

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Ramucirumab**

Datum der Veröffentlichung: 4. Mai 2015

## Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Hintergrund .....	9
1. Einführung .....	11
2. Nutzenbewertung.....	13
2.1 Fragestellung .....	13
2.2 Zulassungsbegründende Studien .....	13
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	14
2.4 Studiencharakteristika .....	14
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	30
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte .....	30
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	32
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz .....	33
2.5.4 Statistische Methoden.....	42
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	44
2.6.1 Allgemeine Angaben.....	44
2.6.2 Ergebnisse zur Mortalität .....	48
2.6.3 Ergebnisse zur Morbidität .....	52
2.6.4 Ergebnisse zur Lebensqualität.....	58
2.6.5 Ergebnisse zu den UE .....	59
2.6.6 Subgruppenanalysen .....	67
2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU.....	73
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	78
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation .....	78
3.2 Design und Methodik.....	78
3.3 Mortalität .....	80
3.4 Morbidität .....	81
3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	82
3.6 Sicherheit .....	83

3.6.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit.....	86
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	88
5. Zusammenfassung der Bewertung .....	89
Referenzen.....	93

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der RAINBOW-Studie (Kombinationstherapie) .....	14
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der RAINBOW-Studie .....	19
Tabelle 3: Charakterisierung der Population in der RAINBOW-Studie (Kombinationstherapie); ITT-Population.....	19
Tabelle 4: Vorherige Krebstherapien in der RAINBOW-Studie; ITT- Population .....	21
Tabelle 5: Charakterisierung der REGARD-Studie (Monotherapie) .....	22
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der REGARD-Studie .....	26
Tabelle 7: Charakterisierung der Population in der REGARD-Studie (Monotherapie); ITT-Population .....	27
Tabelle 8: Vorherige Krebstherapien in der REGARD-Studie; ITT-Population .....	28
Tabelle 9: Vom pU in den Dossiers als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der RAINBOW- und der REGARD-Studie.....	30
Tabelle 10: Verzerrungspotential der Endpunkte in der RAINBOW- und der REGARD-Studie .....	33
Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....	34
Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	34
Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität.....	39
Tabelle 14: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse.....	40
Tabelle 15: (Gründe für) Abbrüche in der RAINBOW-Studie .....	45
Tabelle 16: Behandlungsdauer in der RAINBOW-Studie (Safety-Population).....	46
Tabelle 17: (Gründe für) Abbrüche in der REGARD-Studie .....	47
Tabelle 18: Behandlungsdauer in der REGARD-Studie (Safety-Population).....	48
Tabelle 19: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der RAINBOW-Studie .....	49
Tabelle 20: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der REGARD-Studie .....	51
Tabelle 21: QLQ-C30 Compliance in der RAINBOW-Studie.....	53
Tabelle 22: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30 Symptomskalen) in der RAINBOW-Studie (ITT-Population) .....	54

Tabelle 23: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik aus der RAINBOW-Studie (ITT-Population; Zyklus 2) .....	55
Tabelle 24: QLQ-C30 Compliance in der REGARD-Studie.....	55
Tabelle 25: EQ-5D Compliance (ITT-Population).....	56
Tabelle 26: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-VAS) aus der RAINBOW-Studie (ITT-Population; deskriptive Auswertung) .....	56
Tabelle 27: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS aus der RAINBOW-Studie (ITT-Population) .....	57
Tabelle 28: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS aus der REGARD-Studie (ITT-Population) .....	57
Tabelle 29: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus der RAINBOW-Studie (ITT-Population) .....	58
Tabelle 30: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30) aus RAINBOW-Studie (ITT-Population; Zyklus 2) .....	59
Tabelle 31: Todesfälle in der RAINBOW-Studie (Safety-Population) .....	60
Tabelle 32: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE aus der RAINBOW-Studie (Safety-Population) .....	60
Tabelle 33: Häufige UE (Auftreten $\geq 10\%$ ) in der RAINBOW-Studie (Safety-Population).....	61
Tabelle 34: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (jeglichen Grades) in der RAINBOW-Studie (Safety-Population) .....	63
Tabelle 35: Todesfälle in der REGARD-Studie (Safety-Population).....	64
Tabelle 36: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE aus der REGARD-Studie (Safety-Population) .....	65
Tabelle 37: Häufige UE (Auftreten $\geq 10\%$ ) in der REGARD-Studie (Safety-Population).....	65
Tabelle 38: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (jeglichen Grades) in der REGARD-Studie (Safety-Population) .....	67
Tabelle 39: Übersicht zu allen Interaktionstests mit Hinweis oder Beleg für Effektmodifikation in der RAINBOW-Studie zum Endpunkt Gesamtüberleben .....	68
Tabelle 40: Separate Betrachtung der Subgruppen für das Gesamtüberleben in der RAINBOW-Studie.....	68

Tabelle 41: Übersicht zu Interaktionstests mit Hinweis oder Beleg für Effektmodifikation in der REGARD-Studie zum Endpunkt Gesamtüberleben .....	69
Tabelle 42: Separate Betrachtung der Subgruppen für das Gesamtüberleben in der REGARD-Studie .....	71
Tabelle 43: Systemische PDT nach Region in der REGARD-Studie.....	72
Tabelle 44: Zensierte Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens nach Region in der REGARD-Studie (post hoc) .....	72
Tabelle 45: Einschätzung des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel auf Endpunktebene .....	73
Tabelle 46: Einschätzung des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab gegenüber BSC auf Endpunktebene .....	75
Tabelle 47: Zusammenfassende Darstellung der RAINBOW-Studienergebnisse .....	89
Tabelle 48: Zusammenfassende Darstellung der REGARD-Studienergebnisse .....	91

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der RAINBOW-Studie .....	50
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der REGARD-Studie.....	52

## Abkürzungsverzeichnis

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	Elektronischer Prüfbogen (Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGC	Early gastric cancer
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMR	Mukosaresektion
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)
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastro-Esophageal Junction)
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
IRR	infusion-related reactions
ITT	Intention to treat
IVRS	Interaktives Voice-Response-System

IWRS	Interaktives Web-Response-System
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
NOS	Adenokarzinom
OR	Odds Ratio
PDT	Post discontinuation therapy
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
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
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
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

## Hintergrund

Ramucirumab ist zugelassen 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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ramucirumab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ramucirumab in seiner Sitzung am 28. April 2015 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 27. Januar 2015 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 4. Mai 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1. Einführung

### Magenkarzinom und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs

Magenkarzinome sind Krebserkrankungen, die ihren Ursprung im Magen oder dem gastroösophagealen Übergang (GEJ) haben (Gallo 2006; ACS 2014).

Im Folgenden werden bei Verwendung des Begriffes Magenkarzinom auch die Adenokarzinome des GEJ (AEG) mit eingeschlossen, sofern nicht explizit im Einzelfall gesondert eine spezielle Therapiesituation beschrieben wird. Die AEG sind wie die Magenkarzinome in der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten der WHO (ICD-10) unter C.16 – bösartige Neubildungen des Magens – eingeordnet (DIMDI 2014). Sie machen ca. 90 % aller malignen Neubildungen des Magens aus, während sich die restlichen 10 % aus Lymphomen, gastrointestinalen Stromatumoren, neuroendokrinen Tumoren und sonstigen Karzinomen zusammensetzen (ACS 2014; Siewert 1998).

Das Magenkarzinom ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der die Infektion mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) einen der wichtigsten Risikofaktoren darstellt (AWMF 2012). Von den identifizierten Risikofaktoren sind einige spezifisch für das Magenkarzinom, während andere spezifisch für AEG sind, wodurch die unterschiedliche Ätiologie dieser Subtypen deutlich wird.

Faktoren, die ein erhöhtes Risiko für Adenokarzinome des Magens darstellen, sind:

- Ernährung mit einem hohen Anteil an geräucherten, gesalzenen oder gepökelten Lebensmitteln, getrocknete Fisch- und Fleischspezialitäten sowie industriell verarbeitete Kohlenhydrate (Ladeiras-Lopes 2008; Campbell 2008; Bertuccio 2013),
- eine Infektion des Magens mit *H. pylori* (Compare 2008),
- eine familiäre Magenkarzinomanamnese (AWMF 2012; Zanghieri 1990; Bernini 2006),
- genetische Prädisposition wie z. B. eine Mutation im E-Cadherin-Gen (AWMF 2012),
- Rauchen (Ladeiras-Lopes 2008),
- männliches Geschlecht,
- höheres Alter (z. B. über 50 Jahre),
- nicht-kaukasische Herkunft (Davis 2001).

Adenokarzinome des Magens können in zwei wesentliche klinisch-pathologische Kategorien unterteilt werden: frühes Magenkarzinom (early gastric cancer, EGC) und fortgeschrittenes Magenkarzinom. EGCs sind beschränkt auf einen Befall der Mukosa und/oder Submukosa, unabhängig vom Lymphknotenstatus und es sind tendenziell kleinere Tumore. Die Stadieneinteilung des Tumors, das sogenannte „Staging“, basiert auf Größe und/oder Umfang bzw. der Ausbreitung des Primärtumors im Körper (NCI 2013). Die genaue Bestimmung des jeweiligen Stadiums des Tumors jedes einzelnen Patienten ist der Schlüssel für die optimale Behandlungsstrategie und die Abschätzung der weiteren Prognose.

Im Jahr 2012 wurden nach Daten des WHO-GLOBOCAN-Projekts mehr als 14 Millionen Menschen weltweit mit einer Krebserkrankung diagnostiziert. Unter diesen waren nahezu eine Million Menschen an einem Magenkarzinom erkrankt. Das Magenkarzinom stellt weltweit die dritthäufigste Krebs-Todesursache dar, mit etwa 723.000 Todesfällen im Jahr 2012 und einer

doppelt so hohen Sterblichkeit für Männer im Vergleich zu Frauen (IARC 2012). Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 71 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen vergleichsweise hoch (RKI 2013). Die höchsten geschätzten Mortalitätsraten liegen in Ostasien, die niedrigsten in Nordamerika. Hohe Mortalitätsraten werden für beide Geschlechter in Zentral- und Osteuropa sowie in Zentral- und Südamerika beschrieben (IARC 2012). Die geschätzten Mortalitätsdaten für Europa betragen für das Jahr 2008 116.600 Todesfälle (Ferlay 2008) und für das Jahr 2012 107.313 Todesfälle (IARC 2012b). Basierend auf einem Bericht des Robert-Koch-Institutes (RKI), wird die Zahl der Neuerkrankungen an Magenkarzinom in Deutschland für das Jahr 2010 auf 15.840 Fälle (9.150 Männer, 6.690 Frauen) geschätzt (RKI 2013). Die Inzidenz-Daten der International Agency for Research and Cancer (IARC) zeigen vergleichbare Ergebnisse für das Jahr 2012 (16.015 Fälle) mit einer Mortalität von 9.714 und einer 5-Jahres-Prävalenz von 24.454 (EUCAN 2012). Darüber hinaus zeigten die Inzidenz-Daten von Krebsregistern verschiedener Bundesländer hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung ebenfalls eine vergleichbare Zahl von 16.684 Magenkarzinom-Patienten für das Jahr 2010 (Lilly Deutschland GmbH 2014).

Typische Symptome des Magenkarzinoms sind Verdauungs- und abdominale Beschwerden, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, frühes Sättigungsgefühl, Anorexie, Schluckbeschwerden, Gewichtsverlust und Blutungen (Bowles 2001).

Da die Symptome unspezifisch sind, wird die Diagnose besonders in westlichen Ländern oft erst in einem späten Verlauf der Erkrankung bzw. in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 25 % für alle Stadien (Bowles 2001). In den westlichen Ländern werden zudem 80-90 % der Patienten in einem fortgeschrittenen inoperablen Stadium diagnostiziert oder entwickeln innerhalb von fünf Jahren nach initialer Operation mit kurativem Ansatz ein Rezidiv mit 5-Jahres-Überlebensraten im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium kleiner 10 % (Price 2012). Ohne Therapie versterben Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach wenigen Monaten. Diese Patienten weisen damit insgesamt eine schlechte Prognose auf.

### Ramucirumab

Ramucirumab ist ein monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR-2) bindet. Die empfohlene Dosis von Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht (Lilly Deutschland GmbH Modul 2, 3A und 3B).

Für die Kombinationstherapie beträgt die empfohlene Dosis von Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als intravenöse Infusion (i. v.) über etwa 60 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Vor jeder Paclitaxel-Infusion sollten ein aktuelles Differential-Blutbild und die klinische Chemie zur Bestimmung der Leberfunktion der Patienten vorliegen.

## 2. Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Ramucirumab (Cyramza®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten folgender Indikationen eingeschlossen:

- Indikation A (Kombinationstherapie): „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.“
- Indikation B (Monotherapie): „Ramucirumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.“

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studien

- Indikation A (Kombinationstherapie): *“A phase 3, randomized, double-blind study of IMC-1121B and Paclitaxel versus Placebo and Paclitaxel in the treatment of metastatic gastric adenocarcinoma, refractory to or progressive after first-line therapy with platinum and fluoropyrimidine” (RAINBOW-Studie)*. Bei der RAINBOW-Studie handelt es sich um 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 Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin waren.
- Indikation B (Monotherapie): *“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 (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- or fluoropyrimidine-containing combination therapy” (REGARD-Studie)*. Bei der REGARD-Studie handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab bei Patienten mit

metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die eine Krankheitsprogression innerhalb von vier Monaten nach der letzten Chemotherapie- oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Behandlung hatten.

## 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ramucirumab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossiers zu Ramucirumab (Module 4A und 4B)
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (EMA 2014)
- Studienberichte inkl. Studienprotokolle und statistische Analysepläne (SAPs) der RAINBOW- und REGARD-Studie

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ramucirumab basieren auf den zulassungsrelevanten Studien RAINBOW und REGARD. Die Studien, Baselinecharakteristika und Interventionen werden in detaillierter Form in den Tabellen 1 bis 8 dargestellt.

### RAINBOW-Studie (Kombinationstherapie)

Tabelle 1: Charakterisierung der RAINBOW-Studie (Kombinationstherapie)

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Es handelt sich bei der RAINBOW-Studie um 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 Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin waren. Insgesamt wurden 665 Patienten im Verhältnis 1:1 den Behandlungsarmen zugeteilt.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte <u>stratifiziert</u> nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie (&lt; 6 Monate vs. ≥ 6 Monate),</li> <li>• messbarer Erkrankung (ja vs. nein)<sup>1)</sup> und</li> <li>• geographischer Region (Europa, Israel, USA und Australien vs. Argentinien, Brasilien, Chile und Mexiko vs. Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan).</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen (z. B. Non-Compliance, Änderung des Gesundheitszustandes des Patienten etc.).
<b>Population</b>	<p>Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die progredient während oder nach einer Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin waren.</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien (basierend auf Angaben im EPAR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastatische Erkrankung oder lokal fortgeschrittener, nicht resezierbarer Tumor</li> <li>• Histopathologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs</li> <li>• Dokumentierte objektiv radiographisch nachgewiesene oder klinische Progression nach der Erstlinientherapie oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinientherapie mit Platin/Fluoropyrimidin-Dubletten mit oder ohne Anthrazyklin (Epirubicin oder Doxorubicin) für nicht-resezierbare oder metastasierende Erkrankungen. Die Progression war z. B. ein neuer oder die Verschlechterung eines malignen Ergusses, im Ultraschall bestätigt, der, falls möglich, histologisch oder zytologisch nachgewiesen wurde</li> <li>• Mindestens 18 Jahre (oder ausreichendes Alter nach lokalen Regularien)</li> <li>• Rückbildung der unerwünschten Ereignisse vom Grad <math>\geq 1</math> aller klinisch wichtigen toxischen Effekte der vorhergehenden lokoregionalen Therapie, Operation oder anderen krebserkrankungstherapeutischen Therapien</li> <li>• ECOG-PS 0 oder 1</li> <li>• Adäquate Organfunktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamt-Bilirubin <math>\leq 1,5</math> x obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN), AST und ALT <math>\leq 3,0</math> x ULN (oder <math>\leq 5,0</math> x ULN bei Lebermetastasen)</li> <li>○ Serumkreatinin <math>\leq 1,5</math> x ULN oder Kreatininclearance <math>\geq 50</math> ml/min</li> <li>○ Absolute Neutrophile <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, Hämoglobin <math>\geq 9</math> g/dL (5,58 mmol/l; Transfusion roter Blutkörperchen war in der Woche vor der Messung der Ausgangsblutwerte nicht erlaubt) und Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ International normiertes Verhältnis (international normalized ratio; INR) <math>\leq 1,5</math> oder Prothrombinzeit <math>\leq 1,5</math> x ULN</li> <li>○ partielle Thromboplastinzeit <math>\leq 1,5</math> x ULN</li> </ul> </li> <li>• Protein im Urin <math>\leq 1+</math> auf einem Messstäbchen oder Routineuntersuchung des Urins (falls der Wert <math>\geq 2+</math> war, musste eine 24-Stunden Urinsammlung gemacht werden, um <math>&lt; 1000</math> mg Protein in 24 Stunden nachzuweisen)</li> <li>• Frauen mussten sterilisiert oder postmenopausal sein oder während und bis 12 Wochen nach der Behandlungsphase mit einer sehr sicheren Methode verhüten (<math>&lt; 1</math> % Fehlerrate). Männer mussten sterilisiert sein oder während und bis 6 Monate nach der Behandlungsphase mit einer sehr sicheren Methode verhüten</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien (basierend auf Angaben im EPAR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plattenepithel- oder undifferenziertes Magenkarzinom</li> <li>• Große Operation innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung oder Einsetzung</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>eines zentralen Venenkatheters innerhalb 7 Tagen vor Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Chemotherapie als Platin oder Fluoropyrimidin mit oder ohne Anthrazyklin für fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs</li> <li>• Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder andere wichtige Thromboembolie innerhalb 3 Monaten vor Randomisierung</li> <li>• Gerinnungshemmung mit Warfarin, niedermolekularem Heparin oder ähnlichem; Patienten, die prophylaktisch eine niedrige Dosis eines Gerinnungshemmer bekamen, konnten eingeschlossen werden, falls die Einschlusskriterien zu Gerinnungsparametern erfüllt waren</li> <li>• Gerinnungsstörungen, Vaskulitis oder gastrointestinale Blutung innerhalb 3 Monaten vor Studieneintritt</li> <li>• Arterieller Thrombus, Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke innerhalb 6 Monaten vor Randomisierung</li> <li>• Schwerwiegende Erkrankung oder medizinischer Zustand wie folgt (nicht ausschließlich): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HIV oder AIDS</li> <li>○ aktive oder unkontrollierte, klinisch schwerwiegende Infektion</li> <li>○ 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</li> <li>○ 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</li> <li>○ 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</li> <li>○ ZNS-Metastasen oder Meningeosis carcinomatosa</li> <li>○ bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit auf eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern oder einen Bestandteil der Ramucirumab-Behandlung</li> <li>○ bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit auf eine Behandlung mit Paclitaxel oder einen Bestandteil der Paclitaxel-Behandlung oder Kontraindikation für eine Taxan-Therapie</li> </ul> </li> <li>• Darmverschluss, vorherige oder derzeitige entzündliche Enteropathie oder extensive intestinale Resektion, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder chronischer Durchfall</li> <li>• Unkontrollierte arterielle Hypertonie <math>\geq 150 / \geq 90</math> mm Hg trotz Standardbehandlung</li> <li>• Behandlung mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern oder mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern; Aspirin bis 325 mg/Tag war erlaubt</li> <li>• Vorhergehende systemische Chemotherapie mit einer kumulierten Dosis <math>&gt; 900</math> mg/m<sup>2</sup> Epirubicin oder <math>&gt; 400</math> mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin <ul style="list-style-type: none"> <li>○ vorhergehende systemische Therapie (inkl. Prüfpräparate), die VEGF oder den VEGF-Rezeptor-Signalweg als Ziel haben. Andere zielgerichtete</li> </ul> </li> </ul>

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Ramucirumab**

Charakteristikum	Beschreibung				
	<p>Therapien waren erlaubt, wenn sie 28 Tage vor Randomisierung abgesetzt wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere oder nicht heilende Wunde oder peptische Geschwüre oder Knochenbruch innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung</li> <li>• Schwangerschaft oder Stillzeit</li> </ul>				
<b>Interventionen und Zahl der Patienten</b>	<table border="1" data-bbox="635 589 1166 719"> <thead> <tr> <th data-bbox="635 589 901 667">Ramucirumab+ Paclitaxel</th> <th data-bbox="901 589 1166 667">Placebo+ Paclitaxel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="635 667 901 719">N=330</td> <td data-bbox="901 667 1166 719">N=335</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eine genaue Beschreibung der Intervention findet sich in Tabelle 2. Es handelt sich um eine ereignisgesteuerte Studie. Die Berechnung der Fallzahl von 663 Patienten mit 510 Ereignissen wurde unter folgenden Annahmen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss von 30 Patienten pro Monat (mit 5 % Drop-out-Rate)</li> <li>• Fehler 1. Art 0,025 (einseitig), 90 % Power</li> <li>• Randomisierungsverhältnis 1:1 für Ramucirumab bzw. Placebo</li> <li>• 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)</li> <li>• Eine Interim-Futility-Analyse nach 25 % (N=128) der erwarteten Ereignisse</li> </ul>	Ramucirumab+ Paclitaxel	Placebo+ Paclitaxel	N=330	N=335
Ramucirumab+ Paclitaxel	Placebo+ Paclitaxel				
N=330	N=335				
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p>Die Studie wurde in 170 Zentren in 27 Ländern durchgeführt (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). Die Patienten wurden im Zeitraum zwischen Dezember 2010 und Juli 2013 in die Studie eingeschlossen. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU), wurde aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis) die Studiendauer nicht als einschränkendes Kriterium zur Studienauswahl herangezogen.</p> <p>Ein Behandlungszyklus umfasste 28 Tage. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis andere Ausschlusskriterien zutrafen.</p> <p><u>First-Patient-In:</u> 23. Dezember 2010</p> <p><u>Datenschnitt für finale Analyse:</u> 12. Juli 2013</p> <p>Unter der Federführung des unabhängigen Daten Monitoring Komitees (IDMC) wurden zu vorgegebenen Zeitpunkten Interimsanalysen zur Sicherheit durchgeführt: 23.06.2011, 01.12.2011, 21.06.2012 (zugleich Futility-Analyse) und 04.12.2012. Nach Angaben aus den Studienunterlagen wurde zu allen Zeitpunkten die Weiterführung der Studien ohne Änderung vom IDMC empfohlen.</p> <p><u>Nachbeobachtungszeitraum hinsichtlich der Sicherheit (30-day safety follow-up):</u> Nebenwirkungen, die 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden dokumentiert und gemeldet.</p> <p><u>Nachbeobachtungszeitraum hinsichtlich des Überlebens (survival follow-up):</u> Darüber hinaus wurden Patienten mind. alle 8 Wochen kontaktiert, um Informationen über den Überlebensstatus und den Erhalt anschließender</p>				

Charakteristikum	Beschreibung
	Krebstherapien bzw. einer Krankheitsprogression (für Patienten, die keine radiographische Progression aufwiesen) zu erhalten. Die Nachbeobachtung wurde solange fortgesetzt, solange der Patient noch am Leben oder das Ende der Studie erreicht war.
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b> Gesamtüberleben</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorbewertung (Progressionsfreies Überleben (PFS); beste Ansprechrate (BOR); objektive Ansprechrate (ORR); Zeit bis zur Progression (TTP))</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D)</li> <li>• Sicherheit (UE)</li> </ul> <p><b>Explorativer Endpunkt:</b> Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS</p>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p><b>Im Studienprotokoll präspezifiziert für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS:</b></p> <p><u>Nach Stratifizierungsfaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>• geographische Region erste Analyse: Region 1 (Europa, Israel, USA, Australien) vs. Region 2 (Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko) vs. Region 3 (Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan)<sup>2)</sup></li> <li>• geographische Region zweite Analyse: Region 1+2 (Europa, Israel, USA, Australien, Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko) vs. Region 3 (Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan)<sup>2)</sup></li> </ul> <p><u>Weitere vorab geplante Subgruppenanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)</li> <li>• Messbare Erkrankung (ja vs. nein)<sup>2)</sup></li> <li>• Ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. asiatisch vs. sonstige)</li> <li>• Anzahl vorheriger Therapien (inkl. Erstlinie, adjuvant und neoadjuvant) (1 vs. ≥ 1)</li> <li>• Art der Erstlinientherapie (zweifach vs. dreifach)</li> <li>• Histologischer Subtyp (diffus vs. intestinal vs. nicht beurteilt / nicht verfügbar / fehlend)</li> <li>• Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (0-2 vs. ≥ 3)</li> <li>• Peritonealmetastasen (ja vs. nein)</li> <li>• Lebermetastasen (ja vs. nein)</li> <li>• Aszites (ja vs. nein)</li> <li>• Tumordifferenzierung (gut vs. moderat vs. schlecht vs. unbekannt)</li> <li>• vorhergehende Gastrektomie (ja vs. nein)</li> <li>• Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie (&lt; 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)<sup>2)</sup></li> <li>• Gewichtsverlust in den vorhergehenden drei Monaten (≥ 10 % vs. &lt; 10 %)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang)</li> </ul>

<sup>1)</sup> mit RECIST Version 1.1

<sup>2)</sup> Stratifizierungsparameter

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der RAINBOW-Studie

Intervention	Kontrolle
Ramucirumab + Paclitaxel	Placebo + Paclitaxel
<u>Dosierungen:</u> Ramucirumab 8 mg/kg i. v. über etwa 60 Minuten gefolgt von Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> i. v. über etwa 60 Minuten.	<u>Dosierungen:</u> äquivalente Menge Placebo i. v. über etwa 60 Minuten gefolgt von Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> i. v. über etwa 60 Minuten
<p><b>Behandlungszyklus:</b> Ein Behandlungszyklus umfasste 28 Tage (4 Wochen). Ramucirumab/Placebo wurde an den Tagen 1 und 15 verabreicht, Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15. Nach der Ramucirumab-/Placebo-Gabe war eine einstündige Beobachtungsdauer vor der Paclitaxel-Gabe verpflichtend in den ersten beiden Zyklen.</p>	
<p><b>Dosisanpassungen:</b> Bis zu 2 Dosisreduktionen von Ramucirumab/Placebo waren erlaubt, im Falle nicht-lebensbedrohlicher, reversibler Grad 3 oder 4 AE, welche sich zu AE mit einem Grad 0 oder 1 oder Grad 0 innerhalb eines Behandlungszyklus verbesserten.</p>	
<p><b>Supportive Care/Begleittherapien:</b> Es wurde für alle Patienten in dieser Studie eine palliative und unterstützende Pflege für andere krankheitsbedingten Symptome und Toxizität, die mit der Behandlung in Zusammenhang standen, angeboten. Maßnahmen beinhalteten Arzneimittel aus der Gruppe der Antidiarrhoika, Antiemetika, Analgetika, Appetitanreger sowie Wachstumsfaktoren (Granulozyten und Erythrozyten), waren jedoch nicht ausschließlich auf solche beschränkt. Nicht-medikamentöse Verfahren konnten angewandt werden, falls diese als angemessen und medizinisch notwendig (Beurteilung durch den Prüfer) angesehen wurden.</p> <p><b>Unerlaubte (vorherige) Therapien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Der Einsatz weiterer begleitender Chemotherapeutika, einer Radiotherapie mit kurativem Ziel (palliative Radiotherapie war erlaubt) sowie onkologischer Biologika oder anderer in Entwicklung stehenden Krebsmittel.</li> <li>Jede vorherige systemische VEGF-zielgerichtete Therapie (einschließlich des Prüfpräparates).</li> </ul>	

Tabelle 3: Charakterisierung der Population in der RAINBOW-Studie (Kombinationstherapie); ITT-Population

RAINBOW-Studie	Ramucirumab+ Paclitaxel (N=330)	Placebo+ Paclitaxel (N=335)
Alter in Jahren Median (Spannweite)	61,0 (25-83)	61,0 (24-84)
Altersgruppe in Jahren, n (%)		
Alter < 65 Jahre	204 (61,8)	212 (63,3)
Alter ≥ 65 Jahre	126 (38,2)	123 (36,7)

<b>RAINBOW-Studie</b>	<b>Ramucirumab+ Paclitaxel (N=330)</b>	<b>Placebo+ Paclitaxel (N=335)</b>
<i>Geschlecht</i> Frauen / Männer, n (%)	101 (30,6) / 229 (69,4)	92 (27,5) / 243 (72,5)
<i>Geographische Region<sup>1,4)</sup>, n (%)</i>		
Region 1	198 (60,0)	200 (59,7)
Region 2	23 (7,0)	21 (6,3)
Region 3	109 (33,0)	114 (34,0)
<i>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</i>		
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)
Hispanisch / Latino	31 (9,4)	26 (7,8)
Nicht-hispanisch / nicht Latino	299 (90,6)	309 (92,2)
<i>Gewichtsverlust<sup>3)</sup>, n (%)</i>		
≥ 10 %	53 (16,1)	47 (14,0)
< 10 %	277 (83,9)	286 (85,4)
<i>ECOG-PS, n (%)</i>		
0	117 (35,5)	144 (43,0)
1	213 (64,5)	191 (57,0)
<i>Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie<sup>1)</sup>, n (%)</i>		
< 6 Monate	250 (75,8)	256 (76,4)
≥ 6 Monate	80 (24,2)	79 (23,6)
<i>Messbare Erkrankung<sup>1,2)</sup>, n (%)</i>		
ja	267 (80,9)	273 (81,5)
nein	63 (19,1)	62 (18,5)
<i>Tumordifferenzierung; n (%)</i>		
Gut differenziert	28 (8,5)	22 (6,6)
Mäßig differenziert	96 (29,1)	106 (31,6)
Schlecht/nicht differenziert	186 (56,4)	186 (55,5)
Fehlend/nicht zu beurteilen	20 (6,1)	21 (6,3)
<i>Primärer Tumor vorhanden, n (%)</i>		
Ja	209 (63,3)	209 (62,4)
Nein	121 (36,7)	126 (37,6)
<i>Ausmaß der Erkrankung, n (%)</i>		
metastasiert	324 (98,2)	324 (96,7)
lokal fortgeschritten	6 (1,8)	10 (3,0)
<i>Lokalisation des Primärtumors, n (%)</i>		
Magen	264 (80,0)	264 (78,8)
gastroösophagealer Übergang	66 (20,0)	71 (21,2)
<i>Histologischer Subtyp, n (%)</i>		
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)
<i>Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, n (%)</i>		
0-2	209 (63,3)	232 (70,3)
3	121 (36,7)	103 (30,7)

RAINBOW-Studie	Ramucirumab+ Paclitaxel (N=330)	Placebo+ Paclitaxel (N=335)
<i>Lokalisation der Metastasen, n (%)</i>		
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)

<sup>1)</sup> Stratifizierungsparameter

<sup>2)</sup> mit RECIST Version 1.1

<sup>3)</sup> während der letzten drei Monate vor Beginn der Studienmedikation

<sup>4)</sup> Region 1: Europa, Israel, USA, Australien

Region 2: Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko

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

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, n: Anzahl Patienten mit Ereignis;

N: Gesamtzahl der Patienten; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Tabelle 4: Vorherige Krebstherapien in der RAINBOW-Studie; ITT- Population

Variable	Ramucirumab+ Paclitaxel (N=330) n (%)	Placebo+ Paclitaxel (N=335) n (%)
<b>Vorherige Operation</b>		
Gastrektomie	52 (15,8)	65 (19,4)
partielle Gastrektomie	80 (24,2)	59 (17,6)
Andere <sup>1)</sup>	1 (0,3)	2 (0,6)
<b>Vorherige Behandlungen</b>		
Neoadjuvante Therapie	24 (7,3)	15 (4,5)
Adjuvante Therapie	31 (9,4)	32 (9,6)
Erstlinientherapie	329 (99,7)	335 (100)
Zweitlinientherapie	5 (1,5)	2 (0,6)
<b>Erstlinientherapie mit Platin/Fluoropyrimidin<sup>2)</sup></b>		
Triple-Therapie: Platin/Fluoropyrimidin mit Antrazyklinen	76 (23,0)	87 (26,0)
Zweifachtherapie: Platin/Fluoropyrimidin ohne Antrazyklinen	253 (76,7)	246 (73,4)
<b>Vorherige Behandlung mit einem zielgerichteten Mittel</b>		
Jegliches zielgerichtetes Mittel	31 (9,4)	26 (7,8)
HER2 Wirkstoff (Trastuzumab)	20 (6,1)	19 (5,7)
EGFR Wirkstoff (cetuximab, panitumumab)	9 (2,7)	6 (1,8)
Beides HER2 und EGFR gerichtete Mittel (lapatinib)	1 (0,3)	1 (0,3)
Other (investigational drug AMG102)	1 (0,3)	0

<sup>1)</sup> „Andere“ beinhaltet 2 Fälle die als Mukosaresektion (EMR) und Adenokarzinom (NOS) Gastrektomie berichtet wurden.

<sup>2)</sup> 2 Patienten in der Placebo plus Paclitaxel Gruppe hatten eine Platinium/Fluoropyrimidin-basierte Therapie im neoadjuvanten/ adjuvanten Setting und eine Fluoropyrimidin-basierte Therapie (Irinotecan und 5-FU) Erstlinientherapie erhalten. Ein Patient im Placebo plus Paclitaxel Arm hatte bereits eine Fluoropyrimidin Monotherapie als Erstlinientherapie und eine Fluoropyrimidin-/ Platin-Kombination in der Zweitlinientherapie erhalten.

Abkürzungen: 5-FU: 5-fluorouracil; EGFR: epidermal growth factor receptor; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; ITT: intent-to-treat; N: Anzahl randomisierter Patienten.

Die Behandlungsgruppen waren allgemein hinsichtlich ihrer Demographie und Baselinecharakteristika vergleichbar. Das mediane Alter lag in beiden Gruppen bei 61 Jahren. Mehr als zwei Drittel der Patienten in beiden Behandlungsgruppen waren Männer. Insgesamt wiesen die meisten Patienten einen ECOG-PS von 1 auf (60,8 %), wobei dieser Anteil in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe höher lag als im Placebo+Paclitaxel-Arm (64,5 vs. 57,0 %). Es wurden überwiegend weiße Patienten (61,2 %) und Asiaten (34,7 %) in die Studie eingeschlossen.

Über 80 % der Patienten hatten eine messbare Erkrankung (nach RECIST-Kriterien Version 1.1). Bei etwa 80 % der Patienten befand sich der Primärtumor im Magen und bei > 95 % lag eine metastasierte Erkrankung vor. Die Metastasen befanden sich in beiden Behandlungsarmen vorwiegend in den Lymphknoten sowie im Peritoneum und der Leber (s. Tabelle 3).

Eine Prämedikation mit Arzneimitteln, einschließlich H1-Rezeptor-Antagonisten wurde vor jeder Infusion empfohlen und war in der Situation einer vorherigen mit der Infusion zusammenhängenden Reaktion (IRR) von Grad 1-2 erforderlich. Insgesamt wurde zu mindestens einem Zeitpunkt bei 321 Patienten (98,2 %) in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe und bei 324 Patienten (98,5 %) in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe eine Prämedikation verabreicht. Des Weiteren erhielten bis auf 1 Patient im Interventionsarm und 2 Patienten im Kontrollarm alle Patienten eine vorangegangene Platin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie mit Antrazyklinen (ca. ein Viertel) oder ohne (ca. drei Viertel). Ein kleiner Anteil (7 Patienten) hatte bereits vor Studieneinschluss eine Zweitlinienbehandlung erhalten (5 Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm vs. 2 Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm). Weniger als 10 % der Patienten (9,4 % Ramucirumab+Paclitaxel vs. 7,8 % Placebo+Paclitaxel) hatten eine vorherige zielgerichtete Krebstherapie erhalten. Der dabei am häufigsten verwendete Wirkstoff war Trastuzumab (HER2-spezifischer Wirkstoff) (s. Tabelle 4).

Weitere Angaben zu (vorherigen) Therapien in der RAINBOW-Studie finden sich in den Tabellen 2 und 4.

## REGARD-Studie (Monotherapie)

Tabelle 5: Charakterisierung der REGARD-Studie (Monotherapie)

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Es handelt sich bei der REGARD-Studie um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die eine Krankheitsprogression innerhalb von vier Monaten nach der letzten Chemotherapie oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Behandlung hatten.</p> <p>Insgesamt wurden 355 Patienten im Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Ramucirumab+BSC (N=238 Patienten) und Placebo+BSC (N=117 Patienten) randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte <u>stratifiziert</u> nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsverlust (<math>\geq 10\%</math> in den vorhergehenden drei Monaten vs. <math>&lt; 10\%</math>),</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• geographische Region (Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland vs. Süd- und Zentralamerika, Indien, Ägypten, Südafrika, Libanon, Jordanien, Saudi-Arabien vs. Asien) und</li> <li>• Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang)</li> </ul> <p>Die Behandlung erfolgte in 2-wöchigen Zyklen i. v. über etwa 60 Minuten bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, fehlender Compliance, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Verschlechterung im ECOG-PS um <math>\geq 2</math> Punkte. Zusätzlich zu Ramucirumab oder dem passenden Placebo wurden die Patienten individuell mit BSC nach Ermessen des betreuenden Arztes behandelt.</p>
<b>Population</b>	<p>Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien (basierend auf Angaben aus dem EPAR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigtes Magenkarzinom, inklusive Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (Patienten mit einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus konnten eingeschlossen werden, falls der Primärtumor den gastroösophagealen Übergang einschließt)</li> <li>• Metastatische Erkrankung oder lokal fortgeschrittener, nicht resezierbarer Tumor (nicht kurativ resezierbar)</li> <li>• Krankheitsprogression während oder innerhalb von vier Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinientherapie für metastasierende Erkrankung (platin- oder fluoropyrimidinhaltige Kombinationschemotherapien) oder während oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Therapie</li> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre, Lebenserwartung <math>\geq 12</math> Wochen, ECOG-PS 0 oder 1</li> <li>• Adäquate hämatologische, hepatische, Gerinnungs- und Nierenfunktion, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamt Bilirubin <math>\leq 1,5</math> mg/dl (25,65 <math>\mu</math>mol/l, AST und ALT <math>\leq 3,0</math> x obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN) (oder 5,0 x ULN bei Lebermetastasen)</li> <li>○ Serumkreatinin <math>\leq 1,5</math> x ULN oder Kreatinin-Clearance (mit 24-Stunden Urinsammlung gemessen) <math>\geq 40</math> ml/min</li> <li>○ Protein im Urin <math>\leq 1+</math> auf einem Messstäbchen oder Routineuntersuchung des Urins (falls der Wert <math>\geq 2+</math> war, musste eine 24-Stunden Urinsammlung gemacht werden, um <math>&lt; 1.000</math> mg Protein in 24 Stunden nachzuweisen)</li> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1.000/\mu</math>l, Hämoglobin <math>\geq 9</math> g/dl (5,58 mmol/l) und Thrombozyten <math>\geq 10.000/\mu</math>L</li> <li>○ International normiertes Verhältnis (INR) <math>\leq 1,5</math> und partielle Thromboplastinzeit <math>\leq 5</math> Sekunden über ULN (außer Patient bekommt Gerinnungshemmer). Patienten mit voller Dosis von Gerinnungshemmern mussten auf eine stabile Dosis eines oralen Gerinnungshemmers oder niedermolekularen Heparins eingestellt sein (mindestens 14 Tage). Falls Warfarin gegeben wurde, musste der Patient ein INR <math>\leq 3,0</math> und keine aktive Blutung oder hohes Risiko für eine Blutung aufweisen (z. B. Tumor, der ein großes Blutgefäß infiltriert oder Varizen)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien (basierend auf Angaben aus dem EPAR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumentierte und/oder symptomatische Hirn- oder leptomeningeale</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung				
	<p>Metastasen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinale Blutung vom Grad 3-4 innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung</li> <li>• Arterielle thromboembolische Ereignisse inklusive (aber nicht ausschließlich) Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacke, Hirnschlag oder instabile Angina innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung</li> <li>• Infektion, symptomatische Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, symptomatische oder schlecht kontrollierte Herz-Arrhythmie, unkontrollierte thrombotische oder hämorrhagische Funktionsstörung oder andere schwerwiegende unkontrollierte Funktionsstörung nach Ermessen des Prüfarztes</li> <li>• (schlecht) Kontrollierte Hypertonie trotz Standardbehandlung</li> <li>• Schwerwiegende oder nicht-heilende Wunde, Ulcus oder Knochenbruch innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung</li> <li>• Vortherapie mit einer Substanz, die gezielt VEGF oder VEGFR2 blockiert (inklusive Bevacizumab) oder ein anderes Medikament zur Antiangiogenese</li> <li>• Derzeitige chronische Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern, inklusive Aspirin, NSAID wie Ibuprofen, Naproxen und andere, Dipyridamol oder Clopidogrel oder ähnliches. Gebrauch von Aspirin 1x täglich (maximal 325 mg/Tag) war erlaubt</li> <li>• Bekannte Allergien gegen einen der Inhaltsstoffe</li> <li>• Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>• Gleichzeitige aktive maligne Erkrankung außer einem adäquat behandelten nicht-melanomen Hautkrebs oder nichtinvasivem Karzinom oder einer Neoplasie in situ</li> </ul>				
<b>Interventionen und Zahl der Patienten</b>	<table border="1" data-bbox="595 1279 1204 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="595 1279 900 1328">Ramucirumab+BSC</th> <th data-bbox="908 1279 1204 1328">Placebo+BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="595 1328 900 1375">N=238</td> <td data-bbox="908 1328 1204 1375">N=117</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eine genaue Beschreibung der Intervention findet sich in Tabelle 6. Es handelt sich um eine ereignisgesteuerte Studie. Die Berechnung der Fallzahl von 348 Patienten mit 268 Ereignissen wurde unter folgenden Annahmen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben exponentiell verteilt</li> <li>• Median, fünf Monate im Placebo+BSC-Arm und Erhöhung im Ramucirumab+BSC-Arm um mindestens 45 % (d. h. Median=7,25 Monate, HR=0,69)</li> <li>• Fehler 1. Art 0,05 (zweiseitig), Power von 80 %</li> <li>• Randomisierungsverhältnis 2:1 für Ramucirumab bzw. Placebo</li> <li>• Eine Interim-Futility-Analyse nach 35 % (N=94) der erwarteten Ereignisse</li> <li>• 30 Monate Patienteneinschluss mit den folgende Raten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Monat 0-4: 1 Patient/Monat, Monat 5-10: 3 Patienten/Monat, Monat 11-13: 5 Patienten/Monat, Monat 14-20: 16 Patienten/Monat, Monat 21+: 21 Patienten/Monat</li> <li>○ 10 % Drop-out-Rate</li> </ul> </li> </ul>	Ramucirumab+BSC	Placebo+BSC	N=238	N=117
Ramucirumab+BSC	Placebo+BSC				
N=238	N=117				

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Die Fallzahl wurde zweimal, vor der ersten unverblindeten Zwischenanalyse, angepasst.</p> <p>Gründe dafür waren:</p> <p>1) Eine Reduktion der Power von 90 auf 80 % sowie HR in der Fallzahlplanung von 0,71 auf 0,69. Daraus folgte eine <u>Reduktion</u> der Fallzahl von 615 auf 315 Patienten. Zum Zeitpunkt der Anpassung waren 36 Patienten eingeschlossen.</p> <p>2) Die Behebung eines Fehlers zur Futility-Analyse. Daraus folgte eine <u>Erhöhung</u> der Fallzahl um 33 Patienten auf 348. Zum Zeitpunkt der Anpassung waren 280 Patienten eingeschlossen.</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p>Die Studie wurde in 119 Zentren in 29 Ländern durchgeführt (Ägypten, Argentinien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Brasilien, Chile, Guatemala, Indien, Indonesien, Italien, Jordanien, Kanada, Kolumbien, Korea, Kroatien, Libanon, Malta, Mexiko, Neuseeland, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Saudi-Arabien, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich).</p> <p>Die Patienten wurden im Zeitraum zwischen Oktober 2009 und Juli 2012 in die Studie eingeschlossen. Nach Angaben des pU wurde aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis) die Studiendauer nicht als einschränkendes Kriterium zur Studienauswahl herangezogen.</p> <p><u>First-Patient-In:</u> 6. Oktober 2009</p> <p><u>Datenschnitt für finale Analyse:</u> 25. Juli 2012</p> <p>Unter der Federführung des unabhängigen Datenmonitoring Komitees (IDMC) wurden zu vorgegebenen Zeitpunkten Interimsanalysen zur Sicherheit durchgeführt: 15.06.2010, 07.12.2010, 17.06.2011, 20.10.2011, 12.12.2011 und 03.05.2012 (letzter Zeitpunkt auch Futility-Analyse mit dem primären Endpunkt). Nach Angaben aus den Studienunterlagen wurde zu allen Zeitpunkten die Weiterführung der Studien ohne Änderung vom IDMC empfohlen.</p> <p><u>Nachbeobachtungszeitraum hinsichtlich der Sicherheit (30-day safety follow-up):</u> Nebenwirkungen, die 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden dokumentiert und gemeldet.</p> <p><u>Nachbeobachtungszeitraum hinsichtlich des Überlebens (survival follow-up):</u> Darüber hinaus wurden Patienten mind. alle 8 Wochen kontaktiert, um Informationen über den Überlebensstatus und den Erhalt anschließender Krebstherapien bzw. einer Krankheitsprogression (für Patienten, die keine radiographische Progression aufwiesen) zu erhalten. Die Nachbeobachtung wurde solange fortgesetzt, solange der Patient noch am Leben oder das Ende der Studie erreicht war.</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b> Gesamtüberleben</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorbewertung (anhand PFS, ORR, Dauer des Ansprechens)<sup>1</sup></li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand EORTC-QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)</li> <li>• Sicherheit (UE)</li> </ul> <p><b>Explorativer Endpunkt:</b> Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p><b>Im Studienprotokoll präspezifiziert für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>• geographische Region: Region 1 (Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland) vs. Region 2 (Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon) vs. Region 3 (Asien)<sup>1)</sup></li> <li>• ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)</li> <li>• Messbare Erkrankung (ja vs. nein)<sup>1)</sup></li> <li>• ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. asiatisch vs. sonstige)</li> <li>• vorhergehende Erstlinien- oder adjuvante Therapie (Erstlinientherapie vs. ausschließlich (neo-)adjuvante Therapie)</li> <li>• Art der Erstlinientherapie (zweifach vs. dreifach)</li> <li>• Histologischer Subtyp (diffus vs. intestinal vs. nicht beurteilt/nicht verfügbar/fehlend)</li> <li>• Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (0-2 vs. ≥ 3)</li> <li>• Peritonealmetastasen (ja vs. nein)</li> <li>• Intervall des progressionsfreien Überlebens nach der vorhergehenden Erstlinientherapie (&lt; 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)</li> <li>• Gewichtsverlust in den vorhergehenden drei Monaten (≥ 10 % vs. &lt; 10 %)<sup>1)</sup></li> <li>• Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang)<sup>1)</sup></li> </ul>

<sup>1)</sup> Stratifizierungsparameter

*Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der REGARD-Studie*

Intervention	Kontrolle
Ramucirumab + BSC	Placebo + BSC
<u>Dosierungen:</u> Ramucirumab 8 mg/kg i. v. über etwa 60 Minuten + BSC (nach Ermessen des Prüfarztes)	Dosierungen: Äquivalente Menge Placebo i. v. über etwa 60 Minuten + BSC (nach Ermessen des Prüfarztes)
<p><b>Vorthherapie:</b> Vorthherapie mit Medikamenten wie H1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Diphenhydraminhydrochlorid 50 mg) wurde empfohlen und bei einer infusionsbezogenen Reaktion von Grad 1 oder 2 verlangt.</p> <p><b>Dosisanpassungen:</b> Bis zu 2 Dosisreduktionen von Ramucirumab/Placebo waren, im Falle von nicht-lebensbedrohlichen, reversiblen Grad 3 oder 4 AE, welche sich zu AE mit einem Grad 0 oder 1 oder Grad 0 innerhalb eines Behandlungszyklus verbesserten, erlaubt.</p>	
<p><b>Erlaubte BSC/Begleittherapie bzw. unerlaubte Therapieoptionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erlaubt: Arzneimittel aus der Gruppe der Antiemetika, Analgetika, Appetitanreger, Bluttransfusionen, Laxanzien sowie Antidepressiva, jedoch keine ausschließliche Einschränkung auf solche Behandlungen.</li> <li>• Ausgenommen war der Einsatz weiterer Chemotherapeutika sowie onkologischer Biologika oder anderer antineoplastisch wirksamer Substanzen (z. B. Tyrosinkinaseinhibitoren).</li> </ul>	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ebenso ausgeschlossen war die Teilnahme an einer anderen Studie mit der damit verbundenen Einnahme von sich in der Entwicklung befindenden anderen Medikamenten.</li> <li>• Hinsichtlich nicht-medikamentöser Therapieoptionen war eine Strahlentherapie mit kurativer oder palliativer Zielsetzung während der Studie nicht erlaubt. Diese Handhabung war für beide Therapiearme gleich.</li> <li>• Unerlaubt war jegliches Mittel, das direkt die VEGF (einschließlich Bevacizumab) oder VEGF-Rezeptor-2-Aktivität hemmt, oder die Einnahme eines antiangiogenen Mittels vor Studieneinschluss.</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Population in der REGARD-Studie (Monotherapie); ITT-Population

REGARD-Studie	Ramucirumab+ BSC (N=238)	Placebo+ BSC (N=117)
<i>Alter in Jahren</i> Median (Spannweite)	60,0 (30-86)	60,0 (24-87)
<i>Altersgruppe in Jahren, n (%)</i> Alter < 65 Jahre Alter ≥ 65 Jahre	156 (65,5) 82 (34,5)	71 (60,7) 46 (39,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i> Frauen / Männer	69 (29,0) / 169 (71,0)	38 (32,5) / 79 (67,5)
<i>ECOG-PS, n (%)</i> 0 1 2 <sup>1)</sup>	67 (28,2) 171 (71,8) 0	31 (26,5) 85 (72,6) 1 (0,9) <sup>a</sup>
<i>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</i> weiß asiatisch schwarz andere Hispanisch / Latino Nicht-hispanisch / nicht-Latino	181 (76,1) 39 (16,4) 4 (1,7) 14 (5,9) 41 (17,2) 197 (82,8)	91 (77,8) 17 (14,5) 2 (1,7) 7 (6,0) 19 (16,2) 98 (83,8)
<i>Gewichtsverlust<sup>2,3)</sup>, n (%)</i> ≥ 10 % < 10 %	41 (17,2) 197 (82,8)	20 (17,1) 97 (82,9)
<i>Primärer Tumor vorhanden, n (%)</i> Ja Nein	174 (73,1) 64 (26,9)	86 (73,5) 31 (26,5)
<i>Lokalisation des Primärtumors<sup>3)</sup>, n (%)</i> Magen gastroösophagealer Übergang	178 (74,8) 60 (25,2)	87 (74,4) 30 (25,6)
<i>Geographische Region<sup>3)</sup>, n (%)</i> Region 1 (NA) <sup>4)</sup> Region 2 (LA) <sup>4)</sup> Region 3 (AS) <sup>4)</sup>	165 (69,3) 55 (23,1) 18 (7,6)	80 (68,4) 29 (24,8) 8 (6,8)
<i>Messbare Erkrankung<sup>5)</sup>, n (%)</i> ja nein	218 (91,6) 20 (8,4)	106 (90,6) 11 (9,4)

REGARD-Studie	Ramucirumab+ BSC (N=238)	Placebo+ BSC (N=117)
<i>Histologischer Subtyp, n (%)</i>		
intestinal	52 (21,8)	35 (29,9)
diffus	96 (40,3)	44 (37,6)
unbestimmt, nicht verfügbar	90 (37,8)	38 (32,5)
<i>Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, n (%)</i>		
0	4 (1,7)	2 (1,7)
1	72 (30,3)	24 (20,5)
2	87 (36,6)	45 (38,5)
3	75 (31,5)	46 (39,3)
<i>Lokalisation der Metastasen, n (%)</i>		
Peritoneum	64 (26,9)	45 (38,5)
Leber	104 (43,7)	56 (47,9)
<i>PFS-Intervall auf vorhergehende Therapie, n (%)</i>		
< 6 Monate	154 (64,7)	83 (70,9)
≥ 6 Monate	81 (34,0)	34 (29,1)
fehlender Wert	3 (1,3)	0

<sup>1)</sup> Patient wurde trotz Protokollverletzung eingeschlossen (Einschlusskriterium 9 nicht erfüllt)

<sup>2)</sup> während der letzten drei Monate

<sup>3)</sup> Stratifizierungsparameter

<sup>4)</sup> Region 1 (NA): Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland; Region 2 (LA): Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon; Region 3 (AS): Asien

<sup>5)</sup> mit RECIST-Version 1.0

Abkürzungen: BSC: Best supportive care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n: Anzahl Patienten mit [...]; N: Gesamtzahl der Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben

Tabelle 8: Vorherige Krebstherapien in der REGARD-Studie; ITT-Population

Variable	Ramucirumab+ BSC (N=238) n (%)	Placebo+ BSC (N=117) n (%)
<b>Jegliche vorherige Krebstherapie</b>	<b>238 (100,0)</b>	<b>117 (100,0)</b>
Fluoropyrimidin + Platin mit anderen Komponenten	118 (49,6)	43 (36,8)
Fluoropyrimidin + Platin ohne andere Komponenten	82 (34,5)	45 (38,5)
Fluoropyrimidin mit anderen Komponenten	13 (5,5)	17 (14,5)
Fluoropyrimidin ohne andere Komponenten	16 (6,7)	7 (6,0)
Platin mit anderen Komponenten	9 (3,8)	5 (4,3)
<b>Vorherige Chemotherapien</b>		
Neoadjuvante Therapie	2 (0,8)	2 (0,6)
Adjuvante Therapie	37 (15,5)	14 (12)
Erstlinientherapie	199 (83,6)	103 (88)
<b>Fluoropyrimidin ohne andere Komponenten</b>		
Behandlungslinie: (Erhielt) Fluoropyrimidin ohne andere Komponenten als Erstlinientherapie für die metastasierte Erkrankung	8 (3,4)	4 (3,4)
(Erhielt) Fluoropyrimidin ohne andere Komponenten als adjuvante (inkl. neoadjuvante) Therapie	8 (3,4)	3 (2,6)

Variable	Ramucirumab+ BSC (N=238) n (%)	Placebo+ BSC (N=117) n (%)
<b>Kürzlich erhaltene und gleichzeitige Behandlung</b>		
Vorherige Platin (oder Taxanhaltige) Behandlung als adjuvante/neoadjuvante Therapie innerhalb der vorherigen 6 Monate <sup>1)</sup>	0	2 (1,7)
(Erhielt) Kombinationstherapie mit Fluoropyrimidin+ Leucovorin+Radiotherapie	9 (3,8)	4 (3,4)
(Erhielt) Fluoropyrimidin (5-FU Kombination mit Leucovorin+Capecitabin)	7 (2,9)	3 (2,6)

<sup>1)</sup> Ein Patient erhielt eine Kombinationstherapie aus 5-FU plus Leucovorin; ein anderer Patient erhielt eine Kombinationstherapie aus 5-FU plus Leucovorin + Radiotherapie.

Im Allgemeinen waren die Behandlungsgruppen hinsichtlich ihrer demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale vergleichbar. Das mediane Alter lag in beiden Gruppen bei 60 Jahren wobei der Anteil an Männern in der REGARD-Studie – wie auch in der RAINBOW-Studie – etwa zwei Drittel betrug. Bei etwa 75 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen war der Primärtumor im Magen lokalisiert. Bei ca. 67 % der Patienten trat innerhalb von sechs Monaten nach der vorherigen Therapie eine Progression auf. Über 80 % der Patienten waren bereits vorbehandelt (s. Tabelle 7). Vortherapien mit Arzneimitteln, einschließlich H1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Diphenhydraminhydrochlorid 50 mg), wurden empfohlen und bei einer infusionsbezogenen Reaktion von Grad 1 oder 2 verlangt. Alle Patienten in der Studie erhielten eine vorherige Krebstherapie. Die Mehrzahl der Patienten erhielt dabei eine Kombination mit einem platin- und fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapeutikum (s. Tabelle 8). Weitere Angaben zu (vorherigen) Therapien in der REGARD-Studie finden sich in den Tabellen 6 und 8.

## 2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt:

*Tabelle 9: Vom pU in den Dossiers als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der RAINBOW- und der REGARD-Studie*

Endpunkt	RAINBOW-Studie	REGARD-Studie	Kategorie
Gesamtmortalität (primärer Endpunkt) <sup>1)</sup>	X	X	Mortalität
Symptomatik (anhand EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen) <sup>2)</sup>	X	X	Morbidität
EQ-5D-VAS <sup>3)</sup>	X	---	
Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands, gemessen mittels des ECOG-PS <sup>5)</sup>	X	X	
Lebensqualität (anhand EORTC-QLQ-C30) <sup>2)</sup>	X	X	gesundheitsbezogene Lebensqualität
UE	X	X	Sicherheit

<sup>1)</sup> In beiden Studien übereinstimmende Definition (s. Tabellen 11-14).

<sup>2)</sup> Größtenteils übereinstimmend, teilweise jedoch leichte Abweichungen (z. B. Erhebungszeitraum, Art und Anzahl der Analyse(n)) (s. für vollständige Definitionen Tabellen 11-14).

<sup>3)</sup> Dieser Endpunkt wurde vom pU der Kategorie Lebensqualität zugeordnet. In der Nutzenbewertung wird der EQ-5D jedoch unter der Kategorie Morbidität bewertet. Es werden lediglich die Ergebnisse des EQ-5D-VAS dargestellt (für die Begründung siehe Tabelle 12).

<sup>4)</sup> wurde in dieser Studie nicht erhoben.

<sup>5)</sup> Dieser Endpunkt wurde als explorativer Endpunkt in den Studien definiert und erhoben. Er wurde vom Hersteller keiner spezifischen Kategorie zugeordnet. Der ECOG-PS ist nicht für die Beurteilung von Therapieeffekten validiert, wird jedoch für eine ergänzende Betrachtung des funktionellen Zustandes des Patienten in der Nutzenbewertung berücksichtigt (s. ausführlichere Angaben in Tabelle 12).

Die Charakterisierung der Endpunkte und Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz ist den Tabellen 11-14 zu entnehmen.

Der EORTC-QLQ-C30 war in den Studienprotokollen/-berichten als sekundärer Endpunkt für die Erfassung der Lebensqualität definiert. Dies beinhaltete sowohl die Auswertung des Fragebogens insgesamt als auch die Analyse der einzelnen Symptomskalen. Eine separate Erhebung der Symptomatik war nicht prädefiniert. In den Modulen 4A und B der Dossiers stellt der pU jedoch einzelne Symptome aus dem EORTC-QLQ-C30 dar. Die Erfassung der Symptomatik durch die Nutzung der verschiedenen Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 als ergänzende Darstellung des Gesundheitszustandes wird jedoch grundsätzlich begrüßt, da eine Verbesserung der Symptome unmittelbar patientenrelevant sein kann. Dieser Endpunkt wird somit in der Nutzenbewertung berücksichtigt und deren Ergebnisse ergänzend dargestellt. Ausführlichere Angaben zur Validität und Einschätzung der Erhebung der Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-C30 findet sich in Tabelle 12.

Der EQ-5D wurde in einer der Studien (RAINBOW-Studie) für die Erfassung der Lebensqualität genutzt. In der vorliegenden Bewertung wird der EQ-5D der Kategorie Morbidität zugeordnet (s. weitere Angaben in Tabelle 12).

In beiden Studien wurde die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands seit Studienbeginn anhand des ECOG-PS als explorativer Endpunkt erfasst und vom Hersteller in seinen Dossiers als patientenrelevanter Endpunkt definiert. In der REGARD-Studie wurde der Endpunkt aufgrund der begrenzten Anzahl an Patienten, für die nach Studienbeginn Daten zur Lebensqualität vorlagen, herangezogen. Es handelt sich beim ECOG-PS um ein etabliertes, generisches Messinstrument (Fremdbeurteilung) zur Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit von Krebspatienten in 6 Kategorien. Der ECOG-PS ist nicht für die Beurteilung von Therapieeffekten validiert. Für eine ergänzende Betrachtung des funktionellen Zustandes des Patienten und dessen Veränderung im Verlauf der Studie wird der ECOG-PS dennoch in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt (s. weitere Angaben in Tabelle 12).

Ergänzend zu den in Tabelle 9 aufgeführten Endpunkten, wurden die a priori geplanten Endpunkte PFS und Tumorbewertung als patientenrelevante Parameter der Endpunktkategorie Morbidität im Dossier berichtet.

Der in den Studien erhobene Endpunkt PFS besteht aus den Komponenten Mortalität und objektive Progression. Die erste Komponente ist bereits durch den primären Endpunkt Gesamtüberleben abgebildet und wird somit als patientenrelevanter Endpunkt unter der Endpunktkategorie Mortalität separat bewertet.

Des Weiteren basieren sowohl die zweite Komponente des PFS wie auch die Parameter zur Tumorbewertung auf den RECIST-Kriterien (Version 1.0). Dabei handelt es sich um Kriterien zur Beurteilung der klinischen Merkmale anhand objektiv bildgebender Verfahren, die in diesen Studien durch den jeweiligen Prüfarzt erfolgte. Die Endpunkte PFS und Tumorbewertung werden als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt und müssten hinsichtlich eines patientenrelevanten Endpunkts validiert werden, um als validierte Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden zu können. Der Hersteller verweist in seinen Dossiers hauptsächlich auf eine von ihm beauftragte Patientenpräferenzstudie. Dabei wurden bundesweit 55 Patienten mit der Diagnose „metastasiertes Magenkarzinom / AEG, Stadium IV“ eingeschlossen, die bereits eine Chemotherapie erhalten hatten. Auf Basis der in dieser Studie durchgeführten Befragung zeigte sich nach Angaben des Herstellers, dass die Bedeutung einer Verzögerung der Krankheitsprogression für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom aus persönlicher Sicht der Patienten das am häufigsten genannte Therapieziel war. Abgeleitet davon, argumentiert der pU, dass diese Studie die Bedeutung des PFS und die erhobenen Parameter zur Tumorbewertung für den Patienten und dessen Patientenrelevanz belegt hat und diese Endpunkte daher als weitere patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt werden sollten. Weitere Validierungsstudien zum PFS bei Magenkarzinompatienten sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Zur Verbesserung der Interpretierbarkeit der klinischen Relevanz wurde vom pU eine zur bildgebenden Erhebung ergänzende Post-hoc-Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der symptomatischen Progression durchgeführt, in der die Erhebung der Krankheitsprogression nicht anhand bildgebender Verfahren, sondern symptombezogen erfolgte. Dies bedeutet, dass nur symptomatische Verschlechterung oder Tod als Ereignis, radiologische Progression jedoch nicht als Ereignis

---

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Ramucirumab**

berücksichtigt wurde. Des Weiteren wurde eine Analyse der Zeitspannen bis zur symptomatischen Verschlechterung und dem Tod dargestellt, welche ebenfalls die Darstellung des PFS unterstützt soll.

Bezüglich der Tumorbewertung geht der Hersteller davon aus, dass eine Verbesserung der objektiven Ansprechrate durch die Verkleinerung des Tumors auch die Symptomatik verringern kann und argumentiert, dass in einigen onkologischen Indikationen Hinweise existieren, dass sich ein gutes Ansprechen positiv auf die Überlebenszeit auswirke (Saad 2009; Sencan 2008). Für Magenkarzinom-Patienten konnte dieser Zusammenhang jedoch bisher nicht gezeigt werden (Ichikawa 2006; Dy 2007). Der Hersteller erachtet unter den Parametern zur Tumorbewertung die Krankheitskontrollrate als besonders relevant und geeignet für die Prognose des Gesamtüberlebens. Begründet wird dies damit, dass im Unterschied zur objektiven Ansprechrate zusätzlich Patienten berücksichtigt werden, die keine signifikanten Veränderungen im Wachstum des Tumors aufweisen. Hierzu wird ein Abstract einer Studie von Yi (2012) zitiert, ein Volltext liegt nicht vor, sodass die methodische Qualität der Studie nicht vollständig eingeschätzt werden kann.

Insgesamt werden die Aspekte Mortalität und Symptomatik bereits durch andere Endpunkte in den Studien abgebildet. Unter Berücksichtigung dessen und der fehlenden Validierung der unterstützend durchgeführten Post-hoc-Analysen des PFS (symptomatische Progression) und der Tumorbewertung (Krankheitskontrollrate), werden diese Endpunkte nicht als validierte Surrogate für einen patientenrelevanten Endpunkt eingestuft. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet.

## **2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Bei den beiden Studien RAINBOW und REGARD handelt es sich um randomisierte, placebokontrollierte Studien. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein interaktives Voice-Response-System (IVRS) bzw. interaktives Web-Response-System (IWRS). Die Erzeugung einer adäquaten Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren somit in beiden Studien gegeben. Beide Studien wurden doppelblind durchgeführt. Es wurde in beiden Studien, wenn auch anhand unterschiedlicher Parameter, eine stratifizierte Randomisierung zu Beginn durchgeführt. In der RAINBOW-Studie wurde dabei nach geographischer Region (Europa, Israel, USA, Australien vs. Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko vs. Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan), Zeit bis zur Progression unter der Erstlinientherapie (< 6 Monate vs.  $\geq$  6 Monate) und messbarer Erkrankung (ja vs. nein) im Verhältnis 1:1 stratifiziert. In der REGARD-Studie erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Gewichtsverlust ( $\geq$  10 % in den vorhergehenden drei Monaten vs. < 10 %), geographischer Region (Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland vs. Süd- und Zentralamerika, Indien, Ägypten, Südafrika, Libanon, Jordanien, Saudi-Arabien vs. Asien) und Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. gastroösophagealer Übergang). Die aktive Studienmedikation und Placebo waren äußerlich nicht voneinander unterscheidbar.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 dargestellt. Die Einschätzungen beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf beide Studien.

*Tabelle 10: Verzerrungspotential der Endpunkte in der RAINBOW- und der REGARD-Studie*

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (anhand QLQ-C30, Symptomskalen)	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
EQ-5D-VAS	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels ECOG-PS	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
<b>Lebensqualität</b>					
EORTC-QLQ-C30					
• RAINBOW-Studie	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
• REGARD-Studie	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>1)</sup>	Hoch
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Ja <sup>2)</sup>	Unklar <sup>3)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Die Anzahl ausgefüllter Fragebogen reduzierte sich zu einem höheren Anteil in der Placebo+BSC-Gruppe. Eine mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

<sup>2)</sup> Die Behandlungsdauer war in beiden Studien länger unter Ramucirumab im Vergleich zum Kontrollarm, weswegen allgemein eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE vorlag. Der pU führte daraufhin eine Post-hoc-Überlebenszeitanalyse durch.

<sup>3)</sup> Bei der post hoc durchgeführten Überlebenszeitanalyse liegt nach Angaben des Herstellers möglicherweise eine informative Zensurierung vor, weshalb eine Verzerrung auf Endpunktebene nicht ausgeschlossen werden kann. Ausführungen zur methodischen Einschätzung dieser Analyse, finden sich insbesondere im Diskussionsteil der vorliegenden Nutzenbewertung.

### 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 11 bis 14.

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtmortalität
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung in der RAINBOW- und der REGARD-Studie:</u> Das Gesamtüberleben war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben war oder Lost to follow-up, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der in den Dossiers vorhandenen Angaben:</u> Die Mortalität ist eine patientenrelevante Zielgröße, die laut des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und dem G-BA bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Besonders in der Onkologie ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Endpunkte und wurde in den beiden Studien als primärer Endpunkt erhoben. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelfreier Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Magenkarzinom ohne Perspektive auf Heilung. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse sind damit für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Symptomatik (anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30)
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung in der RAINBOW- und der REGARD-Studie:</u> In beiden Studien wurde zur Bewertung der Symptomatik die entsprechenden Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogen verwendet, der speziell für Krebspatienten auf 15 Skalen die Lebensqualität und Symptomatik misst. Dabei reicht der Wertebereich aller Skalen von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert in Bezug auf die allgemeine Lebensqualität einer höheren Lebensqualität und in Bezug auf Symptome einer stärker ausgeprägter Symptomatik entspricht. Die Erfassung dieses Endpunktes erfolgt subjektiv durch die Patienten.</p> <p>Die Auswertungen (Anzahl und Art der Auswertung) bezüglich der Symptome unterschieden sich teilweise zwischen den beiden Studien:</p> <p><u>In beiden Studien</u> wurde zu einzelnen Erhebungszeitpunkten der Anteil an Patienten, deren Wert sich im Vergleich zum Ausgangswert „nicht verschlechtert“ (d. h. verbessert (Verringerung <math>\geq 10</math> Punkte)) hat oder deren Wert stabil (Erhöhung / Verringerung <math>&lt; 10</math> Punkte) geblieben ist, verglichen mit Patienten,</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>deren Wert sich „verschlechtert“ (d. h. verschlechtert (Erhöhung <math>\geq 10</math> Punkte oder keine Daten)) hat.</p> <p>Zudem wurde in der <u>RAINBOW-Studie</u> die Zeit bis zur Verschlechterung seit Studienbeginn in den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 (d. h. Erhöhung um <math>\geq 10</math> Punkte) dargestellt.</p> <p>In der <u>RAINBOW-Studie</u> musste gemäß den Angaben in den Studienunterlagen jeder Patient den Fragebogen zu Baseline und alle sechs Wochen (<math>\pm 3</math> Tage) und bei der letzten Visite ausfüllen. Die Fragebogen wurden jeweils am Beginn der Visite ausgefüllt, bevor Blutproben genommen wurden oder ein engerer Kontakt mit dem Prüfarzt stattgefunden hatte.</p> <p>In der <u>REGARD-Studie</u> füllte jeder Patient den Fragebogen zu Studienbeginn und jeweils vor der Infusion an Zyklus 4, 7 und 10 aus. Bei Studienende musste kein Fragebogen ausgefüllt werden. Die Fragebogen wurden jeweils vor Kontakt mit dem Arzt, qualifiziertem Studienpersonal oder einer medizinischen Intervention ausgefüllt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der in den Dossiers vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU beschreibt, dass die Erfassung der Symptomatik der Erkrankung eine notwendige und wichtige Komponente im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist. Der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen ist in der Onkologie etabliert (Aaronson 1993; Bottomley 2007; Groenvold 1997; Hjermstad 1995). Der Hersteller legt dar, dass der Fragebogen bereits für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit einem Magenkarzinom herangezogen wurde und eine hohe Validität und Verlässlichkeit (Sadighi 2006; Al-Batran 2010) gezeigt habe.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Als krankheitsspezifisches Instrument besteht der EORTC QLQ-C-30 aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie aus Funktionsskalen und Symptomskalen bzw. Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (s. u.). Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch generelle Symptome von Krebspatienten und wird in dieser Nutzenbewertung als Instrument zur Erhebung von Morbiditätspunkten berücksichtigt.</p> <p>Bei dem EORTC-QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität speziell für Krebspatienten. In beiden Studien wurde die Version 3.0 des EORTC-QLQ-C30 genutzt.</p> <p>Der EORTC-QLQ-C30 beinhaltet fünf Funktionsskalen (körperliche, rollenspezifische, emotionale, kognitive und soziale Funktionsfähigkeit), drei symptomorientierte Skalen (Erschöpfung, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz), und eine Skala für den globalen Gesundheitszustand. Darüber hinaus beinhaltet er sechs weitere Items (Dyspnoe, Schlafstörung, Appetitmangel, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Die Patienten beantworten diese Fragen auf einer 4-stufigen Nominalskala („trifft überhaupt nicht zu“ bis „trifft sehr zu“).</p> <p>Den Fragen zum globalen Gesundheitszustand liegt eine 7-stufige lineare Analogskala zugrunde, die von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ reicht. Das Ergebnis zeigt sich in Form einer Anordnung von 15 Subskalen, die aus 5 Funktionsskalen, 9 Symptomskalen und einer Skala für den globalen Gesundheitsstatus besteht. Die Ergebnisse aller Skalen und Items werden nach den Richtlinien der EORTC logarithmiert und erstrecken sich in einem Wertebereich von 0</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>bis 100. Höhere Werte in der Funktionsskala entsprechen einem besseren oder gesünderen Funktionsniveau. Ebenso verhält es sich beim globalen Gesundheitszustand, bei dem ebenfalls eine hohe Punktzahl eine hohe Lebensqualität widerspiegelt. Im Gegensatz dazu zeigen hohe Werte in der Symptomskala und den weiteren Items eine starke Symptombelastung und demnach eine schlechtere Lebensqualität (Aaronson 1993).</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „<u>der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>In der vom pU eingereichten Validierungsstudie von Groenvold (1997) wurde die Fragestellung untersucht, ob die einzelnen Items des Fragebogens von Patienten und Forschungspersonal in gleicher Weise interpretiert werden. Insgesamt wurden 95 Patienten untersucht, die an Krebs erkrankt waren. Es zeigte sich bei fast allen Items eine Übereinstimmung in der Interpretation der Items zwischen Studiendurchführenden und Patienten (Median von Kappa = 0,85, Spanne = 0,49-1,0). Die vom pU vorgelegte Validierungsstudie zielt nicht auf Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, sondern schloss ausschließlich Patienten mit Brustkrebs und gynäkologischen Krebserkrankungen ein. Die zudem vom pU vorgelegte norwegische Validierungsstudie von Hjermstad (1995) untersuchte die Test-Retest-Reliabilität des EORTC-QLQ-C30 an Krebspatienten. Die Test-Retest-Reliabilität wurde anhand des Pearson-Korrelationskoeffizienten gemessen und war für alle Funktionsskalen hoch (kognitive Funktion und Rollenfunktion = 0,82; körperliche Funktion = 0,91).</p> <p><u>Angabe zur klinischen Relevanzschwelle (minimal important difference (MID)):</u></p> <p>Der Hersteller führt aus, dass für die einzelnen Skalen dieses Fragebogens MID von 10 Punkten identifiziert wurden (Osoba 1998; Cocks 2011). Dieser Schwellenwert ergibt sich zum einen aus einer methodisch adäquaten, jedoch bereits etwas älteren Studie von Osoba et al. und der aktuelleren Studie von Cocks. In beiden Studien wurde eine Veränderung der Lebensqualität um &gt; 10 Punkte in den Subskalen des QLQ-C30 als spürbare Verbesserung der Lebensqualität eingestuft. Während in der Studie von Osoba et al. eine Korrelation auf patientenindividueller Ebene gezeigt werden konnte, basierte die Analyse von Cocks et al. auf Expertenmeinungen und der Angabe von Gruppenunterschieden. Sowohl in der RAINBOW- als auch in der REGARD-Studie wurde ein Gruppenunterschied von &gt; 10 Punkten im Studienverlauf als klinisch relevant betrachtet, was mit den Daten von Osoba et al. und Cocks et al. in Einklang zu bringen ist. In der Studie von Osoba et al. wurde die MID nicht an Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erhoben, sondern bei Brustkrebspatientinnen. Zudem kann eine Fehleinschätzung der Schwere der Symptomatik durch die befragten Experten in der Studie von Cocks et al. nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Das vom pU beanspruchte Relevanzkriterium muss folglich in der angewendeten Form als fraglich angesehen werden.</p>

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>EQ-5D</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung in der RAINBOW-Studie:</u></p> <p>Der EQ-5D ist ein generisches, 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 visuellen Analogskala (VAS) reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert jeweils einem besseren Gesundheitszustand entspricht.</p> <p>Jeder Patient musste den Fragebogen zu Baseline, alle sechs Wochen (<math>\pm 3</math> Tage) und bei der letzten Visite ausfüllen. Der Fragebogen 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.</p> <p><u>Begründung des pU in der RAINBOW-Studie für die Patientenrelevanz und Validität:</u></p> <p>Der Hersteller hat in seiner RAINBOW-Studie (nicht in der REGARD-Studie) die Verwendung des EQ-5D-Fragebogens als unterstützendes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C3 (s. u.) definiert und erhoben. Nach Angaben des pU stellt dieser Fragebogen ein nicht-spezifisches, standardisiertes Instrument zur Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustandes dar (Rabin 2001), welches verlässlich und validiert sei (Rabin 2001; Brazier 1993; de Boer 2004).</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur Erfassung von Gesundheitszuständen. Der Gesundheitszustand wird in fünf Dimensionen beschrieben: Beweglichkeit und Mobilität; die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; alltäglichen Tätigkeiten nachgehen zu können (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit); Schmerzen und körperliche Beschwerden; Angst und Niedergeschlagenheit. Der EQ-5D-Fragebogen gehört zu den Single-Index-Instrumenten, wobei nicht für jede Domäne ein Einzelwert bestimmt wird, sondern die 5 Fragen zu den Gesundheitszuständen mittels standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert (Nutzwert) umgerechnet werden.</p> <p>Die Gesundheitszustände werden derzeit in „repräsentativen Bevölkerungsstichproben“ nach dem VAS oder dem Time-trade-off-Ansatz präferenzbasiert bewertet und in einen Nutzwert zwischen 0 und 1 transformiert (wobei Tod mit 0 und der bestmögliche Gesundheitszustand mit 1 bewertet wird) (Van Hout 2012). Im zweiten Teil des Fragebogens schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer VAS zwischen 0 und 1 ein. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des eigenen momentanen Gesundheitszustands unabhängig von den Antworten bezüglich der fünf Domänen des Fragebogens.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der Hersteller hat in der RAINBOW-Studie den EQ-5D als unterstützendes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Da der EQ-5D primär ein Instrument darstellt, welches den Gesundheitszustand eines Patienten und einen Nutzwert erfasst, wird der Endpunkt in dieser Nutzenbewertung unter der Kategorie Morbidität dargestellt und bewertet.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer,</p>

<b>Morbidität</b>	<p>der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die patientenindividuelle VAS-Einschätzung und der bevölkerungsbasierte Index (Nutzwert) können zu unterschiedlichen Bewertungen führen. Die Bestimmung der Präferenzen in der Bevölkerungsstichprobe verlangt von den Studienteilnehmern einen komplexen kognitiven Bewertungsprozess unter Unsicherheit über einen theoretischen Gesundheitszustand. Die Präferenzen basieren auf bestimmten Annahmen, wie z. B., dass der Gesundheitszustand über eine definierte Zeitperiode besteht, was bei den Selbsteinschätzungen durch die Patienten über VAS nicht gefordert wird. Zudem können die Präferenzen über unterschiedliche Bewertungsansätze abgeleitet werden (wie bspw. Standard Gamble, Time-trade-off oder Rating Scale). Schließlich unterscheidet sich die Selbsteinschätzung der Gesundheit durch Patienten i. A. von der Fremdeinschätzung in einer Bevölkerungsstichprobe, was sich durch Anpassungsstrategien an die Gesundheitseinschränkungen begründen lässt.</p> <p>In den Studienunterlagen werden sowohl die Ergebnisse der EQ-5D-VAS als auch des EQ-5D-Index berichtet. Da der EQ-5D-Index lediglich als Nutzwert, nicht aber als Lebensqualitätsendpunkt zu interpretieren ist, wird auf eine Darstellung dieser Ergebnisse in der Nutzenbewertung verzichtet.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands</b> (gemessen anhand des <u>ECOG-PS</u> )
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung in der RAINBOW- und der REGARD-Studie:</u></p> <p>Die Zeit zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes anhand des ECOG-PS wurde prospektiv zu Baseline, während der Behandlung alle vier Wochen in der RAINBOW- bzw. alle 2 Wochen in der REGARD Studie (also zu jedem Zyklus), zum Ende der Therapie und nach der Follow-up-Visite nach 30 Tagen als explorativer Endpunkt erfasst. Es wird die Zeit von Randomisierung bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf einen ECOG-PS <math>\geq 2</math> und einen ECOG-PS <math>\geq 3</math> betrachtet.</p> <p>Der ECOG-PS wird durch den behandelnden Arzt auf einer Skala von 0 bis 5 gemessen, die wie folgt eingestuft wird (Oken et al. 1982):</p> <p>„0: normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung</p> <p>1: Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich, wie zum Beispiel leichte Hausarbeit oder Büroarbeit</p> <p>2: gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen</p> <p>3: nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden</p> <p>4: völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden</p> <p>5: Tod“</p> <p><u>Begründung des pU in der RAINBOW- und der REGARD-Studie für die Patientenrelevanz und Validität:</u></p> <p>Der Hersteller gibt an, dass der ECOG-PS den physischen Zustand von Krebspatienten und somit die Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen, beschreibt. Auf Basis dieses Wertes kann die Krankheitskontrolle bzw. -progression eingeschätzt werden und inwieweit die Erkrankung bzw. auch die Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinflusst. Dadurch kann die geeignete Behandlung festgelegt oder modifiziert sowie eine Prognose ermittelt werden.</p>

<b>Morbidität</b>	
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Es handelt sich beim ECOG-PS um ein etabliertes, generisches Messinstrument (Fremdbeurteilung) zur Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit von Krebspatienten in 6 Kategorien. Der ECOG-PS ist jedoch nicht für die Beurteilung von Therapieeffekten validiert. Als ergänzende Betrachtung der körperlichen Funktionsfähigkeit des Patienten (Performance Status) und dessen Veränderung im Verlauf der Studie wird der ECOG-PS jedoch im weiteren Verlauf der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p><u>Angaben zur MID:</u> Der Hersteller stellt dar, dass aufgrund des direkten Bezuges zu den Grundbedürfnissen eines selbstbestimmten Lebens jegliche Verschlechterung des ECOG-PS von unmittelbarer Patientenrelevanz sei. Eine Verschlechterung des ECOG-PS auf <math>\geq 2</math> (Patienten sind ab dieser Stufe nicht mehr arbeitsfähig) bedeutet einen ersten gravierenden Einschnitt in den Alltag des Patienten. Bei einem ECOG-PS <math>\geq 3</math> ist der Patient bereits großteils oder vollständig ans Bett gebunden, was für den Patienten eine weitere massive Einschränkung in seinem alltäglichen Leben bedeutet. Derzeit liegen keine Angaben zu einem validierten klinisch relevanten Schwellenwert vor. Zudem ist der ECOG-PS nicht für die Beurteilung von Therapieeffekten validiert.</p>

Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

<b>Lebensqualität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> (anhand des EORTC-QLQ-C30)
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung in der RAINBOW- und der REGARD-Studie:</u> Siehe Angaben zu dem Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-C30.</p> <p><u>Begründung des pU in der RAINBOW- und der REGARD-Studie für die Patientenrelevanz und Validität:</u> Die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität könne eine Prognose für das Gesamtüberleben eines Krebspatienten liefern (Montazeri 2009). 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 (Moehler 2011). Die Verträglichkeit einer Medikation sowie der Erhalt der Fähigkeit zur Selbstversorgung seien aus Patientensicht sehr wichtige Aspekte einer Therapie.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> siehe Angaben zu dem Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-C30. Zusätzlich zum Kerninstrument sind für den EORTC-QLQ-C30 weitere krankheitsspezifische Module verfügbar. Unter den validierten Modulen existiert auch ein bereits im Jahr 2001 entwickeltes Modul zu Magenkrebs (STO22). In den Studienunterlagen des Herstellers finden sich keine Aussagen dazu, warum dieses Modul nicht ergänzend genutzt wurde.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> siehe Angaben zu dem Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-C30.</p>

Lebensqualität	
	<p><b>Angabe zur MID:</b> Der pU beschreibt, dass er eine Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte als klinisch relevant ansieht. Hierfür gibt er die Studie von Osoba et al. (1998) an. Für die Einschätzung der Validität des vom pU genannten MID, siehe Angaben bei dem Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC-QLQ-C30.</p>

Tabelle 14: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<p><b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b></p>	<p><u>Operationalisierung in der RAINBOW- und der REGARD-Studie:</u> Alle unerwünschten Ereignisse (UE), die während der Behandlungsphase (ab dem ersten Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten sowie unerwünschte Ereignisse, die vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten, wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der System Organ Class (SOC) und den Preferred Terms (PT) dokumentiert und der Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.02 bewertet.</p> <p>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.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschtes Ereignis</li> <li>• schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</li> <li>• unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</li> <li>• 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 (RAINBOW-Studie))</li> </ul> <p>Des Weiteren hat der Hersteller post hoc die UE vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> in die Kategorien asymptomatisch und symptomatisch eingeteilt und analysiert. Dabei wurden alle Laborereignisse vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> als „asymptomatisch“ angenommen und alle anderen UE als „symptomatisch“. Als Laborereignisse wurden die folgenden Ereignisse beschrieben: 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,</p>

<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	
	<p>Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypomagnesämie, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hypoglykämie, Hypoalbuminämie, Hypophosphatämie.</p> <p>Nach Angaben des pU waren diese Laborereignisse 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 UE erfasst.</p> <p><u>Begründung des pU in der RAINBOW- und der REGARD-Studie für die Patientenrelevanz und Validität:</u></p> <p>Die Erhebung dieses Endpunktes ist konzeptionell auf ein möglichst vollständiges Erfassen des Sicherheitsprofils ausgelegt. Somit beschreiben die Daten des Endpunktes UE 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 (IQWiG 2013).</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts in der RAINBOW- und der REGARD-Studie:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Der pU analysierte diejenigen UE, die vom Zeitpunkt der ersten Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten sowie UE, die vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten. UE von besonderem Interesse wurden ebenfalls benannt.</p> <p>Den unterschiedlich langen Expositionszeiten in den Behandlungsgruppen wurde zum einen durch einen zusätzlichen Vergleich der Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines UE und zum anderen durch eine Sensitivitätsanalyse (Betrachtung der mean cumulative function) Rechnung getragen. Die letztgenannte Auswertung erlaubt es auch Ereignisse über die Zeit darzustellen, die pro Patient mehrmals auftreten können.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Bezüglich der post hoc durchgeführten zeitadjustierten Analyse (mittels Kaplan-Meier-Verfahren) verweist der pU im Modul 4 seiner Dossiers zur jeweiligen Studie auf das Vorliegen einer informativen Zensurierung und schließt eine mögliche Verzerrung nicht aus. Aufgrund fehlender Angaben in den Studienunterlagen wie z. B. die genaue Angabe der Zensurierungs- bzw. Ereignisdefinition, kann die angewandte Berechnungsmethode nicht vollständig nachvollzogen werden. Die ergänzenden Auswertungen des pU sollten daher mit Vorsicht betrachtet werden.</p>

## 2.5.4 Statistische Methoden

Der primäre Endpunkt der beiden Studien war das Gesamtüberleben. Die Analyse wurde basierend auf der ITT-Population mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die ITT-Analyse wertete dabei alle randomisierten Patienten in der jeweiligen Gruppe aus. Der Behandlungsunterschied wurde mit einem stratifizierten (nach Randomisierungsstrata der jeweiligen Studie) Log-Rank-Test untersucht. Zur Analyse des Hazard Ratio (HR) und zugehörigem Konfidenzintervall (KI) wurde eine stratifizierte Cox-Regression durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Schätzer inklusive 95%-KI wurden sowohl für das mediane Gesamtüberleben als auch für die 6- 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. Als Effektschätzer wurden sowohl das unadjustierte als auch das adjustierte HR aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell dargestellt.

Die Robustheit der Ergebnisse für das Gesamtüberleben wurde in beiden Studien anhand einer Reihe von präspezifizierten Sensitivitätsanalysen überprüft (unstratifizierte Analyse, stratifiziert nach CRF, stratifiziert nach potentiellen prognostischen Faktoren und eine stratifizierte wie auch unstratifizierte Per-Protokoll-Analyse (PP-Analyse)). Alle Sensitivitätsanalysen beider Studien bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse. Auf eine detaillierte Extraktion wurde daher in der Nutzenbewertung verzichtet.

Zusätzlich hat der Hersteller in der REGARD-Studie eine Post-hoc-Auswertung nach 268 Todesfällen und eine weitere stratifizierte Analyse nach potentiellen prognostischen Faktoren durchgeführt. Der Unterschied der zweiten nach Prognosefaktoren stratifizierten Analyse bestand darin, dass in dieser nur Placebo-Patienten betrachtet wurden, während in der prädefinierten Analyse alle Patienten (Ramucirumab und Placebo) Berücksichtigung fanden. Der statistisch signifikante Überlebensvorteil von Ramucirumab aus der Primäranalyse bestätigte ebenfalls in allen Sensitivitätsanalysen.

Die Lebensqualität wurde in beiden Studien mit dem EORTC-QLQ-C30 und in der RAINBOW-Studie ergänzend mit dem EQ-5D untersucht. Für den EORTC-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 um  $\geq 10$  Punkte zwischen den Behandlungsarmen mit einem Log-Rank-Test untersucht. Mit Hilfe des exakten Fisher-Tests wurden die Anteile der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte und der Patienten mit stabiler Lebensqualität (keine Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) verglichen. HR und 95%-KI wurden mit einem Cox-Modell mit den Faktoren Behandlung und Ausgangswert analysiert. Für den EQ-5D-VAS wurde die Änderung über die Zeit berichtet.

Die Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-PS um  $\geq 2$  Punkte wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode analysiert und die Überlebenskurven mit einem unstratifizierten Log-Rank-Test verglichen.

Sicherheitsanalysen wurden auf Grundlage der Sicherheitspopulation (Safety-Population) durchgeführt. Die Sicherheitspopulation umfasste dabei alle Patienten, die mit mindestens einer Dosis Ramucirumab, Placebo oder Paclitaxel behandelt wurden. Diese wurden in der

Gruppe der ersten Medikation, die der Patient erhalten hatte, analysiert, unabhängig davon, ob der Patient in eine andere Gruppe randomisiert worden war.

### **Umgang mit fehlenden Werten in den beiden Studien:**

Alle (deskriptiven) Analysen basieren auf beobachteten Daten. Sofern nicht anders angegeben (s. Abschnitte zu den jeweiligen Endpunkten), wurden fehlende Werte nicht ersetzt. Im SAP finden sich jedoch für folgende Situationen geplante Ersetzungs- bzw. Anpassungsmethoden beider Studien:

„*Baseline Measurements:*

- *Efficacy: The last measurement on or prior to the date of randomization will serve as the baseline measurement. In the event such a value is missing, the first assessment completed prior to the first study drug administration will be used as the baseline assessment so long as this assessment was taken within 7 days of randomization.*
- *Safety: The last measurement prior to the first study drug administration will be used as the baseline assessment.*
- *Patient pre-treatment characteristics/ other baseline characteristics: The last measurement on or prior to the date of randomization will serve as the baseline measurement. In the event such a value is missing, the first assessment completed on or prior to the date of first study drug administration will be used as the baseline assessment.”*

### **Änderungen der Studienplanung im Studienverlauf**

#### RAINBOW-Studie

Insgesamt wurden drei Protokollanpassungen in der RAINBOW-Studie vorgenommen. Keine dieser Änderungen betrafen das Studiendesign. Die relevantesten Änderungen waren:

**Amendment 2 (6. Dezember 2010):** Zusätzliche Klärungen der Einschlusskriterien, wie das Alter der Patienten, die Diagnosestellung, die Definition der Krankheitsprogression und der Reproduktionsstatus der Patienten. Zusätzlich wurde die Häufigkeit der radiologischen Untersuchungen und die Beurteilungen der Sicherheitsdaten durch das unabhängige DMC geklärt.

**Amendment 3.0 (8. Oktober 2012):** Ergänzende Klärung der Anwendung von Gerinnungshemmern in den Ein- und Ausschlusskriterien, Klärungen bezüglich der Infusionszeitpunkte für die Studienmedikation; der Ramucirumab-Dosierung basierend auf dem Körpergewicht des Patienten und zusätzliche Information zur Definition von ‘study completion’ und ‘extension period’.

### REGARD-Studie

Das Studienprotokoll in der REGARD-Studie wurde insgesamt 8 Mal angepasst. Es fanden keine relevanten Änderungen in den Amendements 1-3 statt. Diese wurden vor Einschluss der Patienten durchgeführt. Die wichtigsten Anpassungen in den Amendements 4-8 waren:

**Amendement 4 (1. Juli 2009):** Insbesondere die Aufnahme von Blutungen in die Liste der UE von Interesse.

**Amendement 6 (20. April 2010):** Änderung der Fallzahl (s. Tabelle 5). Eine Reduzierung der Follow-up-Zeit nach Studienabbruch von 18 Monaten auf ein Jahr und die Ergänzung eines Abschnitts zur gastrointestinalen Perforation.

**Amendement 7 (23. November 2010):** Zweite Fallzahlanpassung (s. Tabelle 5). Änderung der Follow-up-Zeit des Überlebens von alle drei Monate auf alle zwei Monate.

## **2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.6.1 Allgemeine Angaben**

#### RAINBOW-Studie

Insgesamt erhielten 656 (98,6 %) Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Ein Patient im Placebo-Arm erhielt irrtümlich eine Behandlung mit Ramucirumab und brach die Behandlung nach einer Infusion ab. Dieser Patient ist in der ITT-Population als “as randomized” unter der Placebo-Gruppe berücksichtigt, jedoch bei der Sicherheitspopulation als “as treated” im Ramucirumab-Arm ausgewertet worden.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 12. Juli 2013, erhielten noch 20 (13 Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm vs. 7 Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm) eine Studienmedikation. Die Mehrheit der Patienten brach die Behandlung aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung ab (71,5 % unter Ramucirumab+Paclitaxel vs. 76,1 % unter Placebo+Paclitaxel). Der Anteil an Patienten, welche die Behandlung aufgrund von UE beendeten, war zwischen den Armen vergleichbar (ca. 11 %). Weitere Gründe für einen Studienabbruch und der entsprechende Anteil an Patienten sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: (Gründe für) Abbrüche in der RAINBOW-Studie

	<b>Ramucirumab+ Paclitaxel (N=330) n (%)</b>	<b>Placebo+ Paclitaxel (N=335) n (%)</b>
Behandelt <sup>1)</sup>	326 (98,8)	330 (98,5)
Nie eine Behandlung erhalten	4 (1,2)	5 (1,5)
Erhalte Behandlung (zum Tag des Datenschnitts) <sup>2)</sup>	13 (3,9)	7 (2,1)
Abbruch der Behandlung (am Tag des Datenschnitts) <sup>2)</sup>	313 (94,8)	323 (96,4)
<b>Grund für den Abbruch der Behandlung</b>		
Krankheitsprogression	236 (71,5)	255 (76,1)
Tod	12 (3,6)	13 (3,9)
Rücknahme der Einverständniserklärung	23 (7)	13 (3,9)
Mit Follow-up	19 (5,8)	5 (1,5)
Ohne Follow-up	4 (1,2)	8 (2,4)
UE	39 (11,8)	38 (11,3)
Lost-to-follow-up	0	1 (0,3)
Andere	3 (0,9)	3 (0,9)

<sup>1)</sup> Ein Patient, welcher zum Placebo-Arm randomisiert wurde, erhielt irrtümlich Ramucirumab und brach die Behandlung nach einer Infusion ab. Dieser Patient ist in die ITT-Population als "as randomized" unter der Placebo-Gruppe gezählt, jedoch bei der Sicherheitspopulation "as treated" im Ramucirumab-Arm ausgewertet worden.

<sup>2)</sup> 12. Juli 2013.

Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis; ITT: intent-to-treat; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie

Die Patienten in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe wiesen mit einem Median von 19 Wochen (5 Zyklen) eine längere Behandlungsdauer auf, verglichen mit der Placebo+Paclitaxel-Gruppe (Median 12 Wochen; ca. 3 Zyklen) (s. Tabelle 16).

Die mediane Gesamtdosis von Ramucirumab in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe lag höher als die äquivalente Gabe von Placebo in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe (70,0 mg/kg vs. 49 mg/kg). Auch die mediane Dosis von Paclitaxel in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe lag höher im Vergleich zum Kontroll-Arm (813,0 mg/m<sup>2</sup> vs. 714,0 mg/m<sup>2</sup>).

Unabhängig von der Studienmedikation trat bei einem höheren Anteil an Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm eine Dosisverzögerung (48,9 vs. 28,0 %), Reduktion (25,4 vs. 7,9 %) oder ein Dosisausfall (50,2 vs. 32,8 %) auf. Insgesamt zeigten sich mehr Dosisreduktionen und Ausfälle hinsichtlich Paclitaxel verglichen mit Ramucirumab oder Placebo. Gründe für eine Dosisanpassung waren u. a. UE und persönliche oder administrative Gründe (z. B. Urlaub). Bei einer notwendigen Dosisanpassung aufgrund von UE, ungeachtet des Studienarms, fanden die meisten Dosisreduktionen, Dosisausfälle und Anpassungen der Infusionsrate unter Paclitaxel im Vergleich zu Ramucirumab statt. Die meisten UE waren dabei Neutropenien.

Tabelle 16: Behandlungsdauer in der RAINBOW-Studie (Safety-Population)

	Ramuricumab+Paclitaxel (N=237)		Placebo+Paclitaxel (N=329)	
<b>Jegliche Studienmedikation</b>				
<b>Dauer der Behandlung (Wochen)</b>				
Median	18,91		12,1	
Durchschnitt (SD)	23,5 (18,6)		17,1 (14,7)	
Range	2-102		2-103	
<b>Gesamtanzahl erhaltener Zyklen (28 Tage)<sup>1)</sup></b>				
Median	5,0		3,0	
Durchschnitt (SD)	5,7 (4,3)		4,3 (3,5)	
Range	1-22		1-24	
	Ramuricumab	Paclitaxel <sup>2)</sup>	Placebo <sup>3)</sup>	Paclitaxel <sup>2)</sup>
<b>Dauer der Behandlung (Wochen)</b>				
Median	18,0	17,7	12,0	12,0
Durchschnitt (SD)	23,0 (18,5)	21,7 (16,8)	16,4 (13,8)	16,5 (14,4)
Range	2-102	2-94	2-101	2-103
<b>Gesamtanzahl erhaltener Zyklen (28 Tage)</b>				
Median	4,0	4,0	3,0	3,0
Durchschnitt (SD)	5,7 (4,3)	5,4 (3,9)	4,2 (3,3)	4,2 (3,4)
Range	1-22	1-20	1-24	1-24
	Ramuricumab+Paclitaxel		Placebo+Paclitaxel	
<b>Dosisanpassungen (jegliche Studienmedikation)</b>				
Verzögerungen	160 (48,9)		92 (28,0)	
Reduzierungen	83 (25,4)		26 (7,9)	
Ausfälle <sup>4)</sup>	164 (50,2)		108 (32,8)	
Anpassungen Infusionsrate	25 (7,6)		30 (9,1)	
Abbrechung von Infusionen	24 (7,3)		19 (5,8)	
<b>Dosisanpassungen Ramuricumab/Placebo</b>				
Verzögerungen	131 (40,1)		65 (19,8)	
Reduzierungen	16 (4,9)		3 (0,9)	
Ausfälle <sup>4)</sup>	36 (11,0)		12 (3,6)	
Anpassungen Infusionsrate	7 (2,1)		8 (2,4)	
Abbrechung von Infusionen	11 (3,4)		8 (2,4)	
<b>Dosisanpassungen Paclitaxel</b>				
Verzögerungen	127 (38,8)		74 (22,5)	
Reduzierungen	78 (23,9)		24 (7,3)	
Ausfälle <sup>4)</sup>	161 (49,2)		106 (32,2)	
Anpassungen Infusionsrate	24 (7,3)		24 (7,3)	
Abbrechung von Infusionen	15 (4,6)		13 (4,0)	

<sup>1)</sup> Anzahl an erhaltenen Zyklen. "[...] patients counted only once using the maximum number of cycles received".

<sup>2)</sup> Basierend auf der letztverfügbaren Körperoberflächenmessung vor jeder Infusion.

<sup>3)</sup> Basierend auf der letztverfügbaren Gewichtsmessung vor jeder Infusion.

<sup>4)</sup> "At a given full cycle (that is, discontinuation of the study drug did not occur during that cycle), a patient had a dose omission if he/she received fewer than 2 ramuricumab infusions or 3 paclitaxel infusions within that cycle. The discontinuation cycle (that is, the cycle during which the study drug was discontinued) was not used to count dose omission."

Abkürzungen: N: Anzahl an behandelten Patienten; SD: Standardabweichung

## REGARD-Studie

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 25. Juli 2012, erhielten noch 14 Patienten (5,9 %) im Ramucirumab-Arm und ein Patient (0,9 %) im Placebo-Arm eine Behandlung. Der primäre Grund für einen Behandlungsabbruch war das Fortschreiten der Erkrankung (52,9 % unter Ramucirumab vs. 6,4 % unter Placebo). Weitere Gründe für einen Behandlungsabbruch finden sich in Tabelle 17. Insgesamt erhielten 351 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation (236 im Ramucirumab-Arm vs. 115 im Placebo-Arm). Vier Patienten wurden zwar randomisiert, erhielten jedoch keine Behandlung (2 per Arm).

*Tabelle 17: (Gründe für) Abbrüche in der REGARD-Studie*

	<b>Ramucirumab (N=238) n (%)</b>	<b>Placebo (N=117) n (%)</b>
Behandelt	236 (99,2)	115 (98,3)
Nie eine Behandlung erhalten	2 (0,8)	2 (1,7)
Behandlung erhalten (zum Tag des Datenschnitts) <sup>1)</sup>	14 (5,9)	1 (0,9)
Abbruch der Behandlung (zum Tag des Datenschnitts) <sup>1)</sup>	222 (93,3)	114 (97,4)
<b>Grund für den Abbruch der Behandlung</b>		
Krankheitsprogression	126 (52,9)	73 (62,4)
Verschlechterung der Symptomatik	41 (17,2)	16 (13,7)
Tod	20 (8,4)	13 (11,1)
Rücknahme der Einverständniserklärung <sup>2)</sup>	7 (2,9)	3 (2,6)
UE	25 (10,5)	7 (6,0)
Andere	3 (1,3)	2 (1,7)

<sup>1)</sup> 25. Juli 2012.

<sup>2)</sup> Beinhaltet Patienten, die die Studienbehandlung abbrechen und sowohl weiterhin gefolgt wurden (follow-up) bzw. nicht weiterhin gefolgt wurden.

Abkürzungen: N: Anzahl an randomisierten Patienten; n: Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie

Insgesamt wiesen Patienten unter Ramucirumab+BSC mit einem Median von 8 Wochen bzw. 4 Zyklen eine längere Behandlungsdauer auf, verglichen mit Placebo+BSC (Median 6 Wochen; 3 Zyklen) (s. Tabelle 18).

Mehr Patienten unter Ramucirumab hatten – bei einer jedoch insgesamt geringen Inzidenz – eine Dosisverzögerung von  $\geq 7$  Tagen (5,1 vs. 1,7 %), einen Dosisausfall (20,3 vs. 10,4 %), benötigten eine Anpassung der Infusionsrate (6,4 vs. 1,7 %) oder Unterbrechung der Infusion (1,3 vs. 0 %). Etwa die Hälfte aller Dosisverzögerungen war begründet durch persönliche und administrative Gründe sowie technische Probleme am Ort der Behandlung.

Tabelle 18: Behandlungsdauer in der REGARD-Studie (Safety-Population)

	<b>Ramuricumab+BSC (N=236)</b>	<b>Placebo+BSC (N=115)</b>
<b>Jegliche Studienmedikation</b>		
<b>Dauer der Behandlung (Wochen)</b>		
Median	8,0	6,0
Durchschnitt (SD)	12,7 (11,7)	7,9 (7,7)
Range	2-72	2-60
<b>Gesamtanzahl erhaltener Zyklen (28 Tage)</b>		
Median	4,0	3,0
Durchschnitt (SD)	6,1 (5,6)	3,9 (3,8)
Range	1-34	1-30
<b>Patienten mit mind. 2 Dosierungen, n (%)</b>	217 (91,9)	101 (87,8)
<b>Dosisverzögerung<sup>1)</sup>, n (%)</b>		
Verzögerung 4-6 Tage	9 (3,8)	5 (4,3)
Verzögerung ≥ 7 Tage	12 (5,1)	2 (1,7)
<b>Dosisanpassungen, n (%)</b>		
<u>Dosisreduzierung</u>		
- 1 Reduzierung	3 (1,3)	1 (0,9)
- 2 Reduzierungen	0	0
<b>Dosisausfälle<sup>2)</sup></b>	48 (20,3)	12 (10,4)
<b>Anpassung Infusionsrate</b>	15 (6,4)	2 (1,7)
<b>Unterbrechung der Infusion</b>	3 (1,3)	0

<sup>1)</sup> Max. Auftreten

<sup>2)</sup> Dosis nicht appliziert innerhalb eines Zyklus

Abkürzungen: N: Anzahl an behandelten Patienten; SD: Standardabweichung

## 2.6.2 Ergebnisse zur Mortalität

### RAINBOW-Studie

Das mediane Überleben war unter der Ramucirumab+Paclitaxel-Behandlung mit 9,6 Monaten um 2,2 Monate statistisch signifikant länger, verglichen mit der Placebo+Paclitaxel-Behandlung ( $p=0,0169$ ). Das Sterberisiko lag für die Patienten in der Ramucirumab-Gruppe um etwa 19 % niedriger als in der Placebo-Gruppe (HR: 0,807 [0,678-0,962]). In Abbildung 1 ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der RAINBOW-Studie dargestellt.

Die 6-Monats-Überlebensrate lag in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe ca. 15% höher als in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe, nach zwölf Monaten noch um etwa 10% (s. Tabelle 19).

Tabelle 19: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der RAINBOW-Studie

RAINBOW-Studie	Ramucirumab+ Paclitaxel (N=330)		Placebo+ Paclitaxel (N=335)		Behandlungseffekt (Ramucirumab+ Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel) HR (95%-KI) p-Wert
	n/N	Median (Monate) (95%-KI)	n/N	Median (Monate) (95%-KI)	
Todesfälle, n (%)	256 (77,6)		260 (77,6)		
Zensierungen, n (%)	74 (22,4)		75 (22,4)		
<b>Primäre Analyse (stratifiziert)<sup>1)</sup></b>	256/330	9,6 (8,5;10,8)	260/335	7,4 (6,3;8,4)	0,807 (0,678;0,962) 0,0169
<b>Überlebensrate</b>					
	N	% (95%-KI) <sup>2)</sup>	N	% (95%-KI) <sup>2)</sup>	Differenz (95%-KI)
<b>6-Monats- Überlebensrate</b>	330	71,5 (66,3;76,1)	335	56,9 (51,3;62,1)	14,7 (7,4;22,0)
<b>12-Monats- Überlebensrate</b>	330	40,1 (34,7;45,5)	335	30,2 (25,1;35,3)	10,0 (2,5;17,4)

<sup>1)</sup> Stratifiziert nach geographischer Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie, messbare Erkrankung.

<sup>2)</sup> Mit Normalverteilungsapproximation berechnet

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

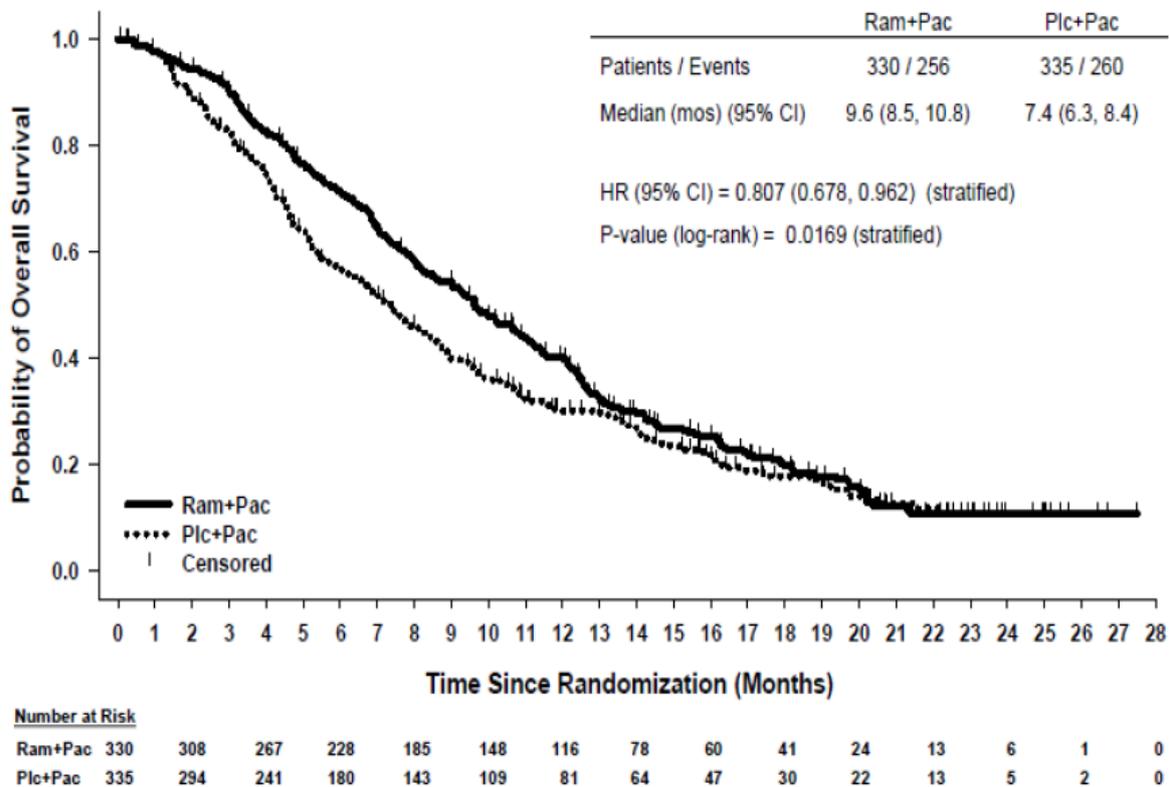


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der RAINBOW-Studie (ITT-Population)

### REGARD-Studie

Das mediane Überleben war unter Ramucirumab+BSC-Behandlung mit 5,2 Monaten um 1,4 Monate statistisch signifikant länger als unter Placebo+BSC ( $p=0,0473$ ). Das Mortalitätsrisiko lag für die Patienten in der Ramucirumab+BSC-Gruppe um ca. 22 % niedriger als in der Placebo+BSC-Gruppe (HR: 0,776) (s. Tabelle 20). Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der REGARD-Studie ist in Abbildung 2 dargestellt.

Die 3-Monats-Überlebensrate lag in der Ramucirumab+BSC-Gruppe ca. 9 % höher als in der Placebo+BSC-Gruppe. Nach sechs Monaten lag die Überlebensrate 10 % höher unter Ramucirumab+Paclitaxel; der Unterschied verringerte sich nach 12 Monaten auf ca. 6 % (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der REGARD-Studie

REGARD-Studie	Ramucirumab+BSC (N=238)		Placebo+BSC (N=117)		Behandlungseffekt (Ramuricumab+ Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel) HR (95%KI) p-Wert
Todesfälle, n (%)	179 (75,2)		99 (84,6)		
Zensierungen, n (%)	59 (24,8)		18 (15,4)		
	n/N	Median (Monate) (95%-KI)	n/N	Median (Monate) (95%-KI)	
<b>Primäre Analyse (stratifiziert)<sup>1)</sup></b>	179/238	5,2 (4,4;5,7)	99/117	3,8 (2,8;4,7)	0,776 (0,603;0,998) 0,0473
Überlebensrate					
	N	% (95%KI) <sup>2)</sup>	N	% (95%-KI) <sup>2)</sup>	Differenz (95%-KI)
<b>3-Monats- Überlebensrate</b>	238	66,7 (60,2;72,3)	117	58,0 (48,4;66,5)	8,6 (-2,3;19,5)
<b>6-Monats- Überlebensrate</b>	238	41,8 (35,4;48,1)	117	31,6 (23,2;40,2)	10,3 (-0,4;20,9)
<b>12-Monats- Überlebensrate</b>	238	17,6 (11,8;24,3)	117	11,8 (6,0;19,7)	5,8 (-3,5;15,1)

<sup>1)</sup> stratifiziert nach Gewichtsverlust, Lokalisation des Primärtumors, geographische Region

<sup>2)</sup> mit Normalverteilungsapproximation berechnet

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

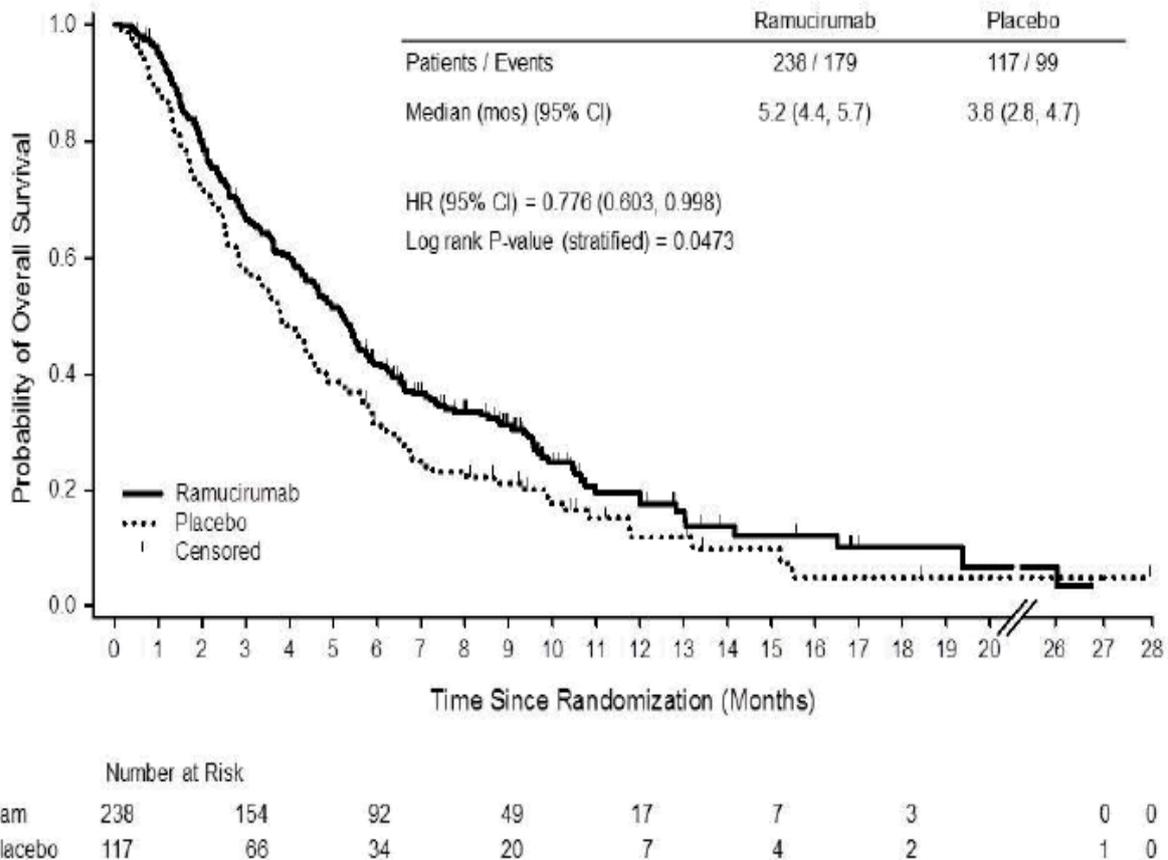


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der REGARD-Studie (ITT-Population)

### 2.6.3 Ergebnisse zur Morbidität

#### Symptomatik (anhand QLQ-C30, Symptomskalen)

##### RAINBOW-Studie

Die Fragebögen in der RAINBOW-Studie waren von den Patienten zu Studienbeginn und zu allen Zyklen (inkl. Behandlungsende) auszufüllen. Fehlende Werte wurden basierend auf dem Mittelwert der ausgefüllten Items imputiert, sofern mehr als 50 % der Items ausgefüllt waren. Die erwartete Rücklaufquote lag in den ersten sieben Zyklen in beiden Armen bei über 70 %, die absolute Rücklaufquote (d. h. tatsächlich ausgefüllte Fragebögen) war jedoch deutlich geringer (s. Tabelle 21). Aufgrund der bereits ab dem 4. Zyklus sehr geringen Datenlage (< 40 %), wird eine Darstellung der Ergebnisse ab diesen Zeitpunkt als nicht mehr verlässlich und sinnvoll erachtet. Es werden somit bei den Responderanalysen lediglich die Ergebnisse zum 2. Zyklus dargestellt. Da die Analysen zur Zeit bis zu einer Verschlechterung in den Symptomskalen seit Studienbeginn nicht pro Zyklus dargestellt sind, werden die Gesamter-

gebnisse zwar dargestellt, sollten jedoch vor dem Hintergrund der geringen Rücklaufquoten in den späteren Zyklen kritisch betrachtet werden.

*Tabelle 21: QLQ-C30 Compliance in der RAINBOW-Studie*

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

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

*Zeit bis zur Verschlechterung seit Studienbeginn in den Symptomskalen des EORCT QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte:*

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen (HR: 0,746 [0,574-0,969]). Dem Gegenüber zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhö ein statistisch signifikanter Nachteil (HR: 1,333 [1,007-1,764]). Bei den restlichen Symptomen des QLQ-C30 lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (s. Tabelle 22).

*Tabelle 22: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (QLQ-C30 Symptomskalen) in der RAINBOW-Studie (ITT-Population)*

	Ramucirumab+ Paclitaxel		Placebo+ Paclitaxel		Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel) HR <sup>1)</sup> (95%-KI) p-Wert
	n/N	Median (Monate) (95%-KI)	n/N	Median (Monate) (95%-KI)	
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;n.e.)	1,333 (1,007;1,764) 0,0420

<sup>1)</sup> Stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate), messbare Erkrankung (ja vs. nein) und geographische Region (Europa, Israel, USA und Australien vs. Argentinien, Brasilien, Chile und Mexiko vs. Hongkong, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan))

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

#### *Responderanalysen der Symptomatik:*

Bezüglich der durchgeführten Responderanalysen der Symptomatik zum Zyklus 2 (verbessert: Erhöhung um ≥ 10 Punkte oder stabil: Erhöhung/Verringerung um < 10 Punkte vs. verschlechtert: Verringerung um ≥ 10 Punkte oder keine Daten) zeigte sich kein Behandlungsunterschied (s. Tabelle 23).

**Tabelle 23: Ergebnisse für Responderanalysen der Symptomatik aus der RAINBOW-Studie (ITT-Population; Zyklus 2)**

Symptome	Ramucirumab+Paclitaxel (N=330)				Placebo+Paclitaxel (N=335)				Behandlungseffekt (Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel) p-Wert <sup>1)</sup>
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	+	=	-	fehlende Werte	+	=	-	fehlende Werte	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Fatigue	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
Übelkeit/ Erbrechen	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
Schmerzen	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
Dyspnoe	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
Schlaflosigkeit	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
Appetitverlust	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
Verstopfung	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
Diarrhö	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

<sup>1)</sup> 2-seitiger exakter Fisher-Test „nicht verschlechtert“ (verbessert / stabil) vs. „verschlechtert / fehlende Daten“ im Vergleich der Behandlungsgruppen

Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; +: verbessert; =: stabil; -: verschlechtert

## REGARD-Studie

Die Fragebogen in der REGARD-Studie waren von den Patienten zu Studienbeginn und jeweils vor der Infusion und an Zyklus 4, 7 und 10 auszufüllen. Bei der ersten Erhebung der Symptomatik zum Zyklus 4 lag die absolute Rücklaufquote der Fragebogen bereits bei weniger als 50% (s. Tabelle 24). Eine weitere Darstellung der Ergebnisse wird aufgrund dieser sehr geringen absoluten Rücklaufquote als nicht mehr verlässlich und sinnvoll erachtet.

**Tabelle 24: QLQ-C30 Compliance in der REGARD-Studie**

Zeitpunkt	Ramucirumab+BSC (N=238)				Placebo+BSC (N=117)			
	erwartet (n)	erhalten (n)	Compliance (erwartet) (%)	Compliance (ITT) (%)	erwartet (n)	erhalten (n)	Compliance (erwartet) (%)	Compliance (ITT) (%)
Baseline	238	230	96,6	96,6	117	110	94,0	94,0
Zyklus 4	130	114	87,7	47,9	36	29	80,6	24,8
Zyklus 7	72	66	91,7	27,7	12	11	91,7	9,4
Zyklus 10	42	38	90,5	16,0	5	5	100	4,3

### EQ-5D (RAINBOW-Studie)

Die Anzahl an ausgefüllten Fragebogen reduzierte sich im Studienverlauf zunehmend. Dies war vor allem im Placebo+Paclitaxel-Arm zu beobachten. Bereits zum Zyklus 4 lag die absolute Rücklaufquote bei lediglich 53 % im Ramucirumab-Arm bzw. ca. 37 % im Placebo-Arm. Analog zur Darstellung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wird daher auf eine Darstellung der Ergebnisse ab diesem Zyklus verzichtet und es werden nur die Ergebnisse des 2. Zyklus dargestellt (s. Tabelle 25).

Tabelle 25: EQ-5D Compliance (ITT-Population)

Zeitpunkt	Ramucirumab+Paclitaxel (N=330)				Placebo+Paclitaxel (N=335)			
	erwartet	ausgefüllt	ausgefüllt/ erwartet	ausgefüllt/ ITT	erwartet	ausgefüllt	ausgefüllt/ erwartet	ausgefüllt/ ITT
	(n)	(n)	(%)	(%)	(n)	(n)	(%)	(%)
<b>Baseline</b>	330	322	97,9	97,9	335	328	97,9	97,9
<b>Zyklus 2 Tag 15</b>	280	243	86,4	73,3	248	221	89,1	66
<b>Zyklus 4 Tag 1</b>	200	175	87,5	53	145	124	85,5	37

Abkürzungen: N: Anzahl randomisierter Patienten; ITT: Intention-to-treat Population, n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

Basierend auf den deskriptiven Auswertungen, zeigte sich weder im Ramucirumab+Paclitaxel- noch im Placebo+Paclitaxel-Arm eine relevante Änderung im EQ-5D-VAS (s. Tabelle 26).

Tabelle 26: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-VAS) aus der RAINBOW-Studie (ITT-Population; deskriptive Auswertung)

Zeitpunkt	Ramucirumab+Paclitaxel (N=330)				Placebo+Paclitaxel (N=335)			
	N	MW (SD)	N	Änderung zum Ausgangswert MW (SD)	N	MW (SD)	N	Änderung zum Ausgangswert MW (SD)
<b>Baseline</b>	318	65,2 (20,85)	nicht zutreffend		324	63,2 (20,11)	nicht zutreffend	
<b>Zyklus 2</b>	246	65,9 (18,96)	244	-0,5 (20,03)	222	68,2 (18,22)	220	1,7 (17,52)

Abkürzungen: N= Anzahl Patienten in der Auswertung; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

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

Der ECOG-PS wurde zu Studienbeginn und alle 2 (REGARD-Studie) bzw. 4 (RAINBOW-Studie) Wochen während der Behandlung, zum Ende der Therapie und nach der Follow-up-Visite nach 30 Tagen erfasst. Betrachtet wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf einen ECOG-PS  $\geq 2$ .

### RAINBOW-Studie

Insgesamt wurden zwei Drittel der Patienten in dieser Analyse zensiert. Es zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter Vorteil unter einer Behandlung mit Ramucirumab+Paclitaxel (s. Tabelle 27).

*Tabelle 27: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS aus der RAINBOW-Studie (ITT-Population)*

	Ramucirumab+Paclitaxel (N=330)			Placebo+Paclitaxel (N=335)			Behandlungseffekt <sup>2)</sup> (Ramucirumab+ Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel) HR (95%-KI) p-Wert
	n	Ereig- nisse	Median (Monate) (95%-KI) <sup>1)</sup>	n	Ereig- nisse	Median (Monate) (95%-KI) <sup>1)</sup>	
ECOG-PS ≥ 2	218	112	10,0 (8,3;15,0)	226	109	8,6 (6,3;14,3)	0,798 (0,612;1,040) 0,0941

<sup>1)</sup> Basierend auf der Kaplan-Meier Methode. Patienten ohne eine Postbaseline Messung wurden zum Tag der Randomisierung zensiert.

<sup>2)</sup> unstratifiziert

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl zensierter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten;

### REGARD-Studie

Es lassen sich in den Studienunterlagen keine Angaben zur Anzahl an Zensierungen in dieser Analyse finden. Insgesamt zeigte sich unter der Therapie mit Ramucirumab+BSC ein statistisch signifikant späteres Eintreten einer Verschlechterung, verglichen mit der Placebo+BSC-Gruppe (s. Tabelle 28).

*Tabelle 28: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS aus der REGARD-Studie (ITT-Population)*

	Ramucirumab+BSC (N=238)		Placebo+BSC (N=117)		Behandlungseffekt <sup>2)</sup> (Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC) HR (95%-KI) p-Wert
	n/N	Median (Monate) (95%-KI) <sup>1)</sup>	n/N	Median (Monate) (95%-KI) <sup>1)</sup>	
ECOG-PS ≥ 2	94/238	5,1 (3,5;8,7)	51/117	2,4 (1,9;3,7)	0,586 (0,414;0,829) 0,0024

<sup>1)</sup> Basierend auf der Kaplan-Meier Methode. Patienten ohne eine Postbaseline Messung wurden zum Tag der Randomisierung zensiert.

<sup>2)</sup> unstratifiziert

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (= Verschlechterung des ECOG-PS); N: Anzahl Patienten in der Auswertung;

## 2.6.4 Ergebnisse zur Lebensqualität

Zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen (Version 3.0) herangezogen.

### RAINBOW-Studie

Wie schon bei der Endpunktdarstellung zur Symptomatik angemerkt, wird aufgrund der bereits ab dem 4. Zyklus sehr geringen absoluten Rücklaufquote eine Darstellung der Ergebnisse der Responderanalysen lediglich für den 2. Zyklus als sinnvoll erachtet (s. Tabelle 21). Auch hier ist darauf hinzuweisen, dass die Analysen zur Zeit bis zu einer Verschlechterung seit Studienbeginn nicht pro Zyklus berichtet wurden. Daher werden die Gesamtergebnisse zwar dargestellt, sollten jedoch kritisch betrachtet werden.

Tabelle 29 zeigt, dass die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe in allen Skalen des EORTC-QLQ-C30 vergleichbar oder länger als in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe war. Ein statistisch signifikanter Vorteil unter Ramucirumab+Paclitaxel konnte lediglich in der Skala zur emotionalen Funktion gezeigt werden ( $p=0,0012$ ).

*Tabelle 29: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) aus der RAINBOW-Studie (ITT-Population)*

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

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

Die Ergebnisse der Responderanalysen zum 2. Zyklus (verbessert: Erhöhung um  $\geq 10$  Punkte oder stabil: Erhöhung/Verringerung um  $< 10$  Punkte vs. verschlechtert: Verringerung um  $\geq 10$  Punkte oder keine Daten), zeigten für die Skalen der körperlichen, emotionalen, kogni-

tiven und Rollenfunktion, einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zum Vorteil einer Ramucirumab-Therapie (s. Tabelle 30).

*Tabelle 30: Ergebnisse für Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30) aus RAINBOW-Studie (ITT-Population; Zyklus 2)*

Zeit-punkt	Ramucirumab+Paclitaxel (N=330)				Placebo+Paclitaxel (N=335)				Behandlungs- effekt (Ramucirumab +Paclitaxel vs. Placebo+ Paclitaxel) p-Wert <sup>1)</sup>
	nicht verschlechtert		verschlechtert		nicht verschlechtert		verschlechtert		
	+	=	-	fehlende Werte	+	=	-	fehlende Werte	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Globaler Gesund- heitsstatus</b>	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
<b>Körperliche Funktion</b>	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
<b>Rollen- funktion</b>	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
<b>Emotionale Funktion</b>	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
<b>Kognitive Funktion</b>	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
<b>Soziale Funktion</b>	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

<sup>1)</sup> 2-seitiger exakter Fisher-Test „nicht verschlechtert“ (verbessert / stabil) vs. „verschlechtert / fehlende Daten“ im Vergleich der Behandlungsgruppen.

Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; +: verbessert; =: stabil;  
-: verschlechtert

## REGARD-Studie

Aufgrund der zum ersten Erhebungszeitpunkt (Zyklus 4) bereits sehr geringen absoluten Rücklaufquote (< 50 %) der Fragebögen wird – analog zur Darstellung der Symptomatik (anhand des EORTC QLQ C-30) – auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

## 2.6.5 Ergebnisse zu den UE

### RAINBOW-Studie

#### *Todesfälle:*

Insgesamt traten vergleichbar viele Todesfälle in den beiden Behandlungsarmen auf (ca. 78 %). Die meisten Patienten starben aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung.

Es wurden 89 Todesfälle während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation beobachtet. Darunter starben 25 Patienten aufgrund von UE (11 unter Ramucirumab+Paclitaxel vs. 14 unter Placebo+Paclitaxel). Die verbleibenden Patienten starben aufgrund einer Krankheitsprogression (s. Tabelle 31).

Tabelle 31: Todesfälle in der RAINBOW-Studie (Safety-Population)

	Ramuricumab+Paclitaxel (N=237) n (%)	Placebo+Paclitaxel (N=329) n (%)
<b>Alle Todesfälle<sup>1)</sup></b>	<b>255 (78)</b>	<b>256 (77,8)</b>
Krankheitsprogression	236 (72,2)	233 (70,8)
UE	13 (4,0)	15 (4,6)
Andere <sup>2)</sup>	6 (1,8)	8 (2,4)
<b>Todesfälle während der Behandlung oder innerhalb 30 Tage nach letzter Studienmedikation<sup>1)</sup></b>	<b>37 (11,3)</b>	<b>52 (15,8)</b>
Krankheitsprogression	26 (8,0)	38 (11,6)
UE	11 (3,4)	14 (4,3)

<sup>1)</sup> Primäre Ursache durch Investigator klassifiziert.

<sup>2)</sup> A review of the available data did not reveal any specific pattern of causes of death reported as "Other".

Abkürzungen: N: Anzahl der behandelten Patienten; n: Anzahl der Patienten in Kategorie

*UE, SUE, UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  und Therapieabbrüche aufgrund von UE:*

Insgesamt zeigte sich ein vergleichbarer Anteil an Patienten in den Gruppen, die mindestens ein UE berichteten (99,1 vs. 97,9 %). Es traten insgesamt mehr SUE (47 vs. 42 %), UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  (82 vs. 63 %) und Therapieabbrüche aufgrund eines UE (31 vs. 24 %) unter Ramuricumab auf, verglichen mit Placebo. Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf SUE und den Therapieabbrüchen aufgrund eines UE. Ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ramuricumab+Paclitaxel lag bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  vor (s. Tabelle 32).

Tabelle 32: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE aus der RAINBOW-Studie (Safety-Population)

	Ramuricumab+ Paclitaxel (N=327)		Placebo+ Paclitaxel (N=329)		Behandlungseffekt (Ramuricumab+ Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel) HR (95%-KI) p-Wert
	n (%)	Median (Monate) (95%-KI)	n (%)	Median (Monate) (95%-KI)	
<b>UE</b>	324 (99,1)	n.b.	322 (97,9)	n.b.	n.b.
<b>SUE</b>	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
<b>UE vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></b>	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
<b>Therapieabbruch aufgrund eines UE<sup>1)</sup></b>	102 (31,2)	10,6 (8,3;12,5)	80 (24,3)	10,7 (8,5;n.e.)	0,965 (0,719;1,296) 0,8101

<sup>1)</sup> 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).

Abkürzungen: 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; n.b.: nicht berichtet; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Die unter Ramucirumab am häufigsten aufgetretenen Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  waren Neutropenien (40,7 vs. 18,8 %), Leukopenien (17,4 vs. 6,7 %), Hypertonien (14,1 vs. 2,4 %) und das Eintreten einer Tumorprogression (14,4 vs. 17,9 %) (s. Tabelle 33).

*Tabelle 33: Häufige UE (Auftreten  $\geq 10$  %) in der RAINBOW-Studie (Safety-Population)*

	Ramucirumab+Paclitaxel (N=327) n (%)		Placebo+Paclitaxel (N=329) n (%)	
	jeglichen Grades	CTCAE-Grad $\geq 3$	jeglichen Grades	CTCAE-Grad $\geq 3$
<b>Patienten mit jeglichem UE</b>	<b>324 (99,1)</b>	<b>267 (81,7)</b>	<b>322 (97,9)</b>	<b>206 (62,6)</b>
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)
Hautausschlag	35 (10,7)	0	26 (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)

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

Post hoc teilte der Hersteller die UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  in die Kategorien „asymptomatisch“ und „symptomatisch“ ein. Alle Laborereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurden als „asymptomatisch“ angenommen und alle anderen UE als „symptomatisch“. Es zeigte sich, dass der Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  durch Labor-

parameter getrieben ist und dieser Unterschied auch statistisch signifikant war (HR: 1,635 [1,291-2,071]). Dies war bei den symptomatischen Ereignissen nicht der Fall.

Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die mean cumulative functions für UE berechnet. Mit dieser Methode werden Ereignisse über die Zeit dargestellt, die pro Patient mehrmals auftreten können. Dabei wurde für UE vom Grad  $\geq 3$  ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab+Paclitaxel beobachtet (HR: 1,625 [1,379-1,916]). Nach Angaben des pU wurde auch hier das Ergebnis durch die asymptomatischen Laborereignisse getrieben.

*Vom pU präspezifizierte UE von besonderem Interesse:*

Die häufigsten UE von speziellem Interesse (jeglichen Grades) unter Ramucirumab+Paclitaxel waren insbesondere Blutungen / Hämorrhagien (41,9% im Ramucirumab+Paclitaxel vs. 17,9% Placebo+Paclitaxel-Arm), Hypertonien (25,1 vs. 5,8 %) und Proteinurien (16,8 vs. 6,1 %). Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+Paclitaxel (HR: 2,863 [2,027-4,042]). Darunter trat am häufigsten Nasenbluten vom Grad 1 oder 2 auf. Nasenbluten vom Grad 3 wurde nicht beobachtet. Selten benötigten Patienten (6 Patienten unter Ramucirumab+Paclitaxel und 1 Patient unter Placebo+Paclitaxel) eine Koagulationstherapie (Kauterisierung oder Medikation) aufgrund von Nasenbluten. 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 unter Ramucirumab+Paclitaxel 33 Patienten (10,1 %) und 20 Patienten (6,1 %) unter Placebo+Paclitaxel mit mindestens einem gastrointestinalen hämorrhagischen Ereignis beobachtet. Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer gastrointestinalen Blutung lag kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor. Insgesamt brachen 3 Patienten aufgrund von Blutungen die Therapie im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm ab, wobei 1 Patient Magenblutungen und zwei Patienten gastrointestinale Blutungen aufwies. Im Placebo+Paclitaxel-Arm brach 1 Patient aufgrund von Magenblutungen die Therapie ab.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypertonie zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil (HR: 4,289 [2,603-7,068] unter Ramucirumab+Paclitaxel. Die beobachteten Fälle waren in beiden Behandlungsarmen von Grad 1-3. Der pU gibt an, dass unabhängig von der Behandlungsgruppe, der Großteil der aufgetretenen hypertensiven Ereignisse mit der Standardmedikation adäquat behandelt werden konnte. 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. Arzneimittel die gegeben wurden waren u. a. Diuretika, periphere Vasodilatoren, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten und Renin-Angiotensin-Blocker. Zwei Patienten (0,6 %) brachen im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm die Therapie aufgrund von Hypertonie ab, verglichen mit keinem Patienten unter Placebo+Paclitaxel.

Fünf Patienten unter Ramucirumab+Paclitaxel erhielten eine verspätete Ramucirumab-Dosis aufgrund von Hypertonie oder mussten die Dosis reduzieren. Bei vier Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm wurde die Ramucirumab-Dosis aufgrund von einer Hypertonie ausgesetzt. Im Placebo+Paclitaxel-Arm war dies bei keinem Patienten der Fall. Bei einem

Patienten in der Placebo+Paclitaxel-Gruppe wurde die Infusionsrate aufgrund von Hypertonie modifiziert, unter der Ramucirumab+Paclitaxel-Therapie war dies bei keinem Patienten notwendig. Bei einem Patient musste die Ramucirumab-Infusion in der Ramucirumab+Paclitaxel-Gruppe aufgrund einer Hypertonie unterbrochen werden, bei der Paclitaxel-Infusion war dies bei einem Patienten aus der Placebo+Paclitaxel-Gruppe der Fall. Die Placebo-Infusion wurde bei keinem Patienten unterbrochen.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Proteinurie lag ein statistisch signifikanter Nachteil (HR: 2,390 [1,430-3,995]) unter Ramucirumab+Paclitaxel vor. Die aufgetretenen Fälle von Proteinurie waren dabei vor allem vom Grad 1 und 2 und konnten nach Angaben des pU mit Dosisverzögerungen, -reduktionen und Aussetzen der Dosis gut gehandhabt werden. Vier Patienten (1,2 %) unter Ramucirumab+Paclitaxel hatten eine Proteinurie vom Grad 3, wohingegen dies keinen Patienten im Placebo+Paclitaxel-Arm betraf. Aufgrund von Proteinurie brachen vier Patienten im Ramucirumab+Paclitaxel-Arm und kein Patient im Placebo+Paclitaxel-Arm ab. Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten der anderen UE von speziellem Interesse wurde kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied beobachtet (s. Tabelle 34).

*Tabelle 34: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (jeglichen Grades) in der RAINBOW-Studie (Safety-Population)*

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

<sup>1)</sup> Berechnet nach Kaplan-Meier.

<sup>2)</sup> Nicht stratifizierter, zweiseitiger log-rank p-Wert.

<sup>3)</sup> 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.

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

## REGARD-Studie

### *Todesfälle:*

Insgesamt starben mehr Patienten im Placebo+BSC-Arm, verglichen mit einer Ramucirumab+BSC-Therapie (85,2 vs. 75 %). Unter den 78 Patienten, die während oder innerhalb von 30 Tagen nach der Einnahme der letzten Studienmedikation verstarben, war bei 37 Patienten ein UE der Grund (22 Ramucirumab vs. 15 Placebo). 3 Patienten starben an UE, die erst 30 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten (s. Tabelle 35).

*Tabelle 35: Todesfälle in der REGARD-Studie (Safety-Population)*

	<b>Ramucirumab+BSC (N=236) n (%)</b>	<b>Placebo+BSC (N=115) n (%)</b>
<b>Alle Todesfälle</b>	<b>177 (75)</b>	<b>98 (85,2)</b>
Krankheitsprogression <sup>1</sup>	148 (62,7)	74 (64,3)
UE <sup>1)</sup>	25 (10,6)	15 (13,0)
Anderer <sup>1,2)</sup>	4 (1,7)	9 (7,8)
<b>Todesfälle während der Behandlung oder innerhalb 30 Tage nach letzter Studienmedikation<sup>2)</sup></b>	<b>48 (20,3)</b>	<b>30 (26,1)</b>
Krankheitsprogression <sup>1)</sup>	26 (11,0)	15 (13,0)
UE <sup>1)</sup>	22 (9,3)	15 (13,0)

<sup>1)</sup> Todesursache klassifiziert durch Investigator

<sup>2)</sup> Deaths described as "due to other causes" occurred more than 30 days after the last dose.

### *UE, SUE, UE vom CTCAE-Grad $\geq 3$ und Therapieabbrüche aufgrund von UE:*

Insgesamt berichteten 94,5 % der Patienten unter Ramucirumab+BSC und 87,8 % unter Placebo+BSC mindestens ein UE. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE war vergleichbar zwischen den Gruppen (44,9 vs. 44,3 %). UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  traten unter Ramucirumab+BSC etwas seltener auf (56,8 vs. 58,3 %). Ein etwas höherer Anteil an Patienten unter Ramucirumab+BSC brach die Studie aufgrund eines UE ab (13,6 vs. 7,0 %).

Bezüglich der Analysen zur Zeit bis zum Auftreten eines UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede (s. Tabelle 36).

**Tabelle 36: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines UE aus der REGARD-Studie (Safety-Population)**

	Ramucirumab+BSC (N=236)		Placebo+BSC (N=115)		Behandlungseffekt (Ramucirumab+ BSC vs. Placebo+BSC) HR (95%-KI) p-Wert
	n (%)	Median (Monate) (95%-KI)	n (%)	Median (Monate) (95%-KI)	
<b>UE</b>	223 (94,5)	n. b.	101 (87,8)	n. b.	n. b.
<b>SUE</b>	106 (44,9)	4,4 (3,0;8,3)	51 (44,3)	2,8 (2,3;n.e.)	0,793 (0,565;1,114) 0,1789
<b>UE vom CTCAE- Grad <math>\geq 3</math></b>	134 (56,8)	2,6 (2,0;3,3)	67 (58,3)	2,3 (1,2;2,9)	0,791 (0,589;1,064) 0,1193
<b>Therapieabbruch aufgrund eines UE<sup>1)</sup></b>	32 (13,6)	n.e. (n.e.;n.e.)	8 (7,0)	n.e. (n.e.;n.e.)	1,506 (0,689;3,291) 0,3008

<sup>1)</sup> Hier sind alle Patienten angegeben, die als Folge des UE Therapieabbruch angegeben haben. Es ist möglich, dass als primärer Abbruchgrund ein anderer Grund als UE angegeben wurde (wenn z. B. zeitgleich eine Progression auftrat), weshalb die Anzahlen im Studienbericht Tabelle 14.3. für die ITT-Population etwas niedriger sind (Therapieabbruch mit Grund UE: 25 vs. 7).

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

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (mean cumulative function) für SUE zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Ramucirumab (HR: 0,644 [0,456-0,910]).

Die unter Ramucirumab am häufigsten aufgetretenen Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  waren Hypertonien (7,2 vs. 2,6 %), Durchfall (14,4 vs. 8,7 %) und Schmerzen im Oberbauch (5,1 vs. 2,6 %) (s. Tabelle 37).

**Tabelle 37: Häufige UE (Auftreten  $\geq 10\%$ ) in der REGARD-Studie (Safety-Population)**

	Ramucirumab+BSC (N=236) n (%)		Placebo+BSC (N=115) n (%)	
	jeglichen Grades	CTCAE-Grad $\geq 3$	jeglichen Grades	CTCAE-Grad $\geq 3$
<b>Patienten mit jeglichem UE</b>	<b>223 (94,5)</b>	<b>134 (56,8)</b>	<b>101 (87,8)</b>	<b>67 (58,3)</b>
Fatigue	58 (24,6)	10 (4,2)	28 (24,3)	4 (3,5)
Appetitlosigkeit	57 (24,2)	8 (3,4)	26 (22,6)	4 (3,5)
Erbrechen	47 (19,9)	6 (2,5)	29 (25,2)	5 (4,3)
Abdominaler Schmerz	45 (19,1)	12 (5,1)	29 (25,2)	3 (2,6)
Übelkeit	45 (19,1)	3 (1,3)	30 (26,1)	0
Verstopfung	36 (15,3)	1 (0,4)	26 (22,6)	3 (2,6)
Hypertonie	36 (15,3)	17 (7,2)	9 (7,8)	3 (2,6)
Anämie	35 (14,8)	15 (6,4)	17 (14,8)	9 (7,8)
Diarrhö	34 (14,4)	2 (0,8)	10 (8,7)	2 (1,7)
Asthenie	28 (11,9)	5 (2,1)	19 (16,5)	8 (7,0)
Abdominaler Schmerz (Oberbauch)	27 (11,4)	3 (1,3)	5 (4,3)	0

	Ramucirumab+BSC (N=236) n (%)		Placebo+BSC (N=115) n (%)	
	jeglichen Grades	CTCAE-Grad ≥ 3	jeglichen Grades	CTCAE-Grad ≥ 3
Gewichtsabnahme	27 (11,4)	3 (1,3)	11 (9,6)	1 (0,9)
Dysphagie	25 (10,6)	5 (2,1)	12 (10,4)	5 (4,3)
Aszites	23 (9,7)	10 (4,2)	11 (9,6)	5 (4,3)
Kopfschmerz	22 (9,3)	0	4 (3,5)	0
Dyspnoe	22 (9,3)	4 (1,7)	15 (13,0)	7 (6,1)
Peripheres Ödem	20 (8,5)	1 (0,4)	10 (8,7)	2 (1,7)
Husten	19 (8,1)	0	9 (7,8)	0
Rückenschmerz	18 (7,6)	3 (1,3)	11 (9,6)	3 (2,6)
Hypokaliämie	13 (5,5)	5 (2,1)	6 (5,2)	1 (0,9)
Hyponatriämie	13 (5,5)	8 (3,4)	2 (1,7)	1 (0,9)
Schlaflosigkeit	13 (5,5)	1 (0,4)	8 (7,0)	0
Dehydrierung	12 (5,1)	5 (2,1)	4 (3,5)	4 (3,5)
Hypoalbuminämie	12 (5,1)	1 (0,4)	6 (5,2)	1 (0,9)

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

#### *Vom pU präspezifizierte UE von besonderem Interesse:*

In Hinblick auf die im Studienbericht präspezifizierten UE von besonderem Interesse (jeglichen Grades) traten insbesondere Hypertonien (16,1 % unter Ramucirumab+BSC vs. 7,8 % unter Placebo+BSC) und Blutungen / Hämorrhagien (12,7 vs. 11,3 %) auf. Es wurden jedoch keine Hypertonien vom CTCAE-Grad > 3 beobachtet und kein Patient brach aufgrund von Hypertonie die Therapie ab. Wie auch in der RAINBOW-Studie waren Arzneimittel, die in beiden Armen bei Bedarf gegen Hypertonie zum Einsatz kamen, Diuretika, periphere Vasodilatoren, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten und Renin-Angiotensin-Blocker. Dabei wurden geringfügig mehr antihypertensive Medikamente in der Ramucirumab+BSC-Gruppe verwendet (insbesondere Calcium-Antagonisten und Renin-Angiotensin-Blocker). Hinsichtlich der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertonien wurde kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt (s. Tabelle 38).

Es wurde eine vergleichbare Häufigkeit von Blutungen / Hämorrhagien in den Behandlungsarmen beobachtet (12,7 vs. 11,3 % im Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC-Arm). Das häufigste Blutungsereignis im Ramucirumab+BSC-Arm war Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2 (4,7, vs. 0,9 %). Von den bedeutsamsten Blutungsereignissen traten gastrointestinale Blutungen am häufigsten auf. Dazu hat der Hersteller eine zusätzliche Analyse durchgeführt, in der nur gastrointestinale Blutungen betrachtet wurden. Die Ergebnisse bezüglich dieser Blutungen einschließlich der schweren Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3 und fatale Ereignisse) waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (6,4 vs. 6,1 %). Auch die Analyse hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Analysen der Zeit bis zum Auftreten der weiteren UE von besonderem Interesse zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede (s. Tabelle 38).

*Tabelle 38: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (jeglichen Grades) in der REGARD-Studie (Safety-Population)*

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

<sup>1)</sup> Berechnet nach Kaplan-Meier.

<sup>2)</sup> Unstratifizierter, zweiseitiger log-rank p-Wert.

<sup>3)</sup> 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.

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

## 2.6.6 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen in der RAINBOW- und der REGARD-Studie waren für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS geplant. Eine Auflistung aller durchgeführten Subgruppenanalysen in der jeweiligen Studie findet sich in den Tabellen 1 und 5 dieser Nutzenbewertung.

Im Folgenden liegt bei der Ergebnisdarstellung der Fokus auf den Subgruppenergebnissen, bei denen mindestens ein Hinweis ( $p \leq 0,2$ ) im primären Endpunkt (Gesamtüberleben) auf eine Interaktion vorliegt. Auf eine Darstellung der Subgruppenergebnisse für den Endpunkt PFS wird verzichtet, da dieser als nicht patientenrelevant eingestuft wird (s. Abschnitt 2.5.3). Die angegebenen p-Werte in beiden Studien basieren auf dem Wald Test der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe aus dem stratifizierten Cox-Modell. Ist die untersuchte Subgruppe gleichzeitig Stratifizierungsparameter der jeweiligen Studie, so wurde diese Variable nicht mit in das Modell aufgenommen.

### RAINBOW-Studie

Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion hinsichtlich der kombinierten Region ( $p=0,1178$ ), der Messbarkeit der Erkrankung ( $p=0,0503$ ) und der Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie ( $p=0,1295$ ). Es konnte ein Beleg auf eine Effektmodifikation für die Subgruppe Lokalisation des Primärtumors ( $p=0,0214$ ) beobachtet werden (s. Tabelle 39).

*Tabelle 39: Übersicht zu allen Interaktionstests mit Hinweis oder Beleg für Effektmodifikation in der RAINBOW-Studie zum Endpunkt Gesamtüberleben*

Subgruppe	p-Wert
Region zweite Analyse <sup>1)</sup>	0,1178 <sup>2)</sup>
Messbare Erkrankung	0,0503 <sup>2)</sup>
Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie	0,1295 <sup>2)</sup>
Lokalisation des Primärtumors	0,0214 <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Analyse kombinierte Region 1+2 vs. Region 3.

<sup>2)</sup> Hinweis auf eine Effektmodifikation ( $p<0,2$ ).

<sup>3)</sup> Beleg auf eine Effektmodifikation ( $p<0,05$ ).

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Bei der Einzelbetrachtung der Subgruppen, in denen sich ein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigte, konnte hinsichtlich der kombinierten Region 1+2 (Europa, Israel, USA, Australien, Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko) bei Patienten mit einer Progression  $\geq 6$  Monate seit Beginn der Erstlinientherapie (HR: 0,615 [0,422-0,896]), bei Patienten mit einer messbaren Erkrankung (HR: 0,750 [0,617-0,911]) und bei Patienten mit dem Primärtumor im gastroösophagealen Übergang (HR: 0,521 [0,348-0,781]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab+Paclitaxel gezeigt werden (s. Tabelle 40).

*Tabelle 40: Separate Betrachtung der Subgruppen für das Gesamtüberleben in der RAINBOW-Studie*

	Ramucirumab+ Paclitaxel		Placebo+ Paclitaxel		Behandlungseffekt (Ramucirumab+ Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel) HR (95%-KI) <sup>1)</sup> p-Wert
	n/N	Median (Monate) (95%-KI)	n/N	Median (Monate) (95%-KI)	
<b>Region</b>					
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
<b>Messbare Erkrankung</b>					
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

	Ramucirumab+ Paclitaxel		Placebo+ Paclitaxel		Behandlungseffekt (Ramucirumab+ Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel) HR (95%-KI) <sup>1)</sup> p-Wert
	n/N	Median (Monate) (95%-KI)	n/N	Median (Monate) (95%-KI)	
<b>Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie</b>					
< 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
<b>Lokalisation des Primärtumors</b>					
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

<sup>1)</sup> Stratifiziert nach geographischer Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie, messbare Erkrankung (primäre Analyse)

Abkürzungen: 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

## REGARD-Studie

Es lag ein Hinweis auf eine Interaktion für das Gesamtüberleben durch das Geschlecht ( $p=0,0629$ ), den ECOG-PS ( $p=0,1361$ ) und den histologischen Subtyp ( $p=0,1655$ ) vor. Ein Beleg für eine Effektmodifikation konnte für die geographische Region ( $p=0,0343$ ) beobachtet werden (s. Tabelle 41).

*Tabelle 41: Übersicht zu Interaktionstests mit Hinweis oder Beleg für Effektmodifikation in der REGARD-Studie zum Endpunkt Gesamtüberleben*

Subgruppe	p-Wert
Geschlecht	0,0629 <sup>1)</sup>
Region	0,0343 <sup>2)</sup>
ECOG-PS	0,1361 <sup>2)</sup>
Histologischer Subtyp	0,1655 <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Hinweis auf eine Effektmodifikation ( $p<0,2$ ).

<sup>2)</sup> Beleg für eine Effektmodifikation ( $p<0,05$ ).

Bei näherer Betrachtung der beiden Geschlechtergruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Ramucirumab+BSC für Männer (HR: 0,676 [0,499-0,916], p-Wert: 0,0109) und ein numerischer Nachteil für Frauen im stratifizierten Modell (s. Tabelle 45). Der Hersteller verweist in seinem Dossier bei dieser Analyse auf das unstratifizierte Modell in dem der HR mit 1,072 [0,671-1,711] näher an der 1 lag. Der Hersteller begründet diesen Unterschied mit einer möglichen Überstratifizierung einer relativ kleinen Subgruppe (N=107) mit elf Strata auf zwei Behandlungsarme. Im Durchschnitt wurden in der Subgruppe der Frauen im

Dossierbewertung für Orphan Drugs

## **Ramucirumab**

Ramucirumab+BSC-Arm weniger als fünf Ereignisse und im Placebo+BSC-Arm weniger als drei Ereignisse in jedem Stratum beobachtet. Daher wird in diesem Fall die unstratifizierte Analyse vom pU als informativer angesehen. Des Weiteren wird ausgeführt, dass das Geschlecht kein Stratifizierungsparameter in der Studie war und deshalb zufällige Unstimmigkeiten bezüglich der Verteilung von prognostischen Faktoren innerhalb der Subgruppe der Frauen vorliegen können.

Weiterhin wurde ein statistisch signifikanter Vorteil in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 1$  (HR: 0,682 [0,508-0,915]) und Patienten mit einem diffusen histologischen Subtyp (HR von 0,560 [0,366-0,857]) beobachtet.

Bei der Subgruppe der geographischen Region – in der ein Beleg für eine Interaktion vorlag – fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei Patienten in der heterogenen Region SA (Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon) (HR: 0,464 [0,265-0,813]), welcher scheinbar vor allem durch die im Placebo+BSC-Arm deutlich geringere mediane Überlebenszeit begründet werden kann. In dieser Gruppe lag das mediane Überleben für die Region SA bei 2,6 Monaten und in der Region NA (Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland) bei 4,5 Monaten. Das mediane Überleben im Ramucirumab-Arm war hingegen vergleichbar in den beiden Regionen (5,2 vs. 5,1) (s. Tabelle 42 und 43).

Der pU führt in seinem Modul hierzu aus, dass im Zuge eines Austausches mit den Zulassungsbehörden die Behandlungen der Patienten nach Studienende genauer untersucht wurden. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Region Asien (N=18) konzentriert sich die Argumentationen auf die Region NA (N=165) und SA (N=55). Nach Angaben des pU zeigte sich dabei ein Unterschied in der Behandlung nach Studienende vor allem im Placebo+BSC-Arm. So erhielten nach Angaben des Herstellers 45 % der Patienten in der Region NA eine weitergehende Behandlung, wohingegen die Rate in der Region SA bei 17,2 % lag (s. Tabelle 43).

Im Zuge der Diskussionen mit den Zulassungsbehörden hinsichtlich dieser Unstimmigkeiten, wurde eine weiterführende Analyse durchgeführt, in der Patienten zum Startzeitpunkt einer post discontinuation therapy (PDT) zensiert wurden. Da nach Angaben des Herstellers vor allem die Einnahme von Irinotecan oder Taxanen zum Ungleichgewicht zwischen den Regionen geführt hat, wurde die zensierte Analyse auf diese Therapien fokussiert. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Zensierung der Patienten, die eine Irinocetan- oder Taxantherapie als PDT erhalten haben, zu einer nicht mehr statistisch signifikanten Interaktion zwischen den Regionen führt (s. Tabelle 44).

*Tabelle 42: Separate Betrachtung der Subgruppen für das Gesamtüberleben in der REGARD-Studie*

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

<sup>1)</sup> Stratifiziert nach Gewichtsverlust, Lokalisation des Primärtumors, geographische Region (primäre Analyse).

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

Tabelle 43: Systemische PDT nach Region in der REGARD-Studie

Art der Behandlung	Region NA		Region SA		Alle Regionen	
	Ramucirumab (N=165)	Placebo (N=80)	Ramucirumab (N=55)	Placebo (N=29)	Ramucirumab (N=238)	Placebo (N=117)
<b>Jegliche systemische PDT, n (%)</b>	53 (32,1)	36 (45)	14 (25,5)	5 (17,2)	72 (30,3)	44 (37,6)
<b>Chemotherapie, n (%)</b>	50 (30,3)	36 (45)	14 (25,5)	5 (17,2)	69 (29)	44 (37,6)
- Irinotecan und/ oder Taxane	39 (23,6)	29 (36,3)	9 (16,4)	3 (10,3)	52 (21,8)	35 (29,9)
- Irinotecan	28 (17)	21 (26,3)	5 (9,1)	2 (6,9)	36 (15,1)	26 (22,2)
- Taxane	15 (9,1)	14 (17,5)	5 (9,1)	1 (3,4)	23 (9,7)	18 (15,4)

Abkürzungen: PDT: post discontinuation therapy; N: Gesamtanzahl Patienten; n: Anzahl an Patienten in der Kategorie; Region NA: Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland; Region SA: Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon (Quelle: EPAR, 2014)

Tabelle 44: Zensierte Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens nach Region in der REGARD-Studie (post hoc)

	Medianes Überleben (Monate)		Zensiert nach Start einer PDT mit Irinotecan oder Taxanen HR (95%KI) <sup>1</sup>	NICHT zensiert nach Start einer PDT mit Irinotecan oder Taxanen HR (95%KI) <sup>1</sup>
	Ramucirumab	Placebo		
<b>Gesamt</b>	5,2	3,8	0,666 (0,496;0,894)	0,776 (0,603;0,998)
Region NA	5,2	4,5	0,758 (0,531;1,082)	0,896 (0,67;1,21)
Region SA	5,1	2,6	0,441 (0,245;0,794)	0,464 (0,27;0,81)
<b>Interaktion (p-Wert)</b>			<b>0,2910</b>	<b>0,0343</b>

<sup>1)</sup> Stratified by all 3 randomisation factors for the overall survival analysis, and by the other 2 randomisation factors for each of the 3 within-region analyses.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; PDT: post discontinuation therapy; Region NA: Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland; Region SA: Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon (Quelle: EPAR, 2014)

Der Hersteller argumentiert bei beiden Studien, dass die beobachtete Variabilität der Effektgrößen, aufgrund der teilweise geringen Größe der Subgruppen, und die Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen (multiples Testen) als zufällig angesehen werden. Auf Basis der Subgruppenergebnisse beider Studien leitet der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben keine relevanten Effektmodifikationen ab, sodass diese auch nicht in seiner Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens Berücksichtigung fanden.

## 2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

### RAINBOW-Studie

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 Tabelle 45 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.

Tabelle 45: Einschätzung des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel auf Endpunktebene

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel</b>	<b>Endpunktkategorie / Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird / Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Gesamtüberleben	HR: 0,807 [0,678;0,962], 0,0169 Median 9,6 Monate vs. 7,4 Monate	<b>Endpunktkategorie: Mortalität</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,635 [0,536;0,752], <0,0001 Median 4,4 Monate vs. 2,9 Monate	<b>Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Tumorbewertung: objektive Ansprechrate	OR: 2,14 [1,45;3,16], 0,0001 Raten: 27,9% vs. 16,1%	<b>Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Tumorbewertung: Krankheitskontrollrate	OR: 2,32 [1,63;3,31], <0,0001 Raten: 80,0% vs. 63,3%	<b>Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Tumorbewertung: Dauer des Ansprechens	HR: 0,659 [0,448;0,969], 0,0332 Median 4,44 Monate vs. 2,83 Monate	<b>Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: beträchtlich Zusatznutzen
Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)	Übelkeit und Erbrechen: HR: 0,746 [0,574;0,969], 0,0256	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht</b>

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel</b>	<b>Endpunktkategorie / Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird / Ausmaß des Zusatznutzens</b>
	Diarrhö: HR: 1,333 [1,007;1,764], 0,0420	<b>schwere Symptome<sup>1</sup></b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)	Emotionale Funktion: HR: 0,642 [0,491;0,840], 0,0012	<b>Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)	Keine Änderung im EQ-5D Index oder VAS	<b>Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-PS	Auf ECOG-PS $\geq 2$ : HR: 0,798 [0,612;1,040], 0,0941 auf ECOG-PS $\geq 3$ : HR: 0,656 [0,428;1,005], 0,0508	<b>Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	HR: 0,897 [0,712;1,131], 0,3612	<b>Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein größerer / geringerer Schaden
Unerwünschte Ereignisse: unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad $\geq 3$	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], $p=0,3070$	<b>Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</b> <u>Gesamtpopulation</u> <u>asymptomatische Ereignisse:</u> Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich) <u>Gesamtpopulation symptomatische Ereignisse:</u> Ausmaß: kein größerer / geringerer Schaden
Unerwünschte Ereignisse: Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	HR: 0,965 [0,719;1,296], 0,8101	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein größerer / geringerer Schaden
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:	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen<sup>2</sup></b> <u>Gesamtpopulation Blutungen / Hämorrhagien:</u> Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich) <u>Gesamtpopulation Hypertonie:</u> Ausmaß: größerer Schaden (beträchtlich) <u>Gesamtpopulation Proteinurie:</u> Ausmaß: größerer Schaden

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+Paclitaxel vs. Placebo+Paclitaxel</b>	<b>Endpunktkategorie / Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird / Ausmaß des Zusatznutzens</b>
	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	(beträchtlich)

Abk.: 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

### REGARD-Studie

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

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

In Tabelle 46 werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und gegebenenfalls die als fazitrelevant eingestuften Hinweise bzw. Belege auf Effektmodifikation dargestellt. Basierend auf diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene abgeleitet.

Tabelle 46: Einschätzung des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab gegenüber BSC auf Endpunktebene

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC</b>	<b>Endpunktkategorie Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Gesamtüberleben	HR: 0,776 [0,603;0,998], 0,0473 Median 5,2 vs. 3,8 Monate	<b>Endpunktkategorie: Mortalität</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC</b>	<b>Endpunktkategorie Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,483 [0,376;0,620], <0,0001 Median 2,1 vs. 1,3 Monate	<b>Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Tumorbewertung: Objektive Ansprechrates	OR: 1,35 [0,35;5,22], 0,7556	<b>Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Kein Zusatznutzen
Tumorbewertung: Krankheitskontrollrate	OR: 3,13 [1,90;5,15], <0,0001	<b>Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Tumorbewertung: Dauer der Krankheitskontrolle	HR: 0,569 [0,335;0,965], 0,0364 Median 4,2 vs. 2,9 Monate	<b>Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Symptomatik (QLQ-C30, Symptomskalen)	Nicht zutreffend (s. Text)	<b>Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)	Nicht zutreffend (s. Text)	<b>Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Kein Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS	ECOG-PS $\geq$ 2: HR: 0,586 [0,414;0,829], 0,0024 Median 5,1 vs. 2,4 Monate ECOG-PS $\geq$ 3: HR: 0,516 [0,313;0,851], 0,0083 Median 16,8 vs. NE	<b>Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> <u>Gesamtpopulation ECOG-PS <math>\geq</math>2:</u> Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen <u>Gesamtpopulation ECOG-PS <math>\geq</math>3:</u> Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR: 0,793 [0,565;1,114], 0,1789 Sensitivitätsanalyse mean cumulative function: HR: 0,644 [0,456;0,910]	<b>Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse: unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad $\geq$ 3	HR: 0,791 [0,589;1,064], 0,1193	<b>Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Kein größerer/geringerer Schaden
Unerwünschte Ereignisse: Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	HR: 1,506 [0,689;3,291], 0,3008	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</b> <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Kein größerer/geringerer Schaden

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Ramucirumab+BSC vs. Placebo+BSC</b>	<b>Endpunktkategorie Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<i>Unerwünschte Ereignisse: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>	<i>Arteriell Thromboembolien: HR nicht sinnvoll Blutungen / Hämorrhagien: HR: 0,989 [0,514;1,901], 0,9732 Herzinsuffizienz: HR nicht sinnvoll Fisteln: HR: 0,229 [0,012;4,386], 0,2955 Gastrointestinale Perforation: HR: 0,813 [0,073;9,079], 0,8662 Lebertoxizität: HR: 1,008 [0,464;2,188], 0,9824 Hypertonie: HR: 1,839 [0,887;3,812], 0,0957 Infusionsreaktionen: HR: 0,152 [0,013;1,842], 0,0958 Proteinurie: HR: 0,917 [0,233;3,610], 0,9022 Nierenversagen: HR: 1,254 [0,404;3,893], 0,6958 Venös Thromboembolien: HR: 0,470 [0,180;1,229], 0,1153</i>	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>Schwerwiegende Nebenwirkungen</b> <u>Gesamtpopulation:</u> <i>Ausmaß: Kein größerer/geringerer Schaden</i>

Abk.: BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, NE: der Median wurde in der in der beobachteten Zeit nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PFS: progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

### 3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

#### 3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Ramucirumab wird eingesetzt bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie. Eine Zulassung wurde sowohl für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel als auch für eine Monotherapie, bei Patienten für die eine Kombination mit Paclitaxel nicht geeignet ist, erteilt.

Der Zulassung liegen zwei Studien zugrunde, die RAINBOW-Studie (Kombinationstherapie) und die REGARD-Studie (Monotherapie). Beide Studien werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

#### 3.2 Design und Methodik

Es handelt sich bei beiden Studien um internationale, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien der Phase III mit einem zweiarmigen Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die progredient während oder nach einer Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin waren, untersucht wurde. Die Randomisierung der beiden Studien erfolgte stratifiziert. In den Studien wurden unterschiedliche Stratifizierungsfaktoren gewählt. In der RAINBOW-Studie waren dies die Faktoren geographische Region, Zeit bis zur Progression unter der Erstlinientherapie und messbare Erkrankung. In der REGARD-Studie wurde nach der geographischen Region, nach Gewichtsverlust und der Lokalisation des Tumors stratifiziert. Begründungen für die unterschiedliche Auswahl der Faktoren (wie z. B. die Annahme unterschiedlicher Prognosefaktoren der Patienten zwischen den Studien) sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Die Patienten wurden in der RAINBOW-Studie den Behandlungsarmen im Verhältnis 1:1 und in der REGARD-Studie im Verhältnis 2:1 zugeordnet. Die Zuteilung erfolgte in beiden Studien jeweils mit Hilfe eines IVR- bzw. IWR-Systems.

Aufgrund des Designs und der Methodik der Studien wird von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in der REGARD-Studie die Fallzahl zweimal während des Studienverlaufes angepasst wurde. Unklar bleibt dabei vor allem die in den Studienunterlagen dargelegte Änderung bezüglich der Annahme zum Überlebensvorteil unter der Therapie mit Ramucirumab (d. h. Erhöhung der Annahme zum Überlebensvorteil von 33 auf 45 %), welche eine Reduktion der Fallzahl bedingte. Es findet sich in den Studienunterlagen des pU keine weiterführende Erläuterung bzw. klinische Rationale für diese geänderte Annahme. Die Änderung widerspricht der im Studienprotokoll getroffenen allgemeinen Aussage: *“An adjustment in sample size, if any, means an increase in the number of patients, never a decrease in the sample size already determined.”* (SAP der RAINBOW- und der REGARD-Studie). Diese methodische Unklarheit

sollte, insbesondere vor dem Hintergrund des knappen Ergebnisses im Gesamtüberleben in der REGARD-Studie, bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden.

Die demographischen und Baselinecharakteristika der Patienten der beiden Studien waren zwar zwischen den Armen größtenteils vergleichbar, es zeigten sich dennoch einige Unterschiede, die zu einer insgesamt vorteilhafteren Verteilung (prognostischer) Faktoren im Ramucirumab-Arm geführt haben. Dabei handelt es sich u. a. um Parameter wie die Anzahl an Metastasen, einer Chemotherapie im (neo-)adjuvanten Setting oder einem intestinalen Tumortyp. Um eine mögliche Verzerrung der Studienergebnisse ausschließen zu können, hat der pU Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die zeigten, dass diese unterschiedliche Verteilung keinen Einfluss auf das Ergebnis des primären Endpunktes hatte.

In beiden Studien lag das mittlere Alter der Patienten bei ca. 60 Jahren mit einer Spannweite von 24-84 Jahre in der RAINBOW-Studie und 24-87 Jahre in der REGARD-Studie. Nach Angaben aus den Studienunterlagen liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose um die 71 Jahre bei Männern und 75 Jahre bei Frauen. Die in der RAINBOW- und der REGARD-Studie untersuchte Population ist somit jünger als unter nicht-Studienbedingungen zu erwarten wäre.

Insgesamt handelt es sich bei den Patienten in der RAINBOW- und der REGARD-Studie um vorbehandelte Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, die zu einem großen Teil prognostisch ungünstige Faktoren ausweisen, wie z. B. Krankheitsprogression während oder innerhalb der ersten sechs Monate nach Beginn der Erstlinientherapie, schlecht differenzierter Tumor, Metastasierung der Erkrankung. Patienten mit einem ECOG-Status  $\geq 2$ , welche einen möglicherweise nicht irrelevanten Anteil der Patienten mit einem fortgeschrittenem Magenkrebs darstellen, waren jedoch in beiden Studien ausgeschlossen. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Ramucirumab-Therapie in dieser Population ist somit derzeit nicht untersucht. Die in beiden Studien akzeptierten vorrausgegangenen Erstlinientherapien waren wie folgt definiert: *„Acceptable first-line regimens for this study are combination chemotherapy regimens that include platinum or fluoropyrimidine components (acceptable prior platinum agents are cisplatin, carboplatin, or oxaliplatin; acceptable prior fluoropyrimidine agents are 5-FU, capecitabine, or S-1)“*. Die Mehrheit der Patienten in den Zulassungsstudien erhielt solch eine Fluoropyrimidin+Platin-basierte Kombination (mit oder ohne einen weiteren Wirkstoff) als Erstlinientherapie. Dies entspricht derzeit gültigen Empfehlungen europäischer Leitlinien. 12 Patienten (3,4 %) in der REGARD-Studie erhielten eine Monotherapie als Erstlinientherapie. Der Einschluss dieser Patienten in die Studie stellt somit eine Protokollverletzung dar.

Des Weiteren wird im EPAR die Wahl der in der REGARD-Studie untersuchten Ramucirumab-Dosierung kritisch kommentiert. Es wird ausgeführt: *„Selection of the 8 mg/kg dose every other week for the monotherapy treatment may not be optimal since a higher dose of ramucirumab in monotherapy may be more efficacious while remaining tolerable.“* Im weiteren heißt es: *„Given the mild safety profile of ramucirumab in the monotherapy, and the considerable higher MTD of 13 mg/kg QW, exploration of an alternative dosing regimen is warranted.“* (EPAR 2014).

### 3.3 Mortalität

Der primäre Endpunkt in beiden Studien war das Gesamtüberleben, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war. Aufgrund der objektiven Erfassung (Todesereignisse) wird das Verzerrungspotential dieses Endpunktes insgesamt als niedrig eingeschätzt.

Insgesamt wurden in der RAINBOW-Studie 256 (77,6 %) Todesfälle unter Ramucirumab und 260 (77,6 %) unter Placebo beobachtet. In der REGARD-Studie traten 179 (75,2 %) Todesfälle unter Ramucirumab und 99 (84,6 %) Todesfälle unter Placebo auf. In beiden Studien zeigte sich in der Primäranalyse ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter der Therapie mit Ramucirumab, auch wenn dieser Effekt in der Monotherapie nur knapp unter dem 5%igen Signifikanzniveau lag ( $p=0,0473$ ).

Zur vollständigen Interpretation der Ergebnisse aus der Primäranalyse wird auf die unterschiedlichen Effekte zwischen den Studien in Bezug auf den Überlebensvorteil in der Subgruppe geographische Region hingewiesen. Dies sollte insbesondere bei Betrachtung der Ergebnisse der REGARD-Studie berücksichtigt werden, in der, im Gegensatz zur RAINBOW-Studie, ein statistisch signifikant knapper Überlebensvorteil in der Gesamtstudienpopulation unter Ramucirumab gezeigt werden konnte.

In der Subgruppenanalyse zur geographischen Region war ein statistisch signifikanter Vorteil bei Patienten in der Region SA (d. h. Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi-Arabien, Libanon), aber nicht in der Region NA, zu der neben Nordamerika, Australien und Neuseeland auch Europa gehörte, zu beobachten. In der RAINBOW-Studie hingegen konnte der bereits in der Primäranalyse gezeigte Überlebensvorteil auch in der Region, in der Europa berücksichtigt wurde, bestätigt werden. Die Subgruppe der Regionen ist jedoch in beiden Studien nicht einheitlich definiert (s. Tabellen 42 und 44).

Auffällig in der REGARD-Studie ist die zwischen den beiden Regionen deutlich unterschiedliche mediane Überlebenszeit im Placebo-Arm (Region SA: 2,6 Monate vs. Region NA: 4,5 Monate), wohingegen beide Regionen eine ähnliche mediane Überlebenszeit unter Ramucirumab aufweisen (ca. 5 Monate). Im Zuge der Gespräche des pU mit den Zulassungsbehörden wurde insbesondere der Unterschied hinsichtlich der Behandlung der Patienten nach Studienende (PDT) als mögliche Erklärung adressiert. Die Häufigkeit einer PDT war in der Region NA höher unter Placebo (Placebo: 45 % vs. Ramucirumab: 32,1 %) und in der Region SA unter Ramucirumab (Placebo: 17,2 % vs. Ramucirumab: 25,5 %). Eine mögliche Verzerrung zugunsten von Placebo in der Region NA (inkl. Europa) und zugunsten von Ramucirumab in der Region SA kann daher nicht ausgeschlossen werden. Eine durch den Hersteller post hoc durchgeführte Analyse hinsichtlich des Einflusses einer PDT (insbesondere die Anwendung von Irinotecan oder Taxanen) zeigte nach Zensierung der Patienten, die eine PDT erhalten hatten, keinen Beleg oder Hinweis mehr auf Interaktion zwischen den Regionen ( $p=0,2910$ ).

Der Behandlungseffekt in der Region SA war am stärksten ausgeprägt (Region NA: HR=0,896; Region SA: HR=0,464; Region Asien: HR=0,694). Für die Region NA (inklusive Europa), in der die meisten Patienten eingeschlossen wurden, wurde der bezogen auf den primären Endpunkt geringste Behandlungseffekt erzielt. Separate Angaben für Europa oder Deutschland sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Die Abwesenheit des Überlebensvorteils in der Region NA (inklusive Europa) ist daher, insbesondere für die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, von Bedeutung.

Zu berücksichtigende Auffälligkeiten in der REGARD-Studie waren zusätzlich die Effekte in der Subgruppe Geschlecht und histologischer Subtyp. Während ein statistisch signifikanter Vorteil unter Ramucirumab bei Männern beobachtet werden konnte, zeigte sich ein eher nachteiliger Effekt bei Frauen. Der Hersteller begründet diesen Unterschied mit einer möglichen Überstratifizierung einer relativ kleinen Subgruppe. Des Weiteren wird ausgeführt, dass das Geschlecht kein Stratifizierungsparameter in der Studie war und deshalb zufällige Unterschiede bezüglich der Verteilung von prognostischen Faktoren innerhalb der Subgruppe der Frauen vorliegen können. Bezüglich des histologischen Subtyps konnte lediglich ein statistisch signifikanter Vorteil bei einem diffusen Subtyp festgestellt werden. Nach Angaben aus dem EPAR ist ein pathophysiologischer Mechanismus als Erklärung für diese Unterschiede wohl nicht bekannt. In diesem Zusammenhang wird von der EMA auch der fehlende Nachweis einer VEGFR-2-Expression (auch im Zusammenhang mit der Einnahme des Wirkstoffes Trastuzumab) und anderen Biomarkern vor Studienbeginn angemerkt (EPAR 2014).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen waren zwischen den Studien diskrepant und aufgrund der geringen Fallzahlen in einigen Gruppen werden die Ergebnisse als nicht robust eingeschätzt.

### 3.4 Morbidität

Aufgrund der sehr geringen Rücklaufquote in beiden Studien sind die Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC-QLQ-C30 sowie des EQ-5D-VAS, nur sehr eingeschränkt (ab Zyklus 4 in der RAINBOW-Studie) oder im Falle der REGARD-Studie nicht auswertbar. Somit liegt für diese Endpunkte in beiden Studien eine eingeschränkte Datenlage vor.

In der REGARD-Studie war zudem, anders als in der RAINBOW-Studie, keine Erhebung des EORTC-QLQ-C30 zu Studienende geplant. Hierauf und auf die eingeschränkte Datenlage wird auch im EPAR Bezug genommen: *“However, the extent of QoL data was limited by the rapid progression characteristic of advanced, treatment-resistant gastric cancer and by the absence of QoL evaluation at the end of study.”* (EPAR 2014).

#### Symptomatik (anhand des EORTC-QLQ-C30)

In beiden Studien wurden zur Bewertung der Symptomatik die entsprechenden Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens verwendet. Die Erfassung der Lebensqualität mit dem EORTC-QLQ-C30 war in den Studienunterlagen als sekundärer Endpunkt definiert. Dies

beinhaltete eine allgemeine Auswertung des Fragebogens inkl. der Betrachtung der einzelnen Symptomskalen. Eine separate Darstellung der Symptomskalen unter dem Endpunkt Symptomatik, und somit der Kategorie Morbidität, war nicht prädefiniert.

Da dieser Fragebogen neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jedoch auch generelle Symptome von Krebspatienten erhebt, wird in dieser Nutzenbewertung der EORTC-QLQ-C30 als ergänzendes Instrument zur Erhebung von Morbiditätsendpunkten berücksichtigt. Entsprechende Ergebnisse und Diskussionspunkte werden im Abschnitt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ behandelt.

#### Gesundheitszustand (anhand des EQ-5D)

Nach Angaben aus den Studienunterlagen wurde die Lebensqualität in der RAINBOW-Studie ergänzend zum EORTC-QLQ-C30 mit dem generischen Fragebogen EQ-5D erhoben. Da der EQ-5D primär ein Instrument darstellt, welches die Änderung des Gesundheitszustandes eines Patienten erfasst, wird der Endpunkt in dieser Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und war verblindet. Den Studienunterlagen sind keine statistischen Auswertungen zu entnehmen. Basierend auf den deskriptiven Ergebnissen zeigten sich jedoch in beiden Armen insgesamt keine relevanten Änderungen in der betrachteten EQ-5D-VAS.

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

In beiden Studien wurde die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands seit Studienbeginn anhand des ECOG-PS als explorativer Endpunkt erfasst. Dabei zeigte sich in der Monotherapie-Studie (REGARD) ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Ramucirumab. Dieser statistisch signifikante Unterschied war unter der Kombinationstherapie mit Paclitaxel (RAINBOW) nicht zu beobachten.

Es handelt sich beim ECOG-PS um ein etabliertes, generisches Messinstrument zur Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit von Krebspatienten. Der ECOG-PS ist jedoch nicht für die Beurteilung von Therapieeffekten validiert und sollte in der vorliegenden Nutzenbewertung lediglich zur ergänzenden Betrachtung des funktionellen Zustandes des Patienten und dessen Veränderung im Studienverlauf betrachtet werden.

### **3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In beiden Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des validierten und etablierten generischen EORTC-QLQ-C30-Fragebogens erhoben.

Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip und war in beiden Studien verblindet. Die Anzahl ausgefüllter Fragebögen in der REGARD-Studie reduzierte sich im Studienverlauf zu einem höheren Anteil in der Placebo+BSC-Gruppe. Eine dadurch mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotential zur Erfassung der Symptomatik und

der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-C30 wird daher in der REGARD-Studie als hoch eingeschätzt.

Nach Angaben des pU beträgt der etablierte Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung  $\geq 10$  Punkte zu jedem post-Baseline-Assessment. Die vom pU vorgelegte Studie zur Interpretation der Relevanzschwelle beruht jedoch auf der Beobachtung von Brustkrebspatientinnen, sodass die Übertragbarkeit der klinischen Relevanzschwelle für Magenkrebspatienten fraglich ist.

Der pU berichtet in beiden Studien Ergebnisse von Responderanalysen in Bezug auf den Anteil an Patienten, deren Wert sich im Vergleich zum Ausgangswert nicht verschlechtert hat oder stabil geblieben ist gegenüber dem Anteil der Patienten, deren Wert sich verschlechtert hat. In der RAINBOW-Studie wurde zusätzlich die Zeit bis zur Verschlechterung seit Studienbeginn in den Skalen des EORTC-QLQ-C30 dargestellt.

Für einige Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der RAINBOW-Studie (körperliche, emotionale, kognitive und Rollenfunktion) konnte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zum Vorteil einer Ramucirumab-Therapie zum Zyklus 2 gezeigt werden. Im EPAR wird bezüglich des globalen Gesundheitszustands der Hinweis gegeben, dass eine Verbesserung bzw. Stabilisierung während des Studienverlaufes vorerst häufiger unter Ramucirumab+Paclitaxel zu verzeichnen war, sich dieser vorteilige Effekt am Ende der Studie jedoch unter der Placebo+Paclitaxel-Therapie darstellte (34,2 vs. 30,6 %).

In den durchgeführten Responderanalysen der Symptomskalen konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied beobachtet werden. Bezüglich der Zeit bis zu einer Verschlechterung seit Studienbeginn zum Zyklus 2 zeigten sich unter den insgesamt 8 betrachteten Symptomskalen, vereinzelte Signifikanzen zugunsten (Übelkeit und Erbrechen) aber auch zuungunsten einer Therapie mit Ramucirumab+Paclitaxel (Diarrhö). In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte lediglich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Ramucirumab+Paclitaxel in der Skala zur emotionalen Funktion beobachtet werden. Die Ergebnisse sollten jedoch hinsichtlich des multiplen Testproblems kritisch betrachtet werden.

Zum Kerninstrument des EORTC-QLQ-C30 sind ergänzend einzusetzende, krankheits-spezifische Module verfügbar. Es existiert auch ein bereits validiertes Modul zur Indikation Magenkrebs (STO22). Es finden sich keine Aussagen in den Studienunterlagen des Herstellers, warum dieses Modul nicht ergänzend genutzt wurde.

### **3.6 Sicherheit**

UE wurden nach MedDRA SOC und PT dokumentiert und der Schweregrad gemäß CTCAE (Version 4.02) bewertet. Der pU analysierte in beiden Studien diejenigen UE, die vom Zeitpunkt der ersten Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, sowie UE, die vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten. UE von besonderem Interesse wurden ebenfalls benannt. In beiden Studien wurde die Behandlung solange fortgeführt, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftrat.

In beiden Studien wurden Patienten unter Ramucirumab länger behandelt als im Vergleichsarm (RAINBOW-Studie: ca. 19 vs. 12 Wochen / REGARD-Studie: 8 vs. 6 Wochen). Um der unterschiedlichen Behandlungsdauer in beiden Studien zwischen den Studienarmen Rechnung zu tragen, wurden vom Hersteller eine zeitadjustierte Post-hoc-Analyse mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens durchgeführt. Der Hersteller verweist darauf, dass davon ausgegangen werden muss, dass bei der angewandten Analyseverfahren eine informative Zensierung vorliegt und demnach eine mögliche Verzerrung (zuungunsten von Ramucirumab) nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund fehlender Angaben in den Studienunterlagen, wie beispielsweise die genaue Angabe der Zensierungs- bzw. Ereignisdefinition, kann die gewählte Berechnungsmethode inkl. der adäquaten Einschätzung zum Vorliegen einer informativen Zensierung nicht beurteilt werden. Das Verzerrungspotential wird daher insgesamt als hoch eingeschätzt. Es sollte zudem berücksichtigt werden, dass, verglichen mit der RAINBOW-Studie, für die Ramucirumab-Monotherapie (REGARD-Studie) aufgrund der geringeren Patientenzahl und Behandlungsdauer (Exposure) eine eingeschränktere Datenlage zur Sicherheit vorliegt.

*Dosis- und Infusionsmodifikationen:* Insgesamt traten in beiden Studien mehr Dosisverzögerungen ( $\geq 7$  Tage) und Versäumnisse sowie Änderungen der Infusionsrate oder Unterbrechungen der Infusion unter einer Therapie mit Ramucirumab auf. Hauptgrund dafür waren UE.

*Todesfälle:* Insgesamt war die Anzahl an Todesfällen in der RAINBOW-Studie zwischen den beiden Armen vergleichbar und wurde hauptsächlich durch eine Krankheitsprogression verursacht. In der REGARD-Studie hingegen traten Todesfälle während oder innerhalb 30 Tagen nach der letzten Dosierung seltener unter Ramucirumab auf (9,3 vs. 13,0 %).

*UE:* In der RAINBOW-Studie berichteten fast alle Patienten mindestens ein UE (99,1 vs. 97,9 %). Der Anteil war dabei in den Behandlungsarmen vergleichbar. Trotz der unterschiedlichen Behandlungsdauer hat der Hersteller diesbezüglich keine zeitadjustierten Analysen durchgeführt. In der REGARD-Studie berichteten, bei einem insgesamt ebenfalls hohen Anteil, mehr Patienten unter Ramucirumab mindestens ein UE (94,5 vs. 87,8 %).

*Schwerwiegende Ereignisse, Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  und Therapieabbrüche aufgrund von UE:* SUE (47 vs. 42 %), UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  (82 vs. 63 %) (insbesondere Neutropenien, Anämien, Leukopenien, Hypertonien und Tumorprogression) und Therapieabbrüche aufgrund eines UE (31 vs. 24 %) waren in der RAINBOW-Studie unter Ramucirumab+Paclitaxel erhöht. Die entsprechenden Analysen zur Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses, zeigten lediglich bei UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  einen statistisch signifikant nachteiligen Effekt von Ramucirumab+Paclitaxel ( $p < 0,0001$ ).

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE war in der REGARD-Studie vergleichbar in den Gruppen (44,9 vs. 44,3 %). UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  traten unter Ramucirumab+BSC etwas seltener auf (56,8 vs. 58,3 %), wohingegen ein etwas höherer Anteil unter Ramucirumab+BSC die Studie aufgrund eines UE abbrach (13,6 vs. 7,0 %). Die zeitadjustierten Analysen zeigten jedoch keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

*UE von speziellem Interesse:* In der RAINBOW-Studie traten vor allem Hypertonien, Blutungen / Hämorrhagien und Proteinurien signifikant unterschiedlich zuungunsten einer Ramucirumab-Therapie auf. Diesen nachteiligen Effekt bestätigen auch die zeitadjustierten Analysen. Bei den Blutungen handelte es sich dabei insbesondere um Nasenbluten vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Schwere Blutungen, welche vermehrt unter Ramucirumab+Paclitaxel berichtet wurden (10,1 vs. 6,1 %), betrafen vor allem gastrointestinale Blutungen. Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer gastrointestinalen Blutung konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied beobachtet werden.

In der REGARD-Studie zeigte sich bei den Hypertonien (jeglicher Grad: 16,1 vs. 7,8 %) und den arteriell-thrombotischen Ereignissen (jeglicher Grad: 1,7 % vs. keine Ereignisse) ein nachteiliger Effekt unter der Therapie mit Ramucirumab. Die zeitadjustierten Analysen zeigten jedoch keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Unter den schweren Blutungsereignissen waren auch hier gastrointestinale Blutungen am häufigsten zu beobachten. Bei einer zusätzlichen Analyse durch den Hersteller, in der nur gastrointestinale Blutungen betrachtet wurden, zeigte sich ein vergleichbarer Anteil in beiden Behandlungsarmen (6,4 vs. 6,1 %). Auch die Analyse hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Trotz allgemein vergleichbarem Sicherheitsprofil zwischen den beiden Studien ist darauf hinzuweisen, dass Patienten mit einer unkontrollierten Hypertonie trotz Standardbehandlung und Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in den Studien ausgeschlossen waren. Dies ist vor allem bei Betrachtung der Ergebnisse der Kombinationstherapie mit Paclitaxel zu berücksichtigen, in der die Inzidenz hypertensiver Ereignisse Grad  $\geq 3$  (14,7 vs. 7,6 %) und Blutungsereignisse (Grad 1-4: 41,5 vs. 17,3 % / Grad 3-4: 3,9 vs. 1,8 %) deutlich erhöht war, verglichen mit der Ramucirumab-Monotherapiestudie (EPAR 2014). Die erhöhte Anzahl an Hypertonien kann nicht mit Sicherheit auf die Kombination mit Paclitaxel zurückgeführt werden, da die Inzidenz der hypertensiven Ereignisse im Placeboarm in beiden Studien ähnlich waren (ca. 2,6 %). Im EPAR wird darauf hingewiesen, dass eine (initiale) Gabe von Ramucirumab bei Patienten mit einer unkontrollierten Hypertonie derzeit nicht untersucht ist. Es wird weiterhin angemerkt: “[...] *ramucirumab treatment should not be initiated in such patients until and unless their pre-existing hypertension is controlled. Patients who are treated with ramucirumab should have their blood pressure monitored.*” (EPAR 2014).

Das Auftreten thromboembolischer Ereignisse ist eine bekannte Nebenwirkung bei einer Einnahme von VEGFR-2-Inhibitoren (EPAR 2014). Bezüglich der Blutungen weist der pU selbst darauf hin, dass Ramucirumab eine antiangiogene Substanz ist und diese das Risiko für Blutungen erhöhen können. Eine Empfehlung für den Abbruch der Therapie mit Ramucirumab bei Patienten mit schweren arteriellen-venösen Ereignissen oder Blutungen wurde im SmPC ergänzt.

Vor dem Hintergrund der vermehrten Blutungen mit Ramucirumab ist zu erwähnen, dass Patienten mit schweren bzw. nicht heilenden Wunden ausgeschlossen waren. Die Wirkung von Ramucirumab bei diesen Patienten ist demnach unklar.

Als Sensitivitätsanalysen wurden zudem in beiden Studien mean cumulative functions berechnet. Diese Methode erlaubt es Ereignisse über die Zeit darzustellen, die pro Patient mehrmals auftreten können. Die Ergebnisse zeigen insgesamt einen statistisch signifikanten Nachteil unter der Kombinationstherapie mit Paclitaxel hinsichtlich der UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR: 1,625 [1,379-1,916]) und einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Ramucirumab-Monotherapie hinsichtlich der SUE (HR: 0,644 [0,456-0,910]).

Post hoc wurden in der RAINBOW-Studie UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  in die Kategorien asymptomatisch und symptomatisch eingeteilt. Der Hersteller gibt an, dass die Laborereignisse ausschließlich ohne Symptomatik und daher für den Patienten nicht zu spüren, also nicht patientenrelevant, waren. Sollte eine mit diesen Laborereignissen in Zusammenhang stehende Symptomatik aufgetreten sein (z. B. Fatigue oder Dyspnoe bei Anämie), dann wurde diese Symptomatik innerhalb der UE erfasst. Laut Studienunterlagen zeigte sich bei dieser Analyse, dass der Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf einem häufigen Auftreten von asymptomatischen UE beruhte. Es wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ( $p < 0,0001$ ) zuungunsten einer Ramucirumab+Paclitaxel-Therapie beobachtet, der bei den symptomatischen Ereignissen nicht vorhanden war. Der Hersteller leitet daraus ab, dass der Nachteil für Ramucirumab+Paclitaxel gegenüber Placebo+Paclitaxel in der Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf nicht patientenrelevante Laborparameter zurückgeführt werden kann.

### **3.6.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit**

In beiden Studien konnte unter Ramucirumab ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichstherapie gezeigt werden. Dieser Effekt war jedoch weniger ausgeprägt unter der Ramucirumab-Monotherapie. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Subgruppenergebnisse hinsichtlich der Studienregionen in den beiden Studien, ergeben sich weniger konsistente Effekte zum Überleben für die Region, in der Europa eingeschlossen wurde. In der Kombinationstherapie (RAINBOW-Studie) ist der Effekt in der Subgruppe mit Europa ähnlich dem Gesamteffekt (HR=0,82 und HR=0,73). In der REGARD-Studie mit der Monotherapie hingegen wird der in der Primäranalyse gezeigte Überlebensvorteil in der Subgruppe mit Europa nicht bestätigt.

Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte waren zum Teil heterogen. Zwar konnten teilweise statistisch signifikante Effekte in Bezug auf die mittels des EORTC-QLQ-C30 erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität und einzelnen Symptome beobachtet werden, jedoch sind diese Ergebnisse vor allem aufgrund der bereits zu Studienbeginn, insbesondere in der REGARD-Studie, sehr geringen Rücklaufquoten insgesamt kritisch zu sehen. Die ergänzende Erhebung des EQ-5D in der RAINBOW-Studie zeigte keine weiteren relevanten Veränderungen unter einer Therapie mit Ramucirumab (EQ-5D-VAS), wobei auch hier die Verlässlichkeit der Ergebnisse aufgrund der geringen Rücklaufquote fraglich ist. Die in beiden Studien explorativ erfasste Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes seit Studienbeginn mittels des ECOG-PS, wies lediglich Vorteile unter einer Monotherapie mit

Ramucirumab auf. Da der ECOG-PS derzeit jedoch nicht für die Beurteilung von Therapieeffekten validiert ist und zudem keine Angaben zu einem validierten klinisch relevanten Schwellenwert existieren, bleibt die Patientenrelevanz unklar.

Insgesamt kann von einem vergleichbaren Sicherheitsprofil von Ramucirumab in den Studien ausgegangen werden. Die EMA schätzt die Sicherheit zwar allgemein als akzeptabel und vergleichbar mit anderen VEGF-/VEGFR-Inhibitoren ein, dennoch sollte die erhöhte Anzahl an Hypertonien sowie thromboembolischen und Blutungsereignissen unter Ramucirumab beachtet werden. Aufgrund der insgesamt recht kurzen Behandlungsdauer in beiden Studien, insbesondere aber in der REGARD-Studie, liegt derzeit eine eingeschränkte Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab in der Behandlung des Magenkarzinoms vor.

#### **4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Ramucirumab darf nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Bei Auftreten einer medizinisch signifikanten Hypertonie, die mit antihypertensiver Therapie nicht angemessen kontrolliert werden kann, einer im Zusammenhang mit der Infusion stehenden schweren Infusionsreaktion, eines nephrotischen Syndroms oder starker Proteinurie, schwerer arterieller thromboembolischer Ereignisse, gastrointestinaler Perforationen, schwerer Blutungen oder sich spontan entwickelnder Fisteln, muss die Therapie mit Ramucirumab abgebrochen werden.

Die Ramucirumab-Therapie muss mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation vorübergehend unterbrochen werden.

## 5. Zusammenfassung der Bewertung

Ramucirumab ist für erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie zugelassen. Ramucirumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR-2) bindet.

Es handelt sich bei den beiden in der Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudien RAINBOW und REGARD um randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, internationale, doppelblinde, Phase-III-Studien, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Ramucirumab zum einen in Kombination mit Paclitaxel gegenüber Placebo + Paclitaxel und zum anderen als Monotherapie (+BSC) getestet wurden. Die Studienpopulation entsprach größtenteils der Zulassungspopulation.

Die Ergebnisse der beiden Studien werden in den folgenden Tabellen 48 und 49 unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Ramucirumab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

### RAINBOW-Studie

Tabelle 47: Zusammenfassende Darstellung der RAINBOW-Studienergebnisse

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel (N=330) vs. Placebo + Paclitaxel (N=335) n (%)	Effekt
<b>Mortalität</b>		
<i>Gesamt mortalität (primärer Endpunkt)</i>	<b>HR (95%-KI) / p-Wert</b>	
	0,807 (0,678;0,962) / 0,0169	↑↑
<b>Morbidität</b>		
<i>Symptomatik (anhand EORTC-QLQ-C30)</i>	<b>HR (95%-KI) / p-Wert</b>	
Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik <sup>1,2)</sup>		
- Übelkeit und Erbrechen	0,746 (0,574;0,969) / 0,0256	↑↑
- Durchfall	1,333 (1,007;1,764) / 0,0420	↓↓
<i>EQ-5D<sup>3,4,5)</sup></i>	<b>Änderung zum Ausgangswert MW (SD)<sup>4)</sup></b>	
- EQ-5D-VAS	-0,5 (20,03) vs. 1,7 (17,52)	--- <sup>5)</sup>
<i>Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS<sup>6)</sup></i>	<b>HR (95%-KI) / p-Wert</b>	
- ECOG-PS ≥ 2	0,798 (0,612;1,040) / 0,0941	↔

Endpunkt	Ramucirumab + Paclitaxel (N=330) vs. Placebo + Paclitaxel (N=335) n (%)	Effekt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> (anhand EORTC-QLQ-C30)		
Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität <sup>1,2)</sup> - Emotionale Funktion	<b>HR (95%-KI) / p-Wert</b>	
	0,642 (0,491;0,840) / 0,0012	↑↑
Responderanalysen <sup>1,3)</sup> - Körperliche Funktion - Rollenfunktion - Emotionale Funktion - Kognitive Funktion	<b>p-Wert<sup>7)</sup></b>	
	0,0362	↑↑
	0,0437	↑↑
	0,0180	↑↑
	0,0083	↑↑
<b>Sicherheit</b>		
<b>HR (95%-KI) / p-Wert</b>		
UE <sup>8)</sup>	324 (99,1) vs. 322 (97,9)	--- <sup>5)</sup>
SUE <sup>8)</sup>	153 (46,8) vs. 139 (42,2)	--- <sup>5)</sup>
Zeit bis zum Auftreten eines SUE <sup>9,10)</sup>	0,897 (0,712;1,131) / 0,3612	↔
UE vom CTCAE Grades $\geq 3$ <sup>8)</sup>	267 (81,7) vs. 206 (62,6)	--- <sup>5)</sup>
Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE Grades $\geq 3$ <sup>9,10)</sup>	1,461 (1,218;1,753) / <0,0001	↑
Therapieabbruch aufgrund eines UE <sup>8)</sup>	102 (31,2) vs. 80 (24,3)	--- <sup>5)</sup>
Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines UE <sup>9,10)</sup>	0,965 (0,719;1,296); 0,8101	↔
UE von speziellem Interesse		
Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (jeglicher Grad) <sup>9,10)</sup>		
- Blutungen/Hämorrhagien	137 (41,9) vs. 59 (17,9) 2,863 (2,027;4,042) / <0,0001	↑
- Hypertonie	82 (25,1) vs. 19 (5,8) 4,289 (2,603;7,068) / <0,0001	↑
- Proteinurie	55 (16,8) vs. 20 (6,1) 2,390 (1,430;3,995) / 0,0006	↑

<sup>1)</sup> An dieser Stelle liegt der Fokus bei der Darstellung auf den statistisch signifikanten Ergebnissen. Für die anderen Ergebnisse siehe Ergebnisteil.

<sup>2)</sup> Insgesamt sprechen die Kriterien nach Cochrane für ein geringes Verzerrungspotential. Aufgrund der jedoch bereits zu Beginn der Studie sehr geringen Rücklaufquote, muss die Reliabilität der Ergebnisse insgesamt kritisch gesehen werden. Zudem ist unklar, wie viele Fragebogen in den Analysen zur Zeit bis zu einer Verschlechterung seit Studienbeginn eingeflossen sind.

<sup>3)</sup> Ergebnisse zum Zyklus 2. Zu den späteren Erhebungszeitpunkten war die Rücklaufquote so gering, dass sie Ergebnisse als nicht mehr verlässlich und sinnvoll eingeschätzt werden.

<sup>4)</sup> Dieser Endpunkt wurde vom pU der Kategorie Lebensqualität zugeordnet. In der Nutzenbewertung wird der EQ-5D jedoch unter der Kategorie Morbidität dargestellt und bewertet.

<sup>5)</sup> Es wurde keine statistische Analyse durchgeführt.

<sup>6)</sup> Dieser Endpunkt wurde als explorativer Endpunkt in den Studien definiert und erhoben. Er wurde vom Hersteller keiner spezifischen Kategorie zugeordnet, jedoch in der Nutzenbewertung unter Morbidität bewertet.

<sup>7)</sup> 2-seitiger exakter Fisher-Test<sup>7)</sup> "nicht verschlechtert" (verbessert / stabil) vs. "verschlechtert / fehlende Daten" im Vergleich der Behandlungsgruppen.

<sup>8)</sup> Es muss die längere Behandlungsdauer unter Ramucirumab+Paclitaxel berücksichtigt werden (18,9 Wochen vs. 12,1 Wochen).

<sup>9)</sup> Es handelt sich um eine post-hoc durchgeführte Analyse.

<sup>10)</sup> Nach Aussagen des pU, liegt eine informative Zensurierung bei dieser Analyse vor. Aufgrund fehlender Angaben aus den Studienunterlagen (z. B. Definition der Ereignisse bzw. Zensurierungen), kann die Analyseverfahren nicht vollständig beurteilt werden.

**REGARD-Studie**

Tabelle 48: Zusammenfassende Darstellung der REGARD-Studienergebnisse

Endpunkt	Ramucirumab + BSC (N=238) vs. Placebo + BSC (N=117) n (%)	Effekt
<b>Mortalität (primärer Endpunkt)</b>		
<b>HR (95%-KI) / p-Wert</b>		
Gesamtmortalität (Primäranalyse)	0,776 (0,603;0,998) / 0,0473	↑↑
(A priori geplante) Subgruppenanalyse nach geographischer Region <sup>1)</sup>		
- Region NA (inkl. Europa) <sup>2)</sup>	0,896 (0,667;1,205) / 0,4665	↔
- Region SA <sup>2)</sup>	0,464 (0,265;0,813) / 0,0061	↑
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (anhand QLQ-C30, Symptomskalen)	--- <sup>3)</sup>	
Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands gemessen mittels des ECOG-PS <sup>4)</sup>	<b>HR (95%-KI) / p-Wert</b>	
- ECOG-PS ≥ 2	0,586 (0,414;0,829) / 0,0024	↑↑
<b>Lebensqualität</b>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels EORTC-QLQ-C30)	--- <sup>3)</sup>	
<b>Sicherheit</b>		
<b>HR (95%-KI) / p-Wert</b>		
UE <sup>5)</sup>	223 (94,5) vs. 101 (87,8)	--- <sup>8)</sup>
SUE <sup>6)</sup>	106 (44,9) vs. 51 (44,3)	--- <sup>8)</sup>
Zeit bis zum Auftreten eines SUE <sup>6,7)</sup>	0,793 (0,565;1,114) / 0,1789	↔
UE vom CTCAE Grades ≥ 3 <sup>5)</sup>	134 (56,8) vs. 67 (58,3)	--- <sup>8)</sup>
Zeit bis zum Auftreten eines UE vom CTCAE Grades ≥ 3 <sup>6,7)</sup>	0,791 (0,589;1,064) / 0,1193	↔
Therapieabbruch aufgrund eines UE <sup>5)</sup>	32 (13,6) vs. 8 (7,0)	--- <sup>8)</sup>
Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines UE <sup>6,7)</sup>	1,506 (0,689;3,291) / 0,3008	↔
UE von speziellem Interesse		
Zeit bis zum Auftreten eines UE von speziellem Interesse (jeglicher Grad) <sup>6,7)</sup>		
- Blutungen/Hämorrhagien	30 (12,7) vs. 13 (11,3) 0,989 (0,514;1,901) / 0,9732	↔
- Hypertonie	38 (16,1) vs. 9 (7,8) 1,839 (0,887;3,812) / 0,0957	↔
- Proteinurie	7 (3,0) vs. 3 (2,6) 0,917 (0,233;3,610) / 0,9022	↔

<sup>1)</sup> Siehe Diskussion zur Häufigkeit inkl. der diesbezüglich post-hoc durchgeführten Auswertungen einer PDT in der Studie.

<sup>2)</sup> Region NA = Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland; Region SA = Süd- und Zentralamerika, Indien, Südafrika, Jordanien, Ägypten, Saudi Arabien und Libanon.

- <sup>3)</sup> Bei der ersten Erhebung der Symptomatik zum Zyklus 4 betrug die absolute Rücklaufquote bereits weniger als 50 %. Eine Darstellung der Ergebnisse wird aufgrund dieser sehr geringen Datenlage als nicht mehr verlässlich und sinnvoll erachtet.
- <sup>4)</sup> Dieser Endpunkt wurde als explorativer Endpunkt in den Studien definiert und erhoben. Er wurde vom Hersteller keiner spezifischen Kategorie zugeordnet, jedoch in der Nutzenbewertung unter Morbidität bewertet.
- <sup>5)</sup> Es muss die längere Behandlungsdauer unter Ramucirumab+BSC berücksichtigt werden (8,0 Wochen vs. 6,0 Wochen).
- <sup>6)</sup> Es handelt sich um eine post-hoc durchgeführte Analyse.
- <sup>7)</sup> Nach Aussagen des pU, liegt eine informative Zensurierung bei dieser Analyse vor. Aufgrund fehlender Angaben aus den Studienunterlagen (z. B. Definition der Ereignisse bzw. Zensurierungen), kann die Analyseverfahren nicht vollständig beurteilt werden.
- <sup>8)</sup> P-Wert nicht berichtet.

## Referenzen

**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.

**Al-Batran SE, Ajani JA.** Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Cancer*. 2010;116(11):2511-2518.

**American Cancer Society.** Stomach Cancer. Datenstand 05.11.2014. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003141-pdf.pdf> [Zugriff am 07.11.2014].

**Bernini M, Barbi S, Roviello F, Scarpa A, Moore P, Pedrazzani C, et al.** Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *GastricCancer*. 2006;9(1):9-13.

**Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, Ferraroni M, Decarli A, Edefonti V, et al.** Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *AnnOncol*. 2013;24(6):1450-1458.

**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.

**Bowles MJ, Benjamin IS.** ABC of the upper gastrointestinal tract: Cancer of the stomach and pancreas. *BMJ*. 2001;323(7326):1413-1416.

**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.

**Campbell PT, Sloan M, Kreiger N.** Dietary patterns and risk of incident gastric adenocarcinoma. *AmJEpidemiol*. 2008;167(3):295-304.

**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.

**Compare D, Rocco A, Nardone G.** Risk factors in gastric cancer. *EurRevMedPharmacolSci*. 2010;14(4):302-308.

**Davis PA, Sano T.** The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: what are the facts? what are the suggestions? *Crit RevOncolHematol*. 2001;40(1):77-94.

**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.

**Die forschenden Pharmaunternehmen (vfa).** vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien. 2012.

**DIMDI.** ICD-10-GM Version 2014. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlqm2014/block-c15-c26.htm> [Zugriff am 07.11.2014].

**Dy GK, Krook JE, Green EM, Sargent DJ, Delaunoy T, Morton RF, et al.** Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007;25(23):3469-3474.

**Eli Lilly and Company.** Patientenpräferenzstudie Magenkarzinom - Ergebnisse der quantitativen Patientenbefragung (Stand: 14. Juli 2014). 2014.

**EUCAN International Agency for Research on Cancer.** Gastric cancer 2012. <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=8> [Zugriff am 07.11.2014].

**European Medicines Agency (a).** Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Oncology Working Party, 2012 Dezember. Report No.: EMA/CHMP/205/95/Rev.4.

**European Medicines Agency (b).** Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012 November. Report No.: EMA/768937/2012.

**European Medicines Agency.** CHMP assessment report CYRAMZA. 2014.

**European Medicines Agency.** Rapporteurs' Day 180 Joint Response Assessment Report Clinical (D180 JRAR clinical)– Assessment of the responses to the CHMP List of Outstanding Issues. 2014

**Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E.** Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *EurJCancer.* 2010;46(4):765-781.

**Food and Drug Administration (FDA).** Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007.

**Gallo A, Cha C.** Updates on esophageal and gastric cancers. *World JGastroenterol.* 2006;12:3237-3242.

**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.

**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.

**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.

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden Version 4.1. 2013.

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1 (Stand: 21. November 2011). 2011

**International Agency for Research on Cancer (IARC).** Stomach Cancer: Estimated incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). [Zugriff am 13.11.2014]

**International Conference on Harmonisation (ICH).** Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). 1996.

**Jaskowiak NT, Posner MT.** Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. In: Posner MT, editor. *Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract* BC Decker Inc 2002. p. 85-88.

**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.

**Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al.** Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008;19(7):689-701.

**Leitlinienprogramm Onkologie.** Magenkarzinom: "Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs". AWMF-Register-Nummer (032-009OL), Langversion. 2012. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-009L\\_S3\\_Magenkarzinon\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Adenokarzinome\\_Magen\\_oesophagogastralen\\_Uebergang\\_2012-02\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009L_S3_Magenkarzinon_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_Magen_oesophagogastralen_Uebergang_2012-02_01.pdf). [Zugriff am 07.11.2014].

**Lilly Deutschland GmbH.** Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete (Modul 2). April 2013.

**Lilly Deutschland GmbH.** Incidence of gastric cancer in German federal states and extrapolation to the overall German population. 2014.

**Lilly Deutschland GmbH.** Statistical Analysis Plan IMCL CP12-0922; I4T-IE-JVBE; RAINBOW (2013)

**Lilly Deutschland GmbH.** Statistical Analysis Plan IMCL CP12-0922; I4T-IE-JVBE; RAINBOW (2013; Version 4.0)

**Lilly Deutschland GmbH.** Statistical Analysis Plan: CP12-0715 (2012; Version 7.0)

**Lilly Deutschland GmbH.** Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Modul 3A und 3B). April 2013.

**Maritz Research.** Patientenpräferenzstudie Magenkarzinom, Lilly Deutschland GmbH, Studienbericht. 2014.

**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 für Gastroenterologie. 2011;49(4):461-531.

**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.

**National Cancer Institute.** National Cancer Institute fact sheet. Cancer staging. 2013. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging> [Zugriff am 13.11.2014].

**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.

**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.

**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.

**Rabin R, de Charro F.** EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of medicine. 2001;33(5):337-343.

**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.

**Robert Koch Institut.** Krebs in Deutschland; Magenkrebs. in: Zentrum für Krebsregisterdaten. Stand 13.12.2013. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs\\_node.html;jsessionid=0AF81502F003BDF9A95FA00B45651B25C.2\\_cid381](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html;jsessionid=0AF81502F003BDF9A95FA00B45651B25C.2_cid381). [Zugriff am 19.09.2014]

**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.

**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.

**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.

**Siewert JR, Stein HJ.** Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *BrJSurg*. 1998;85(11):1457-1459.

**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.

**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.

**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.

**Van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS.** Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value in Health* 2012 Jul-Aug;15(5):708-15.

**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.

**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.

**Zanghieri G, Di GC, Sacchetti C, Fante R, Sassatelli R, Cannizzo G, et al.** Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer*. 1990;66(9):2047-2051.