352], 0,3021 Herzinsuffizienz: HR: 1,727 [0,519;5,749], 0,3670 Gastrointestinale Perforation: HR: 3,070 [0,340;27,743], 0,2936 Hypertonie: HR: 4,289 [2,603;7,068], <0,0001 Infusionsreaktion: HR: 1,500 [0,724;3,107], 0,2735 Proteinurie: HR: 2,390 [1,430;3,995], 0,0006 Nierenversagen: HR: 1,211 [0,616;2,384], 0,5781 Venöse Thromboembolien: HR: 0,591 [0,287;1,216], 0,1490 Leberschädigung / -versagen: 1,168 [0,777;1,757], 0,4542	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen[b]** Gesamtpopulation Blutungen / Hämorrhagien: Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich) Gesamtpopulation Hypertonie: Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich) Gesamtpopulation Proteinurie: Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: Gesundheitsfragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: Fragebogen zur Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität; VAS: visuelle Analogskala

Region 1: Europa, Israel, USA, Australien

Region 2: Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko

Region 3: Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan

a: Die Ausgangswerte lagen in allen Symptomskalen des QLQ-C30 unter 40, weshalb bei einer möglichen Spannweite von 0 bis 100 von einer nicht schwerwiegenden Symptomatik ausgegangen wird.

b: Die hier aufgeführten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse werden entsprechend den Erläuterungen in Abschnitt 4.4.2 als nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen eingestuft. Zu diesen Ereignissen wurden Warnhinweise und Empfehlungen in die Fachinformation aufgenommen.

Gemäß Zulassung kommen für die Behandlung mit einer Ramucirumab-Kombinationstherapie mit Paclitaxel erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie in Frage [15]. Es handelt sich also um die Therapie in der Zweitlinie von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Stadium IV) und / oder lokaler Inoperabilität (T4) [79-80].

Ramucirumab verlängert in dieser Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms statistisch signifikant das Überleben der Patienten. Dieser patientenrelevante Vorteil für die Therapie mit Ramucirumab in der Endpunktkategorie Mortalität wird als ein Zusatznutzen mit einem beträchtlichen Ausmaß eingestuft, da sich dieser Vorteil als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt. Des Weiteren erzielt Ramucirumab bei Patienten in dieser palliativen Situation für den Endpunkt progressionsfreies Überleben einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes, der sich in einem patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung schwerwiegender Symptome widerspiegelt. In Bezug auf die objektive Ansprechrate und die Krankheitskontrollrate wird jeweils ein Zusatznutzen mit einem erheblichen Ausmaß beansprucht, der auf einem patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen beruht. Für die Dauer des Ansprechens wird ein Zusatznutzen mit einem beträchtlichen Ausmaß abgeleitet, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen handelt. Da aus Sicht der Betroffenen ein Aufhalten der Krankheit bzw. eine Verzögerung der Progression das am häufigsten genannte Therapieziel ist [35-36] und die Erfassung der Lebensqualität und der patientenberichteten Symptomatik dieser Patienten einen Zusammenhang zwischen dem Fortschreiten der Erkrankung und einer spürbaren Symptomatik bzw. Belastung zeigen, sind diese Endpunkte für den Zusatznutzen als patientenrelevant zu berücksichtigen.

Den für die wichtigen Effektivitäts-Endpunkte gezeigten, statistisch signifikanten Vorteilen erheblichen und beträchtlichen Ausmaßes steht eine gesteigerte Belastung durch die Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber. Es kommt im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel in den Kategorien unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse jeweils zu einem größeren Schaden mit einem beträchtlichen Ausmaß. In der Kategorie unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 trat im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm zusätzlich zu den Laborparametern Neutropenie und Leukopenie das Ereignis Hypertonie vermehrt auf. Jedoch führten diese Ereignisse nicht zu gesteigerten Studienabbrüchen oder Dosisreduktionen. Generell kam es bei den Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥3 zu einem vermehrten Auftreten von Hypertonie bei Patienten mit einer hypertensiven Vorgeschichte, von Neutropenie bei älteren Patienten und von Neutropenie und Leukopenie bei asiatischen Patienten. Hypertonie zählt zu den Ereignissen, die bekanntermaßen unter Therapien auftreten, die in den VEGF / VEGFR-Signalweg eingreifen und wurde auch in den abgeschlossenen Phase-I- und Phase-II-Studien zu Ramucirumab beobachtet. Aus diesem Grund wurde das unerwünschte Ereignis Hypertonie zusätzlich unter den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse betrachtet. Hypertonie wurde in den meisten Fällen durch den Einsatz von antihypertensiven Standardmedikamenten adäquat behandelt. In der Gesamtschau ist die klinische Relevanz einer üblicherweise einfach und gut behandelbaren Hypertonie mit maximal CTCAE-Grad 3 bei Patienten mit einer schlechten Prognose nicht bekannt und nur schwer einzuschätzen.

Das vermehrte Auftreten von Leukopenie und Neutropenie war nicht mit dem Auftreten von klinisch relevanten Infektionen assoziiert und die Neutropenie führte auch zu keinem erhöhten Auftreten von neutropenem Fieber, dessen Auftreten in beiden Behandlungsarmen niedrig und vergleichbar war. Die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 wurden post-hoc untersucht und in die Kategorien asymptomatisch und symptomatisch eingeteilt. Hier zeigte sich, dass der Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 nur durch die asymptomatischen Laborparameter getrieben ist. Somit kann der Nachteil für Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 auf nicht patientenrelevante Laborparameter zurückgeführt werden.

Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse waren neben der Hypertonie die Ereignisse Blutungen / Hämorrhagien und Proteinurie signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Ramucirumab ist eine antiangiogene Substanz und weist als solche möglicherweise das Potential auf, das Risiko für Blutungen zu erhöhen. Begünstigende Faktoren für das erhöhte Blutungsrisiko bzw. das häufige Auftreten von Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 in der RAINBOW Studie könnten gegebenenfalls die antiangiogenen Mechanismen von sowohl Paclitaxel als auch Ramucirumab, die Schleimhaut der Nase, die relativ exponiert und reich an Kapillaren ist, und nicht zuletzt die durch beide Substanzen verursachte Thrombozytopenie sein [89]. Im Gegensatz zu dem vermehrten Auftreten von Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 kam es jedoch nur zu einem geringen Auftreten von schweren Blutungen; das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien vom CTCAE-Grad ≥3 war in beiden Behandlungsarmen niedrig (4,3% vs. 2,4%) [20].

Die klinische Relevanz einer Proteinurie bei Patienten mit einer schlechten Prognose aufgrund ihrer malignen Erkrankung ist nicht bekannt bzw. fraglich; dieses Ereignis steht auch in keinem Zusammenhang mit Hypertonie oder der Dauer der Ramucirumab-Exposition. Proteinurie zählt neben Blutungen auch zu den unerwünschten Ereignissen, deren vermehrtes Auftreten unter einer antiangiogenen Therapie bekannt sind [85].

Zusammengefasst hatten die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 Leukopenie und Neutropenie keine klinische Relevanz für die Patienten, weder im Sinne von Studienabbrüchen oder Dosisreduktionen noch im Hinblick auf das Auftreten vermehrter infektiöser Ereignisse. Die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse Hypertonie und Proteinurie waren im Sinne einer Klasseneffektes antiangiogener Substanzen erwartet. Die Hypertonie war gut beherrschbar und das Auftreten von höhergradigen Blutungen / Hämorrhagien und Proteinurie in der RAINBOW Studie niedrig. Zu den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse wurden in die entsprechenden Abschnitte der Fachinformation zu Ramucirumab Warnhinweise bzw. Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung aufgenommen [15].

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die hier im Rahmen einer gesteigerten Belastung unter einer Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel beobachteten Nebenwirkungen insgesamt unerwünschte Ereignisse von einem niedrigen Grad und von einer geringen bzw. nicht bekannten klinischen Relevanz waren. Sie waren zu einem großen Teil erwartet und

sind meistens gut behandelbar gewesen. Es kam auch kaum bzw. nicht zu gesteigerten Therapieabbrüchen.

Der Aspekt einer erhöhten Belastung unter einer Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel muss jedoch auch im Zusammenhang mit der in der RAINBOW Studie erhobenen Lebensqualität beurteilt werden. Hier zeigte sich in keiner der betrachteten Kategorien eine Verschlechterung unter Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel. In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) wird sogar ein Zusatznutzen mit einem geringen Ausmaß abgeleitet, der auf einem patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und somit einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens beruht.

Tabelle 4-74: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel

Zusatznutzen für Ramucirumab+Paclitaxel nach Endpunkten	**Schaden für Ramucirumab+Paclitaxel nach Endpunkten**
Mortalität: Endpunkt: Gesamtüberleben Ausmaß des ZN: **beträchtlicher** Zusatznutzen	
Morbidität: schwerwiegende bzw. schwere Symptome: Endpunkt: progressionsfreies Überleben Ausmaß des ZN: **beträchtlicher** Zusatznutzen Endpunkt: objektive Ansprechrate Ausmaß des ZN: **erheblicher** Zusatznutzen Endpunkt: Krankheitskontrollrate Ausmaß des ZN: **erheblicher** Zusatznutzen Endpunkt: Dauer des Ansprechens Ausmaß des ZN: **beträchtlicher** Zusatznutzen	**Morbidität: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen:** Endpunkt: unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 Ausmaß des ZN bei asymptomatischen Ereignissen: größerer Schaden (**beträchtlich**) Ausmaß des ZN bei symptomatischen Ereignissen: kein größerer / geringerer Schaden
	Morbidität: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: Endpunkt: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Blutungen / Hämorrhagien, Hypertonie, Proteinurie) Ausmaß des ZN: größerer Schaden (**beträchtlich**)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) Ausmaß des ZN: **geringer** Zusatznutzen	

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30, ZN: Zusatznutzen

In der Gesamtschau des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens (Tabelle 4-74) ergibt sich ein positiver Zusatznutzen für Ramucirumab+Paclitaxel im Vergleich zu Placebo+Paclitaxel, dessen Ausmaß als **beträchtlich** eingestuft wird. Diese Einstufung beruht darauf, dass es unter einer Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel in einer palliativen Behandlungssituation bei Patienten mit einem Tumorprogress nach / unter einer Vortherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Überlebens mit einem beträchtlichen Ausmaß ohne gleichzeitige Beeinträchtigung der Lebensqualität kommt. Weiterhin ist die klinische Relevanz der Nebenwirkungen, die zu einer Beurteilung eines größeren Schadens führen, bei Patienten in einer palliativen Situation mit einer schlechten Prognose nicht bekannt und nur schwer einzuschätzen.

Für erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie existiert derzeit keine zugelassene Therapiemöglichkeit, weder eine zielgerichtete Therapie noch ein Chemotherapeutikum. Ramucirumab+Paclitaxel stellt eine wirksame und sichere Therapieoption und die einzige Alternative zu einer Therapie mit BSC dar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Der Anteil der weißen Patienten in der RAINBOW Studie lag bei 61,2% und wird damit als ausreichend für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext betrachtet.

In Hinblick auf die Epidemiologie haben Männer im Vergleich zu Frauen eine erhöhte Inzidenz für Magenkrebs. Die Angaben hierzu bewegen sich zwischen einer um den Faktor 1,5 erhöhten [63-64] und einer ca. doppelt so hohen Inzidenzrate [6,65]. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind ebenfalls in der Studienpopulation von RAINBOW abgebildet (Männer 71%, Frauen 29%).

Ein Magenkarzinom entsteht vor allem bei Menschen, die älter als 55 Jahre sind; das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose liegt mit 71 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch [64]. In einer retrospektiven Datenerhebung und –analyse der Abrechnungsdaten der deutschen BKK lag das mittlere Alter der mit einer Chemotherapie (Erstlinie) behandelten Patienten bei 68 Jahren [66-67]. Mit einer Altersspanne von 24 bis 84 Jahren und einem mittleren Alter von 61 Jahren sind die in RAINBOW eingeschlossenen Patienten altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar (mehr als ein Drittel der Patienten sind hier älter als 65 Jahre). Die Tatsache, dass in der RAINBOW Studie die Patienten im Schnitt noch etwas jünger sind, erklärt sich dadurch, dass im Normalfall auch im Versorgungsalltag nur solche Patienten die Voraussetzungen für eine Zweitlinien-Therapie erfüllen, die in der Regel vergleichsweise gesundheitlich fitter und stabiler und häufig jünger sind als die Patienten, die keiner weiteren Therapie zugeführt werden. Auch die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, dass eine Zweitlinien-Therapie nur Patienten in gutem Allgemeinzustand angeboten werden soll [6].

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

Die Studienpopulation der RAINBOW Studie schloss Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 ein, wobei es sich um vorhandelte Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung

handelte, die zu einem großen Teil viele prognostisch ungünstige Faktoren aufwiesen: Bei 66,8% bzw. 76,1% der Patienten wurde eine Progression der Erkrankung noch während bzw. innerhalb von sechs Monaten nach dem Beginn der Erstlinien-Therapie beobachtet. Bei 55,9% der Patienten handelte es sich um einen schlecht differenzierten Tumor. Bei nahezu allen Patienten konnte eine Metastasierung der Erkrankung festgestellt werden (97,4%) und bei ca. einem Drittel der Patienten fanden sich mindestens drei von Metastasen betroffene Gewebe / Organe. Die Betrachtung der Zeit bis zur Krankheitsprogression und das Ausmaß einer Metastasierung können jeweils als prognostische Faktoren herangezogen werden [68-69] und zeigen, dass es sich bei der eingeschlossenen Population um Patienten mit schlechter Prognose handelte. Zudem wird die hohe Morbidität der Patienten der RAINBOW Studie durch die Darstellung der unerwünschten Ereignisse deutlich. Das mediane Überleben der Patienten unter Placebo+Paclitaxel-Behandlung betrug 7,4 Monate und war damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Überlebenszeiten unter einer Chemotherapie in der Zweitlinie in mehreren Phase-II-Studien [6]. Auch aufgrund der geringen Zeitspanne des Überlebens ist davon auszugehen, dass die Morbidität der Patienten trotz des noch erhaltenen Gesundheitsstatus von ECOG-PS 0-1 sehr ausgeprägt war.

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ ist in der tumorgerichteten palliativen Therapie eine systemische platin- und fluoropyrimidinhaltige Kombinationstherapie indiziert (Erstlinie). Bei fast allen Patienten, die wegen eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms mit einer palliativen Chemotherapie behandelt werden, tritt im Verlauf der Behandlung eine Tumorprogression auf [6]. In diesem Fall sollte nach den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Chemotherapie in der Zweitlinie angeboten werden, die sich nach der jeweiligen Vortherapie richten soll [6]. Die Leitlinien der europäischen Krebsgesellschaft (ESMO-ESSO-ESTRO) nennen Irinotecan, Docetaxel oder Paclitaxel als mögliche Zweitlinien-Therapien für Patienten mit einem adäquaten Performance Status [8]. In der RAINBOW Studie wurden Patienten in der Zweitlinie mit Ramucirumab+Paclitaxel behandelt, die nach der empfohlenen platin- und fluoropyrimidinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie eine Krankheitsprogression erfahren hatten.

Die Studienpopulation der RAINBOW weist in den Punkten Alter, ethnische Zugehörigkeit und ECOG-PS geringfügige Abweichung zur deutschen Zielpopulation auf. Es liegen jedoch keine fazitrelevanten Interaktionen für die analysierten Endpunkte vor. Obwohl in der RAINBOW Studie nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 eingeschlossenen waren, handelte es sich doch um Patienten mit schlechter Prognose und ausgeprägter Morbidität. Bisher liegen für Ramucirumab keine Daten für Patienten mit einem ECOG-PS >1 vor.

Die in der RAINBOW Studie untersuchten Patienten repräsentieren somit eine typische klinische Studienpopulation in der Indikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, deren Erkrankung trotz einer wie in der deutschen S3-Leitlinie empfohlenen Erstlinien-Chemotherapie weiter voranschreitet.

Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten sind ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar:

Die Mortalität ist eine patientenrelevante Zielgröße die laut IQWiG [57] und G-BA [19] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Besonders in der Onkologie ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Endpunkte und wurde in der RAINBOW Zulassungsstudie als primärer Endpunkt erhoben. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse sind damit für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

Im Zuge dieses Dossiers wurde, zusätzlich zur bildgebenden Erhebung der Progression, die symptomatische Progression als Sensitivitätsanalyse für die Bewertung des Endpunktes herangezogen. In der vorliegenden Situation stellt die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität ein Therapieziel der palliativen Behandlung dar.

Das progressionsfreie Überleben trägt über eine Reduktion der Symptome und eine Verlängerung der Symptomkontrolle direkt zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei. Es wird daher empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren, auch um den Patienten nicht wirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen. In der Praxis wird außerdem wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren [6]. Die Kombination aus progressionsfreiem Überleben und den in dieser Studie ebenfalls erhobenen Symptomen / Nebenwirkungen sowie der Lebensqualität ergibt ein komplettes klinisches Bild, so dass die Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

In der RAINBOW Studie wurden die Krankheitskontrolle und das Ansprechen durch den Prüfarzt nach RECIST erhoben, was einem weit verbreiteten Standard in der Onkologie entspricht [31]. Eine Beurteilung des Therapieansprechens und damit der Krankheitskontrolle bzw. einer Progression findet auch in der medizinischen Praxis statt und entspricht der ärztlichen Routine in Deutschland. Die Ergebnisse sind damit für den Endpunkt Tumorbewertung relevant und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der S3-Leitlinie wird empfohlen, in der Praxis wiederholt die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs zu erfragen, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Unter anderem ist dort auch der EORTC

QLQ-C30 als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten aufgeführt [6]. Die Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30: Symptomskalen, EQ-5D) sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Mit dem ECOG-PS werden grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt (körperliche Aktivität, Arbeitsfähigkeit, Gehfähigkeit, Selbstversorgung), um den Allgemeinzustand des Patienten einzuschätzen [54]. Durch die onkologisch tätigen Ärzte erfolgt die Einstufung des ECOG-PS regelmäßig bei jeder Visite, da sich hieraus wichtige Entscheidungshilfen in Bezug auf eine antineoplastische Therapie ableiten lassen, was sich auch darin ausdrückt, dass die S3-Leitlinie den Allgemeinzustand des Öfteren als Kriterium für Therapieentscheidungen benennt [6]. Somit sind die Ergebnisse des Endpunkte ECOG-PS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Nebenwirkungen sind insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen [57] und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Eine Erfassung von therapiebedingten Nebenwirkungen findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung üblicherweise regelhaft statt. Die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Fazit:

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sämtlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Population der RAINBOW Studie ist vergleichbar mit den deutschen Patienten in der Zielpopulation und es zeigten sich in den Studienergebnissen bezüglich der Unterschiede in den Populationen keine fazitrelevanten Subgruppeneffekte. Es ist daher von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel auch in der deutschen Zielpopulation auszugehen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[14], Molenberghs 2010[15]). 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[16]) 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[17]) 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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

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

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-76: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier

Studie	Titel	Datenquelle
RAINBOW (I4T-IE-JVBE)	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma, Refractory to or Progressive After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine	• Studienbericht [20] • Studienregistereinträge [59-62] • Publikation [58] • Post-hoc-Analysen [70]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amini A, Masoumi Moghaddam S, Morris DL, Pourgholami MH. The critical role of vascular endothelial growth factor in tumor angiogenesis. Current cancer drug targets. 2012;12(1):23-43.
2. Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. mAbs. 2010;2(2):165-175.
3. Tugues S, Koch S, Gualandi L, Li X, Claesson-Welsh L. Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. Molecular aspects of medicine. 2011;32(2):88-111.
4. Price TJ, Shapiro JD, Segelov E, Karapetis CS, Pavlakis N, Van CE, et al. Management of advanced gastric cancer. ExpertRevGastroenterolHepatol. 2012;6(2):199-208.
5. Rougier P, Lasser P, Ducreux M, Mahjoubi M, Bognel C, Elias D. Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. AnnOncol. 1994;5 Suppl 3:59-68.

6. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2011;49(4):461-531.
7. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. AnnOncol. 2013;24 Suppl 6:vi57-vi63.
8. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2014;40(5):584-591.
9. Bang YJ, Van CE, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-697.
10. Iqbal S, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, Lenz HJ, Zhang W, Danenberg KD, et al. Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. AnnOncol. 2011;22(12):2610-2615.
11. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. JClinOncol. 2013;31(31):3935-3943.
12. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(30):3968-3976.
13. Roche Pharma AG. Fachinformation Herceptin® 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Juli. 2014.
14. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014;383(9911):31-39.
15. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dezember. 2014.
16. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Ramucirumab for the treatment of gastric cancer. Committee for Orphan Medicinal Products, 2012 Juli. Report No.: EMA/COMP/337338/2012.
17. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Minutes of the 11-13 November 2014 meeting. 2014 Dezember. Report No.: EMA/COMP/638338/2014.
18. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. 2014. Aufgerufen am: 08.09.2014. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/__35a.html.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. März 2014). 2014.
20. ImClone LLC. I4T-IE-JVBE (IMCL CP12-0922; RAINBOW): A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric

Adenocarcinoma, Refractory to or Progressive After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine. Clinical Study Report 2014.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-100. Ramucirumab. 23. Januar. 2014.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 18. April 2013). 2013.
23. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Oncology Working Party, 2012 Dezember. Report No.: EMA/CHMP/205/95/Rev.4.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1 (Stand: 21. November 2011). 2011.
25. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007.
26. Meyer HJ, Wilke H. [Gastric cancer: current status of multimodality treatment]. Zentralblatt fur Chirurgie. 2011;136(4):317-324.
27. Die forschenden Pharmaunternehmen (vfa). vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien. 2012.
28. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012 Dezember. Report No.: EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1
29. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012 November. Report No.: EMA/768937/2012.
30. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(7):1404-1411.
31. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(3):205-216.
32. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931-1939.
33. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. Journal of cancer survivorship : research and practice. 2009;3(3):164-173.
34. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health and quality of life outcomes. 2011;9:46.
35. Eli Lilly and Company. Patientenpräferenzstudie Magenkarzinom - Ergebnisse der quantitativen Patientenbefragung (Stand: 14. Juli 2014). 2014.
36. Maritz Research. Patientenpräferenzstudie Magenkarzinom, Lilly Deutschland GmbH, Studienbericht. 2014.
37. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009;20(3):460-464.

38. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A, et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. European journal of cancer care. 2008;17(1):26-32.
39. Ichikawa W, Sasaki Y. Correlation between tumor response to first-line chemotherapy and prognosis in advanced gastric cancer patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2006;17(11):1665-1672.
40. Dy GK, Krook JE, Green EM, Sargent DJ, Delaunoit T, Morton RF, et al. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(23):3469-3474.
41. Yi J, Kim GM, Kim HS, Rha SY, Chung HC. Disease control rate at 8 weeks as a predictive marker for long-term clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer. American Society of Clinical Oncology Meeting; Juni; Chicago. J Clin Oncol 2012.
42. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(5):365-376.
43. Bottomley A, Aaronson NK, European Organisation for R, Treatment of C. International perspective on health-related quality-of-life research in cancer clinical trials: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer experience. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(32):5082-5086.
44. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. Journal of clinical epidemiology. 1997;50(4):441-450.
45. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1995;13(5):1249-1254.
46. Al-Batran SE, Ajani JA. Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. Cancer. 2010;116(11):2511-2518.
47. Sadighi S, Mohagheghi MA, Montazeri A, Sadighi Z. Quality of life in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial comparing docetaxel, cisplatin, 5-FU (TCF) with epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF). BMC cancer. 2006;6:274.
48. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(1):89-96.
49. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(1):139-144.
50. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. Health and quality of life outcomes. 2009;7:102.

51. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of medicine. 2001;33(5):337-343.
52. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 1993;2(3):169-180.
53. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2004;13(2):311-320.
54. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5(6):649-655.
55. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. British journal of cancer. 1993;67(4):773-775.
56. International Conference on Harmonisation (ICH). Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). 1996.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.1. 2013.
58. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2014.
59. ClinicalTrials.gov. NCT01170663 - Titel: A Study of Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1211B) in Metastatic Gastric Adenocarcinoma. 2014. Aufgerufen am: 29.12.2014. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170663.
60. EU-CTR. 2010-020426-18 - Titel: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinom. 2014. Aufgerufen am: 29.12.2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020426-18.
61. ICTRP. NCT01170663 - Titel: A Study of Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1211B) in Metastatic Gastric Adenocarcinoma. 2014. Aufgerufen am: 29.12.2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01170663.
62. PharmNet.Bund. 2010-020426-18-115301 - Titel: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma, Refractory to or Progressive After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine. 2014. Aufgerufen am: 29.12.2014. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.
63. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebsneuerkrankungen. 2011. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: http://www.gekid.de/.
64. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland; Magenkrebs. In: Zentrum für Krebsregisterdaten. Stand 13. Dezember 2013. Aufgerufen am: 09.09.2014. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html;jsessionid=0AF81502F003BDFA95FA00B45651B25C.2_cid381.
65. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on

November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/.
66. Friedel H, Clouth J, Brück P, Nicolay C, Garal-Pantaler E, Moeser G, et al. A Retrospective Observational Study of the Epidemiology of Advanced Gastric Cancer in Germany - An Analysis of Health Insurance Data from a Central Database. 2014.
67. Friedel H, Garal-Pantaler E. Gastric Cancer Epidemiology Study Using the BKK German Sickness Fund Database - A naturalistic, retrospective, health-economic observational study. Studienbericht. 2013.
68. Adachi Y, Shiraishi N, Inomata M, Yasuda K, Hirabayashi Y, Kitano S. Location of tumor and distribution of lymph node metastasis in gastric cancer: lesser curve or greater curve. International journal of surgical investigation. 2000;1(6):517-523.
69. Kanagavel D, Pokataev IA, Fedyanin MY, Tryakin AA, Bazin IS, Narimanov MN, et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21(9):1779-1785.
70. ImClone LLC. I4T-IE-JVBE (IMCL CP12-0922; RAINBOW): A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma, Refractory to or Progressive After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine. Zusatzanalysen. 2014.
71. Siddiqui O. Statistical methods to analyze adverse events data of randomized clinical trials. Journal of biopharmaceutical statistics. 2009;19(5):889-899.
72. European Medicines Agency. Note for Guidance on studies in support of special populations: geriatrics. ICH Topic E7 Studies in Supprt of Special Populations: Geriatrics 1994.
73. Statistisches Bundesamt. Ältere Menschen in Deutschland und der EU. 2011.
74. Catalano V, Graziano F, Santini D, D'Emidio S, Baldelli AM, Rossi D, et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? British journal of cancer. 2008;99(9):1402-1407.
75. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? European journal of cancer. 1998;34(4):503-509.
76. Arends J, Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm M, et al. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Onkologie. 2003.
77. Working party on the role of enteral and parenteral feeding in hospital and at home. A Positive Approach to Nutrition as Treatment. King's Fund Centre, 1992.
78. Fleming TR. Interpretation of subgroup analyses in clinical trials. Drug Informat J. 1995;29:1681S-1687S.
79. American Joint Committee on Cancer. Stage Information for Esophageal Cancer. National Cancer Institute. 2014. Aufgerufen am: 07.11.2014. Verfügbar unter: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/esophageal/HealthProfessional/page3#Reference3.1.
80. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. AnnSurgOncol. 2010;17(12):3077-3079.
81. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer JClin. 2011;61(2):69-90.
82. International Agency for Research on Cancer. Stomach Cancer: Estimated incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer

Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012. Aufgerufen am: 13.11.2014. Verfügbar unter: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
83. Winer E, Gralow J, Diller L, Karlan B, Loehrer P, Pierce L, et al. Clinical cancer advances 2008: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening--a report from the American Society of Clinical Oncology. JClinOncol. 2009;27(5):812-826.
84. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. JNatlComprCancNetw. 2013;11(5):531-546.
85. European Medicines Agency. Cyramza. Rapporteur and co-rapporteur day 150 joint response assessment report. Overview. 2014.
86. European Medicines Agency. Cyramza. CHMP day 180 list of outstanding issues. 2014.
87. Hospira Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar. 2014.
88. Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, Hurwitz H, Coffman TM. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. Hypertension. 2009;54(3):652-658.
89. European Medicines Agency. Cyramza. Rapporteurs' Day 180 Joint Response Assessment Report. Clinical. 2014.
90. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association: JMLA. 2006;94(4):451-455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[18]] – 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

[18] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Es wird weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

Mithilfe von aktuell validierten Filtern wird eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	29. Dezember 2014
Zeitsegment	1947 bis 2014, 24. Dezember
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [90]

Tabelle 4-77: Ovid: Suchstrategie EMBASE 1947 bis 24. Dezember 2014

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(adeno#ar#ino* or gastric* or stomach* or gastro#sophageal* or gastro?esophageal* or esophagogastri* or oesophagogastri*).mp.	686714
2	exp stomach carcinoid/ or exp stomach cancer/ or exp stomach adenocarcinoma/ or exp stomach carcinoma/ or exp stomach tumor/ or exp adenocarcinoma/	189981
3	1 or 2	686947
4	947687-13-0.rn.	386
5	exp ramucirumab/	429
6	(ramucirumab* or IMC-1121* or IMC1121* or LY3009806 or LY 3009806 or Cyramza*).mp.	522
7	4 or 5 or 6	522
8	3 and 7	167
9	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1166805
10	8 and 9	77

Datenbankname	MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	29. Dezember 2014
Zeitsegment	1946 bis 2014, Dezember Woche 4
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [90]

Tabelle 4-78: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) bis 4. Dezemberwoche 2014

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(adeno#ar#ino* or gastric* or stomach* or gastro#sophageal* or gastro?esophageal* or esophagogastri* or oesophagogastri* or gastro-oesophageal* or gastro-esophageal*).mp.	517716
2	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/ or exp Esophageal Neoplasms/ or exp Esophagogastric Junction/	392073
3	1 or 2	684181
4	(ramucirumab* or IMC-1121* or IMC1121* or LY3009806* or LY 3009806* or Cyramza*).mp.	94
5	947687-13-0.rn.	0
6	4 or 5	94
7	3 and 6	52
8	randomized controlled trial.pt.	405400
9	(randomized or placebo).mp.	667095
10	8 or 9	667095
11	7 and 10	14

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2014
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	29. Dezember 2014
Zeitsegment	1991 bis Dezember 2014
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-79: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis Dezember 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(adeno#ar#ino* or gastric* or stomach* or gastro#sophageal* or gastro?esophageal* or esophagogastri* or oesophagogastri* or gastro-oesophageal* or gastro-esophageal*).mp.	20250
2	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/ or exp Esophageal Neoplasms/ or exp Esophagogastric Junction/	5700
3	1 or 2	22210
4	(ramucirumab* or IMC-1121* or IMC1121* or LY3009806 or LY 3009806 or Cyramza*).mp.	5
5	[947687-13-0.rn.]	0
6	4 or 5	5
7	3 and 6	1

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	29.12.2014
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Ramucirumab OR Cyramza OR IMC-1121b OR LY3009806 [Intervention]
Treffer	42

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.12.2014
Suchstrategie	Ramucirumab OR Cyramza OR IMC-1121b OR LY3009806 [Intervention] AND All [Recruitment Status]
Treffer	41

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	29.12.2014
Suchstrategie	Ramucirumab OR Cyramza OR IMC-1121b OR LY3009806 [search query]
Treffer	11

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.12.2014
Suchstrategie	((((((ASUINN=?"Ramucirumab"? OR ASUSUPPCCODE=?"Ramucirumab"? OR ASUODESCNAME=?"Ramucirumab"?) OR FT=?Ramucirumab?) OR (ASUINN=?"Cyramza"? OR ASUSUPPCCODE=?"Cyramza"? OR ASUODESCNAME=?"Cyramza"?)) OR FT=?Cyramza?) OR FT=?IMC-1121b?) OR FT=?LY3009806?) OR ASUCASNR="947687-13-0"
Treffer	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Artikel auf Volltextebene ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund*
clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00428272	HGS-ETR2 to Treat Children With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428272	A2
(2)	NCT00515697	A Study of Ramucirumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515697	A1
(3)	NCT00533702	A Study of IMC-1121B (Ramucirumab) With or Without Dacarbazine in Metastatic Malignant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533702	A1
(4)	NCT00627042	Study of IMC-1121B (Ramucirumab) in Participants With Liver Cancer Who Have Not Previously Been Treated With Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627042	A1
(5)	NCT00683475	A Study of IMC-A12 or Ramucirumab Plus Mitoxantrone and Prednisone in Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683475	A1
(6)	NCT00703326	Phase III Study of Docetaxel + Ramucirumab or Placebo in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703326	A1
(7)	NCT00721162	Study of Ramucirumab in Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721162	A1
(8)	NCT00735696	A Study of Ramucirumab (IMC-1121B) With Paclitaxel and Carboplatin in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735696	A1
(9)	NCT00786383	Study of IMC-1121B in Patients With Advanced Solid Tumors Not Responding To Standard Therapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786383	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund*
(10)	NCT00793975	Study of IMC-1121B in Patients With Tumors That Have Not Responded to Therapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00793975	A5
(11)	NCT00862784	A Study of IMC-1121B (Ramucirumab) in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00862784	A1
(12)	NCT00895180	Ramucirumab or Anti-PDGFR Alpha Monoclonal Antibody IMC-3G3 in Treating Patients With Recurrent Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895180	A1
(13)	NCT00917384	Study of IMC-1121B (Ramucirumab) With Best Supportive Care in Participants With Gastric Cancer and Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917384	A2
(14)	NCT01005355	Study of IMC-1121B in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005355	A5
(15)	NCT01017731	Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Therapy and Corrected QT (QTc) Interval Changes. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017731	A5
(16)	NCT01079780	Irinotecan Hydrochloride and Cetuximab With or Without Ramucirumab in Treating Patients With Advanced Colorectal Cancer With Progressive Disease After Treatment With Bevacizumab-Containing Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01079780	A1
(17)	NCT01111604	A Study of IMC-1121B or IMC-18F1 in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111604	A1
(18)	NCT01140347	A Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product (DP) and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as 2nd-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma After 1st-Line Therapy With Sorafenib. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140347	A1
(19)	NCT01160744	A Study of Pemetrexed & Carboplatin/Cisplatin or Gemcitabine & Carboplatin/Cisplatin With or Without IMC-1121B in Patients Previously Untreated With Recurrent or Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160744	A1
(20)	NCT01168973	A Study of Chemotherapy and Ramucirumab Versus (vs.) Chemotherapy Alone in Second Line Non-Small Cell Lung Cancer Participants Who Received Prior First Line Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01168973	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund*
(21)	NCT01183780	A Study in Second Line Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183780	A1
(22)	NCT01234402	Study of IMC-18F1 or Ramucirumab DP in Combination With Capecitabine or Capecitabine on Previously Treated Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234402	A1
(23)	NCT01246960	A Study of Ramucirumab in Participants With Gastric, Esophageal, and Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246960	A2
(24)	NCT01253525	Study of Weekly Paclitaxel With Ramucirumab in Participants With Advanced Gastric Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253525	A5
(25)	NCT01256567	A Study of Ramucirumab (IMC-1121B) in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01256567	A1
(26)	NCT01282463	Study of Ramucirumab or IMC-18F1 With Docetaxel or Docetaxel Alone as Second-Line Therapy in Participants With Bladder,Urethra, Ureter, or Renal Pelvis Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282463	A1
(27)	NCT01286818	A Study of Irinotecan, Levofolinate, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab (IMC-1121B). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286818	A1
(28)	NCT01427933	A Study of Ramucirumab (IMC-1121B) in Combination With Eribulin Versus Eribulin Alone in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427933	A1
(29)	NCT01515306	A Study of Ramucirumab (IMC-1121B) and Paclitaxel in Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515306	A5
(30)	NCT01567163	A Study of Ramucirumab and Docetaxel in Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567163	A5
(31)	NCT01634555	A Study to Assess the Pharmacokinetics of Ramucirumab (IMC-1121B) in Combination With FOLFIRI. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634555	A5
(32)	NCT01682135	A Study in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682135	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund*
(33)	NCT01703091	A Study of Docetaxel and Ramucirumab Versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703091	A1
(34)	NCT01983878	A Study of Ramucirumab in Treating Japanese Participants With Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01983878	A5
(35)	NCT02065765	International Expanded Access Program to Provide Ramucirumab for the Treatment of Metastatic Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065765	A5
(36)	NCT02069041	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Liver Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069041	A1
(37)	NCT02079636	A Study of LY2835219 in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079636	A1
(38)	NCT02082210	A Study of LY2875358 in Combination With Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082210	A5
(39)	NCT02307812	Ramucirumab Use in Combination With Paclitaxel in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma; Temporary Authorization for Use (ATU) in France. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307812	A5
(40)	NCT02314117	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Capecitabine and Cisplatin in Participants With Stomach Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314117	A5
(41)	NCT02317991	Study of Nab-Paclitaxel and Ramucirumab as Second-line Treatment for Patients With Metastatic Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317991	A5
ICTRP-WHO			
(42)	EUCTR2007-006713-16-GB	Phase II Randomized, Open-Label Study of IMC-1121B With or Without Dacarbazine in Patients with Metastatic Malignant Melanoma. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006713-16-GB	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund*
(43)	EUCTR2007-006715-22-GB	A Phase 2, Open-label Study of IMC-1121B in Combination with Paclitaxel and Carboplatin as First-line Therapy in Patients with Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006715-22-GB	A1
(44)	EUCTR2008-004936-19-ES	„Estudio de fase 2, multicéntrico, en abierto, para evaluar la seguridad y la eficacia del IMC-1121B en combinación con 5-FU/AF y oxaliplatino (FOLFOX-6 modificado) como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico“. “An Open Label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of IMC-1121B in Combination with 5-FU/FA and Oxaliplatin (Modified FOLFOX-6) as First-line Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer“. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004936-19-ES	A1
(45)	EUCTR2009-016784-11-DE	Study investigating new drug, IMC-1121B, in patients with non-small cell lung cancer - recurring or that has spread to other parts of the body. Trial has 4 treatment groups - patients will be assigned to a combination of platinum-based chemotherapy either with or without IMC-1121B. Both patient and doctor will know the treatment administered. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016784-11-DE	A1
(46)	EUCTR2010-021037-32-FI	A study for people with advanced colorectal cancer who have been treated with a specific chemotherapy regimen (Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine) which was ineffective in stopping the spread of the colorectal cancer. Study participants will receive a different chemotherapy regimen (Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil) and be randomly and unknowingly assigned to also receive the study drug (ramucirimab) or a non-active compound (placebo). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021037-32-FI	A2
(47)	EUCTR2010-021297-11-DE	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021297-11-DE	A1
(48)	NCT00515697	A Study of Ramucirumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00515697	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund*
(49)	NCT00533702	A Study of IMC-1121B (Ramucirumab) With or Without Dacarbazine in Metastatic Malignant Melanoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00533702	A1
(50)	NCT00627042	Study of IMC-1121B (Ramucirumab) in Participants With Liver Cancer Who Have Not Previously Been Treated With Chemotherapy. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00627042	A1
(51)	NCT00683475	A Study of IMC-A12 or Ramucirumab Plus Mitoxantrone and Prednisone in Prostate Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683475	A1
(52)	NCT00703326	Phase III Study of Docetaxel + Ramucirumab or Placebo in Breast Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00703326	A1
(53)	NCT00721162	Study of Ramucirumab in Ovarian Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721162	A1
(54)	NCT00786383	Study of IMC-1121B in Patients With Advanced Solid Tumors Not Responding To Standard Therapy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00786383	A5
(55)	NCT00793975	Study of IMC-1121B in Patients With Tumors That Have Not Responded to Therapy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00793975	A5
(56)	NCT00895180	Ramucirumab or Anti-PDGFR Alpha Monoclonal Antibody IMC-3G3 in Treating Patients With Recurrent Glioblastoma Multiforme. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00895180	A1
(57)	NCT00917384	Study of IMC-1121B (Ramucirumab) With Best Supportive Care in Participants With Gastric Cancer and Adenocarcinoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00917384	A2
(58)	NCT01005355	Study of IMC-1121B in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01005355	A5
(59)	NCT01079780	Irinotecan Hydrochloride and Cetuximab With or Without Ramucirumab in Treating Patients With Advanced Colorectal Cancer With Progressive Disease After Treatment With Bevacizumab-Containing Chemotherapy. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01079780	A1
(60)	NCT01111604	A Study of IMC-1121B or IMC-18F1 in Colorectal Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01111604	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund*
(61)	NCT01140347	A Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product (DP) and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as 2nd-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma After 1st-Line Therapy With Sorafenib. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01140347	A1
(62)	NCT01168973	A Study of Chemotherapy and Ramucirumab Versus (vs.) Chemotherapy Alone in Second Line Non-Small Cell Lung Cancer Participants Who Received Prior First Line Platinum Based Chemotherapy. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01168973	A1
(63)	NCT01183780	A Study in Second Line Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01183780	A2
(64)	NCT01234402	Study of IMC-18F1 or Ramucirumab DP in Combination With Capecitabine or Capecitabine on Previously Treated Breast Cancer Patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01234402	A1
(65)	NCT01246960	A Study of Ramucirumab in Participants With Gastric, Esophageal, and Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01246960	A2
(66)	NCT01253525	Study of Weekly Paclitaxel With Ramucirumab in Patients With Advanced Gastric Adenocarcinomas. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253525	A5
(67)	NCT01256567	A Study of Ramucirumab (IMC-1121B) in Patients With Breast Cancer. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01256567	A1
(68)	NCT01282463	Study of Ramucirumab or IMC-18F1 With Docetaxel or Docetaxel Alone as Second-Line Therapy in Participants With Bladder,Urethra, Ureter, or Renal Pelvis Carcinoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01282463	A1
(69)	NCT01286818	A Study of Irinotecan, Levofolinate, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab (IMC-1121B). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01286818	A1
(70)	NCT01427933	A Study of Ramucirumab (IMC-1121B) in Combination With Eribulin Versus Eribulin Alone in Patients With Breast Cancer. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01427933	A1
(71)	NCT01515306	A Study of Ramucirumab (IMC-1121B) and Paclitaxel in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01515306	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund*
(72)	NCT01567163	A Study of Ramucirumab and Docetaxel in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01567163	A5
(73)	NCT01634555	A Study to Assess the Pharmacokinetics of Ramucirumab in Combination With FOLFIRI. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01634555	A5
(74)	NCT01682135	A Study in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682135	A5
(75)	NCT01703091	A Study of Docetaxel and Ramucirumab Versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703091	A1
(76)	NCT01983878	A Study of Ramucirumab in Treating Japanese Participants With Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01983878	A5
(77)	NCT02065765	International Expanded Access Program to Provide Ramucirumab for the Treatment of Metastatic Gastric Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065765	A5
(78)	NCT02069041	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Liver Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02069041	A1
(79)	NCT02079636	A Study of LY2835219 in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079636	A2
(80)	NCT02082210	A Study of LY2875358 in Combination With Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02082210	A5
(81)	NCT02307812	Ramucirumab Use in Combination With Paclitaxel in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma; Temporary Authorization for Use (ATU) in France. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02307812	A5
EU-CTR			
(82)	2007-006713-16	Phase II Randomized, Open-Label Study of IMC-1121B With or Without Dacarbazine in Patients with Metastatic Malignant Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006713-16	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund*
(83)	2007-006715-22	A Phase 2, Open-label Study of IMC-1121B in Combination with Paclitaxel and Carboplatin as First-line Therapy in Patients with Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006715-22	A1
(84)	2007-006717-17	A Phase 2, Non-randomized, Open-label, Multicenter Study of IMC-1121B in the Treatment of Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006717-17	A1
(85)	2008-001727-65	Estudio en fase III, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego de IMC 1121B más docetaxel frente a placebo más docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, irresecable, lo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001727-65	A1
(86)	2008-004936-19	„Estudio de fase 2, multicéntrico, en abierto, para evaluar la seguridad y la eficacia del IMC-1121B en combinación con 5-FU/AF y oxaliplatino (FOLFOX-6 modificado) como tratamiento de primera líne.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004936-19	A5
(87)	2008-005964-15	A Phase 3, Randomized, Double-Blinded Study of IMC-1121B and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC in the Treatment of Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Fol.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005964-15	A2
(88)	2009-016784-11	An Open-label, Multicenter, Randomized, Phase 2 Study of a Recombinant Human Anti-VEGFR-2 Monoclonal Antibody, IMC-1121B in Combination with Platinum-based Chemotherapy versus Platinum-based Chemot.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016784-11	A1
(89)	2010-019318-26	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepato.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019318-26	A1
(90)	2010-021037-32	A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 3 Study of Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab or Placebo in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma Progress.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021037-32	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund*
(91)	2010-021297-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One P.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021297-11	A1
PharmNet.Bund			
(92)	2008-001727-65-75801	A Multicenter, Multinational, Randomized, Double-Blind, Phase III Study of IMC-1121B Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in Previously Untreated Patients with HER2-Negative, Unresectable, Locally-Recurrent or Metastatic Breast Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(93)	2009-016784-11-112801	An Open-label, Multicenter, Randomized, Phase 2 Study of a Recombinant Human Anti-VEGFR-2 Monoclonal Antibody, IMC-1121B in Combination with Platinum-based Chemotherapy versus Platinum-based Chemotherapy Alone as First-line Treatment of Patients with Recurrent or Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(94)	2010-019318-26-113101	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(95)	2010-021297-11-120101	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.12.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
*Die Ausschlussgründe sind in Tabelle 4-2 dargestellt.			

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 4-80 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 4-80 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für RAINBOW Studie

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war es, ein verlängertes Überleben mit Ramucirumab+Paclitaxel gegen Placebo+Paclitaxel in der Zweitlinienbehandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zu zeigen. Sekundäre Ziele waren die Untersuchung des progressionsfreien Überleben, der TTP, der BOR und ORR, der Sicherheit, der Lebensqualität, des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils und der Immunogenität.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, placebokontrolliert, doppelblind, multizentrisch, Zuteilungsverhältnis 1:1 (Ramucirumab+Paclitaxel: Placebo+Paclitaxel)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Protokoll wurde insgesamt dreimal angepasst. Die erste Anpassung (Version 1.1) fand vor dem Patienteneinschluss statt und war nur administrativer Art. Im Folgenden werden nur die wichtigsten Anpassungen aufgeführt: <u>Version 2.0</u> Klärung der Einschlusskriterien 2, 4, 6 und 10; Klärung der Häufigkeit der radiologischen Untersuchungen; zusätzliche Information zu geplanten Subgruppenauswertungen des primären Endpunkts <u>Version 3.0</u> ergänzende Klärung der Gerinnungshemmer in den Ein- und Ausschlusskriterien; zusätzliche Information zur Definition von study completion und extension period
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Patienteninformation und Einwilligungserklärung - mindestens 18 Jahre (oder ausreichendes Alter nach lokalen Regularien, das ältere) - ECOG-PS 0 oder 1 - histopathologisch oder zytologisch

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		bestätigtes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs - Metastatische Erkrankung oder lokal fortgeschrittener, nicht resezierbarer Tumor - Dokumentierte objektiv radiografisch nachgewiesene oder klinische Progression nach der Erstlinien-Therapie oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie mit Platin/Fluoropyrimidin-Dubletten mit oder ohne Anthrazyklin (Epirubicin oder Doxorubicin) für nicht-resezierbare oder metastasierende Erkrankungen. Die Progression war z. B. eine Neue oder die Verschlechterung eines malignen Ergusses, im Ultraschall bestätigt, die, falls möglich histologisch oder zytologisch nachgewiesen wurde. - Rückbildung der unerwünschten Ereignisse vom Grad ≥1 aller klinisch wichtigen toxischen Effekte der vorhergehenden lokoregionalen Therapie, Operation oder anderen krebsgerichteten Therapie - Adäquate Organfunktion: • Total Bilirubin ≤1,5 * obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN), AST und ALT ≤3,0 * ULN (oder ≤5,0 * ULN bei Lebermetastasen) • Serumkreatinin ≤1,5 * ULN oder Kreatininclearance ≥50 mL/Min. • Absolute Neutrophile ≥1,5*10^9/L, Hämoglobin ≥9 g/dL (5,58 mmol/L; Transfusion roter Blutkörperchen war in der Woche vor der Messung der Ausgangsblutwerte nicht erlaubt) und Thrombozyten ≥100*10^9/L • International normiertes Verhältnis (international normalized ratio; INR) ≤1,5 oder Prothrombinzeit ≤1,5 * ULN • partielle Thromboplastinzeit ≤1,5 * ULN - Protein im Urin ≤1+ auf einem Messstäbchen oder Routineuntersuchung des Urins (falls der Wert ≥2+ war, musste eine 24-Stunden Urinsammlung gemacht werden, um <1000 mg Protein in 24 Stunden nachzuweisen) - Frauen mussten sterilisiert oder postmenopausal sein, oder während und bis 12 Wochen nach der

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsphase mit einer sehr sicheren Methode verhüten (<1% Fehlerrate). Männer mussten sterilisiert sein oder während und bis 6 Monate nach der Behandlungsphase mit einer sehr sicheren Methode verhüten <u>Ausschlusskriterien:</u> - Plattenepithel- oder undifferenziertes Magenkarzinom - große Operation innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung oder Einsetzung eines zentralen Venenkatheters innerhalb 7 Tagen vor Randomisierung - Andere Chemotherapie als Platin oder Fluoropyrimidin mit oder ohne Anthrazyklin für fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs - vorhergehende systemische Chemotherapie mit einer kumulierten Dosis >900 mg/m² Epirubicin oder >400 mg/m² Doxorubicin - vorhergehende systemische Therapie (inkl. Prüfpräparate) die VEGF oder den VEGF-Rezeptor-Signalweg als Ziel haben. Andere zielgerichtete Therapien waren erlaubt, wenn sie 28 Tage vor Randomisierung abgesetzt wurden. - tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, oder andere wichtige Thromboembolie während 3 Monaten vor Randomisierung - Gerinnungshemmung mit Warfarin, niedermolekularem Heparin oder ähnliches; Patienten die prophylaktische eine niedrige Dosis eines Gerinnungshemmer bekamen, konnten eingeschlossen werden, falls die Einschlusskriterien zu Gerinnungs-parametern erfüllt waren - Behandlung mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern oder mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern; Aspirin bis 325 mg/Tag war erlaubt - Gerinnungsstörungen, Vaskulitis oder gastrointestinale Blutung innerhalb drei Monaten vor Studieneintritt - gastrointestinale Perforation oder Fistel innerhalb sechs Monaten vor Randomisierung - symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Association II-IV) oder symptomatische oder schlecht kontrollierte Arrhythmie - arterieller Thrombus, Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke innerhalb 6 Monaten vor Randomisierung - unkontrollierte arterielle Hypertonie ≥150 / ≥90 mm Hg trotz Standard-behandlung - schwere oder nicht heilende Wunde oder peptische Geschwüre oder Knochenbruch innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung - Darmverschluss, vorherige oder derzeitige entzündliche Enteropathie oder extensive intestinale Resektion, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder chronischer Durchfall - schwerwiegende Erkrankung oder medizinischer Zustand wie folgt (nicht ausschließlich): • HIV oder AIDS • aktive oder unkontrollierte, klinisch schwerwiegende Infektion • vorhergehende oder derzeitige maligne Erkrankung außer Basalzell- und Plattenepithelkarzinom und/oder Zervixkarzinom in situ oder andere solide Tumoren, die kurativ behandelt wurden und mindestens 3 Jahre vor Randomisierung nicht wieder aufgetreten sind • unkontrollierte metabolische Erkrankung oder andere nicht-maligne organische oder systemische Erkrankungen oder Krebsfolgen, die ein erhöhtes medizinisches Risiko nach sich ziehen und/oder die Untersuchung des Überlebens unsicher machen • anderer schwerer akuter oder chronischer medizinischer oder psychiatrischer Zustand oder Laboranomalie, welche das Risiko der Studie erhöht oder die Interpretation der Ergebnisse beeinflusst und der nach Meinung des Prüfarztes den Patienten nicht für die Studie eignet • ZNS-Metastasen oder Meningeosis carcinomatosa • bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit auf eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern oder einen Bestandteil der

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ramucirumab-Behandlung • bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit auf eine Behandlung mit Paclitaxel oder einen Bestandteil der Paclitaxel-Behandlung oder Kontraindikation für eine Taxan-Therapie - schwanger oder stillend - derzeitiger Einschluss oder Abbruch innerhalb der letzten 28 Tage in einer klinischen Studie mit einem Prüf-medikament oder nicht zugelassener Anwendung eines Medikaments oder Einschluss in einer anderen medizinischen Untersuchung, die die medizinisch und wissenschaftlich nicht mit der vorliegenden Studie kompatibel war. Teilnahme an Surveys oder Beobachtungsstudien war erlaubt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch an 170 Zentren in Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Estland, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Hongkong, Ungarn, Israel, Italien, Japan, Korea, Litauen, Mexiko, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Singapur, Spanien, Taiwan, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Ramucirumab 8 mg/kg intravenös über etwa 60 Minuten gefolgt von Paclitaxel 80 mg/m² intravenös über etwa 60 Minuten gleiche Menge an Placebo intravenös über etwa 60 Minuten gefolgt von Paclitaxel 80 mg/m² intravenös über etwa 60 Minuten Ein Behandlungszyklus umfasste 28 Tage (4 Wochen). Ramucirumab / Placebo wurde an Tag 1 und 15 verabreicht, Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - progressionsfreies Überleben - Zeit bis zur Progression (TTP) - beste Ansprechrate (BOR) und objektive Ansprechrate (ORR) - Sicherheit - Lebensqualität - Pharmakodynamik von Ramucirumab - Pharmakokinetik von Ramucirumab - Immunogenität von Ramucirumab

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde auf 663 Patienten mit 510 Ereignissen geschätzt unter den folgenden Annahmen: - Einschluss von 30 Patienten pro Monat (mit 5% Drop-out-Rate) - Fehler 1. Art 0,025 (einseitig), 90% Power - Randomisierungsverhältnis 1:1 für Ramucirumab bzw. Placebo - HR=0,75, d. h. medianes Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe von 7,0 Monaten und 9,33 Monaten in der Ramucirumab-Gruppe (unter Annahme einer Exponentialverteilung) - eine Interim-Futility-Analyse nach 25% der erwarteten Ereignisse
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimanalysen zur Sicherheit wurden unter der Federführung des unabhängigen Datenmonitoring Komitees (IDMC) nach einem vorgeschriebenen Plan durchgeführt. Die Analysen fanden zu folgenden Zeitpunkten statt: 23.06.2011, 01.12.2011, 21.06.2012 (zugleich Futility-Analyse) und 04.12.2012. Bei allen Meetings wurde die Weiterführung der Studie ohne Änderung vom IDMC empfohlen. Die Futility-Analyse war geplant, nachdem etwa 25% der erwarteten Todesfälle beobachtet wurden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten wurden mittels IVRS (interactive voice response system) / IWRS (interactive web response system) zufällig zu Ramucirumab bzw. Placebo im Verhältnis 1:1 zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierte permutierte Blockrandomisierung nach folgenden Faktoren: - geografische Region (Europa, Israel, USA, Australien vs. Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko vs. Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan) - Zeit bis zur Progression unter der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate) - messbare Erkrankung (ja vs. nein).

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten wurden mittels IVRS / IWRS zufällig zu Ramucirumab bzw. Placebo im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Jeder Patient erhielt eine eindeutige Identifizierungsnummer, die auf allen Fragebögen (eCRF) und Korrespondenzen anstatt des Namens verwendet wurden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studienzentren registrierten die Patienten via IVRS/IWRS für die Studie. Das System teilte die Patienten zufällig zu Ramucirumab bzw. Placebo im Verhältnis 1:1 nach der in Punkt 8b genannten Stratifizierung zu.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja verblindete Zuteilung mittels IVRS / IWRS und passendes Placebo
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Gleiche Menge Ramucirumab oder Placebo intravenös über 60 Minuten gefolgt von Paclitaxel in beiden Gruppen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt:</u> Das Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Methode auf der ITT-Population analysiert (Median und 95%-KI). Der Behandlungsunterschied wurde mit einem stratifizierten Log-Rank Test (stratifiziert nach Randomisierungsstrata) untersucht. Zur Analyse des HR und zugehörigem Konfidenzintervall wurde eine stratifizierte Cox-Regression durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Schätzer inkl. 95%-KI wurden für das mediane Gesamtüberleben, als auch für die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebensraten jeder Behandlungsgruppe berichtet. Zusätzlich wurde eine restricted mean-Analyse durchgeführt, um den Unterschied im mittleren Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu ermitteln. Für die primäre Analyse wurde die Stratifizierungsparameter aus dem IVRS / IWRS verwendet. Sensitivitätsanalysen wurden unter anderem mit den Stratifizierungsvariablen aus dem CRF als auch unstratifiziert durchgeführt. Die primäre Analyse wurde auf der ITT-Population durchgeführt, die Analyse auf der Per-Protokoll-Population diente ebenfalls als Sensitivitätsanalyse.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Futility-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 128 Todesfälle (25% der erwarteten Todesfälle) beobachtet waren. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Das progressionsfreie Überleben wurde analog zum Gesamtüberleben analysiert. Zudem wurden weitere Sensitivitätsanalysen vor allem im Hinblick auf die Art der Zensierung durchgeführt. Die Zeit bis zur Progression wurde ebenfalls analog zum Gesamtüberleben ausgewertet. Die objektive Ansprechrate (CR und PR) wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Randomisierungsstrata, analysiert. Die Krankheitskontrollrate (CR; PR und SD) wurde analog ausgewertet. Die Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-PS um ≥2 Punkte wurde mittel Kaplan-Meier-Methode analysiert und die Überlebenskurven mit einem unstratifizierten Log-Rank Test verglichen. Die Lebensqualität wurde mit dem EORTC-QLQ-C30 und dem EQ-5D untersucht. Für den QLQ-C30 wurden Mittelwerte und Änderung zum Ausgangswert für die 15 Skalen und Items zu jedem Zeitpunkt berichtet. Außerdem wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der um ≥10 Punkte zwischen den Behandlungsarmen mit einem Log-Rank Test verglichen. HR und 95%-KI wurden mit einem Cox-Modell mit den Faktoren Behandlung und Ausgangswert analysiert. Für den EQ-5D-Index und VAS wurde die Änderung über die Zeit berichtet. Sicherheitsanalysen wurden auf der Safety-Population durchgeführt und zusätzlich für ausgewählte Subgruppen (Alter, Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit) ausgewertet. <u>Analysepopulationen:</u> **ITT**: alle randomisierten Patienten, ausgewertet in der Gruppe, wie sie randomisiert wurden **Safety**-Population: alle Patienten mit mindestens einer Dosis Ramucirumab oder Placebo oder Paclitaxel erhielten, analysiert in der Gruppe der ersten Medikation, die der Patient erhalten hat, unabhängig von der Randomisierung **Per-Protokoll**-Population: alle randomisierten und behandelten Patienten, die keine schwerwiegende Protokollverletzung

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		aufwiesen; dient für ausgewählte Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsauswertung
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt. In Asien wurde eine höhere Rate an Drittlinien-Therapien erwartet, die das OS beeinflussen können. Daher wurde die Analyse nach Region 1+2 zusammen vs. Region 3 (Asien) für OS durchgeführt. Die folgenden Subgruppen nach Stratifizierungsfaktoren waren geplant: - geografische Region (Europa, Israel, USA Australien vs. Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko vs. Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan) - Zeit bis zur Progression unter Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥ 6 Monate) - messbare Erkrankung (ja vs. nein) weitere Subgruppen: - Geschlecht - Alter (<65 vs. ≥65) - Ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. asiatisch vs. andere) - ECOG-PS (0 vs. 1) - Gewichtsverlust (≥10% vs. <10%) - Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang) - vorhergehende Chemotherapie (zweifach vs. dreifach) - histologischer Subtyp (diffus vs. intestinal vs. unbestimmt, nicht verfügbar, fehlend) - Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe (≤2 vs. ≥3) - Peritonealmetastasen (ja vs. nein) - Lebermetastasen (ja vs. nein) - Aszites (ja vs. nein) - Tumordifferenzierung (gut vs. mittel vs. schlecht vs. fehlend) - vorhergehenden Behandlungslinien (1 vs. ≥ 1) - vorhergehende Gastrektomie (ja vs. nein)
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 – Placebo

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 330 - 335 b) 326* - 330* c) 330 – 336 * Ein Patient wurde in die Placebo-Gruppe randomisiert, erhielt aber Ramucirumab. Dieser Patient wurde für die ITT-Population in der Placebo-Gruppe ausgewertet, für die Safety-Population in der Ramucirumab-Gruppe.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First-Patient-In: 23. Dezember 2010 Datenschnitt für finale Analyse: 12. Juli 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Zum Zeitpunkt der Auswertung befanden sich noch 13 Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und 7 Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm unter Behandlung. Die Analyse wurde wie geplant durchgeführt.
a: nach CONSORT 2010.		
AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; ALT: Alanine-Transaminase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BOR: beste Ansprechrate; CR: komplettes Ansprechen; CRF: Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eCRF: elektronische Case Report Form; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D: Gesundheitsfragebogen; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IDMC: unabhängigen Datenmonitoring Komitee; INR: international normalized ratio; IVRS: interactive voice response system; IWRS: interactive web response system; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; TTP: Zeit bis zur Progression; ULN: upper limit of normal VAS: visuelle Analogskala; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; ZNS: Zentralnervensystem		

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

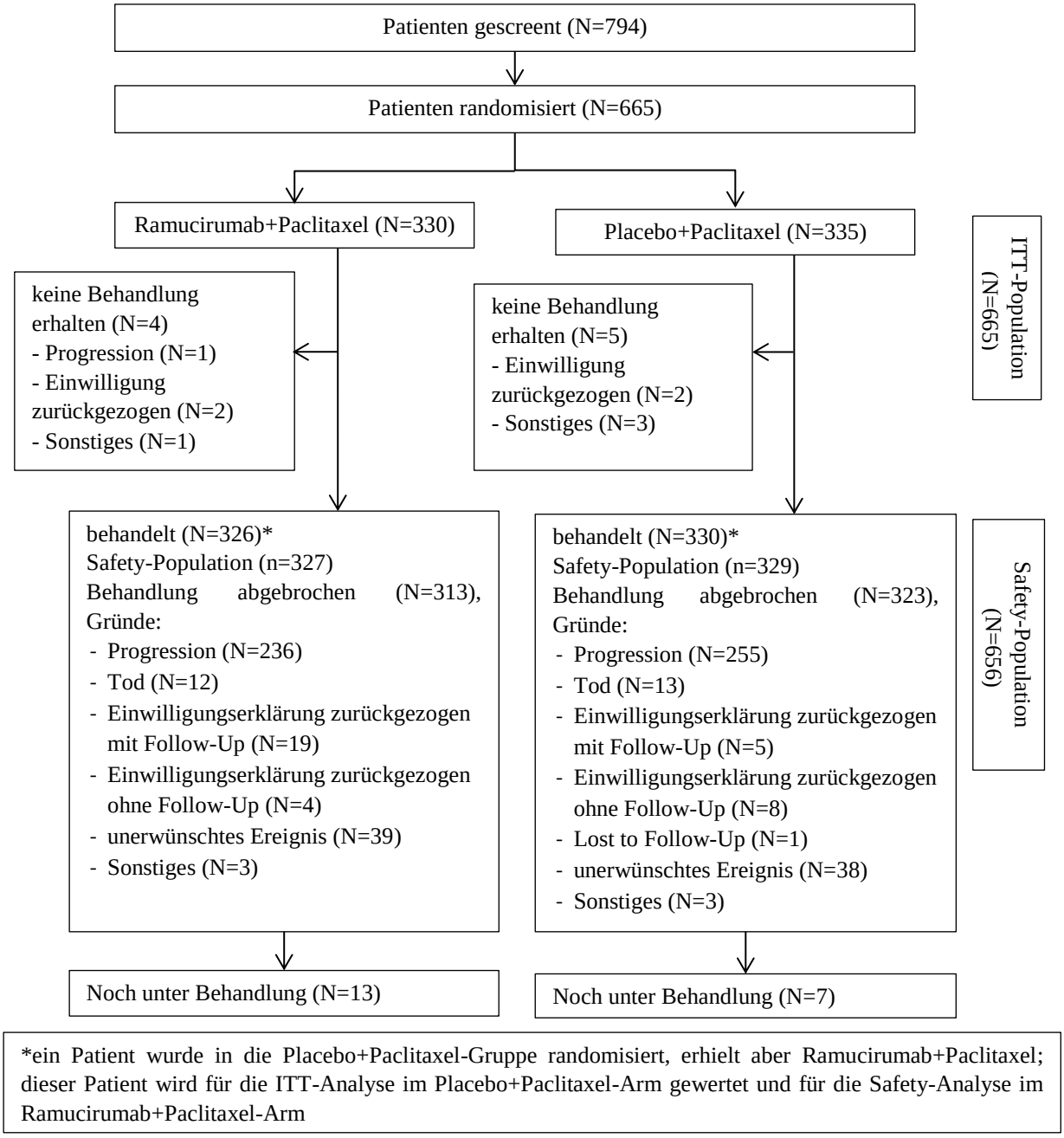

Abbildung 37: Flow-Chart zur Studie RAINBOW

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 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RAINBOW

Studie: _RAINBOW_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma, Refractory to or Progressive After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine	CSR

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<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:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: __Gesamtüberleben_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Ereignis Tod ist nicht von der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflussbar.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: ___Progressionsfreies Überleben _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: ___Tumorbewertung_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: __Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: __Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; EQ-5D)_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: ___Zeit bis zur Verschlechterung im Allgemeinzustand gemessen mittels des ECOG-PS ___

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: _Unerwünschte Ereignisse_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie (CSR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm wurde post-hoc eine Überlebenszeitanalyse verwendet. Da davon ausgegangen werden muss, dass bei dieser Analysemethode eine informative Zensierung vorliegt, kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Aspekte kann eine mögliche Verzerrung des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen . Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht 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: