IQWiG-Berichte – Nr. 839

Ramucirumab (hepatozelluläres Karzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-73
Version: 1.0
Stand: 28.11.2019

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Ramucirumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
29.08.2019

Interne Auftragsnummer:
A19-73

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Schulze-Bergkamen, Henning, Marien-Hospital Wesel gGmbH, Wesel

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Anne-Kathrin Petri
- Judith Gibbert
- Petra Kohlepp
- Matthias Maiworm
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Ramucirumab, Karzinom – Hepatozelluläres, Nutzenbewertung, NCT01140347, NCT02435433

Keywords: Ramucirumab, Carcinoma – Hepatocellular, Benefit Assessment, NCT01140347, NCT02435433

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **vi**
Abbildungsverzeichnis ..... **viii**
Abkürzungsverzeichnis ..... **ix**
1 Hintergrund **1**
1.1 Verlauf des Projekts **1**
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung **1**
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments **2**
2 Nutzenbewertung **3**
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung **3**
2.2 Fragestellung **8**
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool **8**
2.3.1 Eingeschlossene Studien 9
2.3.2 Studiencharakteristika 9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen **19**
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte 19
2.4.2 Verzerrungspotenzial 21
2.4.3 Ergebnisse 23
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 31
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens **32**
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 32
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 35
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien **38**
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers **41**
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1) 41
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4) 41
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4) 41
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung 42
2.7.3.2 Studienpool 43
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4) 43
2.7.4.1 Studiendesign und Population 43
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial 44
2.7.4.3 Ergebnisse 46

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse 46
2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte 47
2.7.4.3.3 Studienergebnisse 50
2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 50
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4) 51
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4) 51
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4) 51
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4) 51
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 51
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 52
2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4) 52
2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 52
2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 53
2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 53
2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 53
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie 54
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) 54
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 54
3.1.2 Therapeutischer Bedarf 54
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 54
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 58
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) 58
3.2.1 Behandlungsdauer 58
3.2.2 Verbrauch 58
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 59
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 59
3.2.5 Jahrestherapiekosten 59

3.2.6 Versorgungsanteile 59
3.3 Konsequenzen für die Bewertung 60
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung 61
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete 61
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 61
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen 62
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 63
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 64
5 Literatur 66
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven 69
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen 74
Anhang C – Angaben zu Folgetherapien 85
Anhang D − Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 86
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) 87

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab 3
Tabelle 3: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab 8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 10
Tabelle 7 Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 16
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 18
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 19
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 21
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 22
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 24
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 33
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC 36
Tabelle 17: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 37
Tabelle 18: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 61
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 62
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient 63
Tabelle 21: Häufige UEs, die bei mindestens 20 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH) 75
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH) 77

Tabelle 23: Häufige SUEs, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH) 78
Tabelle 24: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH) 79
Tabelle 25: Häufige UEs, die bei mindestens 20 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH-2) 80
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH-2) 81
Tabelle 27: Häufige SUEs, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH-2) 82
Tabelle 28: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH-2) 83
Tabelle 29: Folgetherapien (≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm der Studie) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 85
Tabelle 30: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC 86

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 69
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 69
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 70
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UEs aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 70
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zu Ödem peripher (PT, UE) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 70
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 71
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 71
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 71
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 72
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zu Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 72
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zu Hyperbilirubinämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 72
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zu Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 73
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zu Blutungen / Hämorrhagien (präspezifizierte Zusammenstellung von PTs) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 73
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zu hepatische Enzephalopathie (PT, SUE) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2 73

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFP	Alpha-Fetoprotein
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best supportive Care
CHMP	Commitee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsagentur)
FACT-Hep	Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary
FHSI-8	FACT Hepatobiliary Symptom Index-8
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis-C-Virus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for regulatory Activities
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell für Messwiederholungen)
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Abkürzung	Bedeutung
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ramucirumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.08.2019 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ramucirumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.08.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die ein Serum-Alpha-Fetoprotein von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	**Best supportive Care**[b] oder Cabozantinib
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt dem G-BA und wählt Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wurden die Studien REACH und REACH-2 eingeschlossen. Die Studien haben ein sehr ähnliches Studiendesign und werden nachfolgend – wenn nicht anders angegeben − gemeinsam beschrieben. Beide Studien sind randomisierte, placebokontrollierte,

doppelblinde, multizentrische Studien. In den Studien wurde eine Behandlung mit Ramucirumab + BSC mit Placebo + BSC verglichen. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die bereits eine Therapie mit Sorafenib erhalten hatten, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten im Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium C sein. Gegebenenfalls konnten auch Patienten mit einem BCLC-Stadium B geeignet sein, sofern die Erkrankung nicht für eine lokoregionäre Therapie infrage kam oder nicht auf eine lokoregionäre Therapie ansprach. Es wurden Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und mit nur leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A) eingeschlossen.

In die Studie REACH wurden Patientinnen und Patienten ungeachtet des Serum-AFP-Spiegels zu Studienbeginn eingeschlossen. Der pU legt Auswertungen einer relevanten Teilpopulation vor, die zu Studienbeginn einen Serum-AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml aufwies. Dies sind im Ramucirumab + BSC-Arm 119 und im Placebo + BSC-Arm 131 Patientinnen und Patienten.

In die Studie REACH-2 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Serum-AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml zu Studienbeginn eingeschlossen. In die Studie wurden 292 Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Ramucirumab + BSC (N = 197) oder Placebo + BSC (N = 95) randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung mit Ramucirumab erfolgte in beiden Studien entsprechend der Fachinformation. Laut Studienprotokoll waren die Studienärztinnen und Studienärzte angehalten, Patientinnen und Patienten individuell mit unterstützenden Therapien im Sinne von BSC zur Linderung von Symptomen und Komplikationen zu behandeln.

Primärer Endpunkt beider Studien war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der beiden Studien wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs ebenso als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC gegenüber BSC.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik (FSHI-8) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramicurumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien REACH und REACH-2 keine Endpunkte erhoben. Daraus ergibt sich in dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Spezifische UEs

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (System Organ Class [SOC], schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), Hyperbilirubinämie (Preferred Term [PT], schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) Untersuchungen (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3])

  Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Hyperbilirubinämie und Untersuchungen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC.

- Ödem peripher (PT, UE), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse (SOC, UE), Kopfschmerz (PT, UE) und Hypertonie (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3])

  Für die Endpunkte Ödem peripher, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse, Kopfschmerz und Hypertonie, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC.

- Erkrankungen der Niere und der Harnwege (SOC, UE) und Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und der Harnwege und Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ramucirumab + BSC. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren UE jeweils nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- Blutungen / Hämorrhagien und hepatische Enzephalopathie

  Für die Endpunkte Blutungen / Hämorrhagien und hepatische Enzephalopathie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC. Maßgeblich für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ist der positive Effekt mit dem Ausmaß erheblich und der Wahrscheinlichkeit Beleg für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber stehen mehrere negative Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit einem bis zu beträchtlichen Ausmaß und jeweils der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Weitere positive Effekte ergeben sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit einem bis zu beträchtlichen Ausmaß und ebenfalls jeweils der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Es ist allerdings fraglich, ob diese positiven Effekte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen sind, sondern stattdessen Symptome der Erkrankung abbilden. Die negativen Effekte stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + BSC.

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

Tabelle 3: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die ein Serum-Alpha-Fetoprotein von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	**Best supportive Care**[b] Oder Cabozantinib	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen[c]

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
c: In die Studien REACH und REACH-2 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit einem Child-Pugh-Stadium A eingeschlossen. Es bleibt daher unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. einem Child-Pugh-Stadium B oder C übertragen werden können.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Für die Bewertung ergibt sich eine Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die ein Serum-Alpha-Fetoprotein von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	**Best supportive Care[b]** oder Cabozantinib
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Festlegung der in Tabelle 4 genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA (Stand August 2019) erfolgte zeitgleich mit der Einreichung des Dossiers durch den pU. Mit dieser Festlegung hat der G-BA die Vergleichstherapie gegenüber seiner Festlegung vom Juni 2017 (Best supportive Care [BSC]) um die Option Cabozantinib erweitert.

Für die Bewertung bleibt dies ohne Konsequenz. Die vom pU benannte Vergleichstherapie BSC ist von den Alternativen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ramucirumab (Stand zum 03.07.2019)

- bibliografische Recherche zu Ramucirumab (letzte Suche am 03.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab (letzte Suche am 03.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab (letzte Suche am 05.09.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	**Studienkategorie**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	**Gesponserte Studie[a] (ja / nein)**	**Studie Dritter (ja / nein)**
I4T-IE-JVBF (REACH[b])	ja	ja	nein
I4T-MC-JVDE (REACH-2[b])	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Ramucirumab stimmt mit demjenigen des pU überein. Er beinhaltet die beiden Studien REACH und REACH-2, die Ramucirumab + BSC mit Placebo + BSC vergleichen.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
REACH	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit ▪ histologisch oder zytologisch bestätigtem, fortgeschrittenem oder inoperablem HCC[b, c, d] ▪ Vortherapie mit Sorafenib ▪ Child-Pugh-Stadium A[e] ▪ ECOG-PS 0 oder 1	▪ Ramucirumab + BSC (N = 283) ▪ Placebo + BSC (N = 282) Davon relevante ausgewertete Teilpopulation[f]: ▪ Ramucirumab + BSC (n = 119) ▪ Placebo + BSC (n = 131)	▪ Screening: innerhalb von 14 Tagen ▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme ▪ Beobachtung[g] endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod bzw. Studienende	154 Zentren in: Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Ungarn, USA 11/2010–03/2015 Datenschnitt: 03/2014[h]	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs
REACH-2	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit: ▪ histologisch oder zytologisch bestätigtem, fortgeschrittenem oder inoperablem HCC[b, i, j] ▪ AFP ≥ 400 ng/ml ▪ Vortherapie mit Sorafenib ▪ Child-Pugh-Stadium A ▪ ECOG-PS 0 oder 1	▪ Ramucirumab + BSC (N = 197) ▪ Placebo + BSC (N = 95)	▪ Screening: innerhalb von 21 Tagen ▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme erfüllt waren ▪ Beobachtung[g] endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod bzw. Studienende	92 Zentren in: Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Österreich, Polen, Schweiz, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich, USA 07/2015–laufend[k] Datenschnitt: 03/2018[l]	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Patientinnen und Patienten bei Randomisierung im BCLC-Stadium C; Patientinnen und Patienten im BCLC Stadium B konnten geeignet sein, sofern die Erkrankung nicht für eine lokoregionäre Therapie infrage kam oder nicht auf eine lokoregionäre Therapie ansprach.
c: Patientinnen und Patienten mit fibrolamellärem Karzinom waren von der Studie ausgeschlossen.
d: Bei fehlender histologisch bestätigter Diagnose sollten die Patientinnen und Patienten bei Eintritt in die Studie klinische, biochemische oder radiologische Befunde aufweisen, die mit der Diagnose einer Leberzirrhose vereinbar waren und es sollte sich ein Herd von mindestens 2 cm mit charakteristischer Vaskularisierung in der triphasischen Computertomografie (CT) oder in der Magnetresonanztomografie (MRT) mit Gadolinium zeigen.
e: Laut den Versionen 1.0–4.0 des Protokolls wurden Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh-Score < 9 in die Studie eingeschlossen (CP-A oder CP-B). In Version 5.0 des Protokolls (04 September 2012) wurde festgelegt, dass Patientinnen und Patienten im CP-B von der Aufnahme in die Studie (aufgrund von Imbalancen bei hepatischen UE im Ramucirumab + BSC-Arm) auszuschließen seien.
f: Die relevante Teilpopulation umfasste Patientinnen und Patienten mit einem Serum-AFP-Spiegel von ≥ 400 ng/ml zu Studienbeginn.
g: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.
h: finale Analyse von insgesamt 438 Todesfällen, entsprechend dem prädefinierten Datenschnitt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben
i: Bei Fehlen eines histologischen Befunds war eine Diagnose von Leberzirrhose und HCC mittels klassischer bildgebender Verfahren akzeptabel.
j: Patientinnen und Patienten mit einem fibrolamellärem HCC oder einem gemischten hepatozellulären Cholangiokarzinom waren von der Studie ausgeschlossen.
k: geplantes Studienende 06/2020
l: finale Analyse von insgesamt 221 Todesfällen, entsprechend dem prädefinierten Datenschnitt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben

AFP: Alpha-Fetoprotein; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best supportive Care; CP-A: Child-Pugh-Stadium A; CP-B: Child-Pugh-Stadium B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; HCC: hepatozelluläres Karzinom; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7 Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
REACH	Ramucirumab, 8 mg/kg[a], Tag 1 eines jeden Zyklus (alle 2 Wochen), i. v. (über ca. 60 Minuten) + BSC (nach Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes)	Ramucirumab-Placebo, Tag 1 eines jeden Zyklus (alle 2 Wochen), i. v. (über ca. 60 Minuten) + BSC (nach Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes)
	Bis zu 2 Dosisanpassungen aufgrund von UEs erlaubt: ▪ Dosisreduktion: ▫ 1.: 8 mg/kg → 6 mg/kg (alle 2 Wochen) ▫ 2.: 6 mg/kg → 5 mg/kg (alle 2 Wochen) ▪ Therapieabbruch bei inakzeptabler Toxizität (z. B.: folgende CTCAE-Grad 3 oder 4 Ereignisse: infusionsbedingte Reaktion, Blutung / hämorrhagisches Ereignis) ▪ Dosisverzögerungen waren erlaubt	
	Erlaubte Vorbehandlung ▪ Vorbehandlung mit Sorafenib (bis maximal 14 Tage vor der Randomisierung) als einzige systemische Therapie des fortgeschrittenen HCC **Nicht erlaubte Vorbehandlung** ▪ systemische, zielgerichtete Therapie mit VEGF-Inhibitoren oder VEGF-Rezeptor-Inhibitoren (außer Sorafenib) ▪ hepatische lokoregionäre Therapie innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung ▪ jegliche Transfusion von Blutkomponenten, Erythropoietin, ein Albumin-Präparat oder G-CSFs innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung[b] ▪ Bestrahlung von nicht hepatischen Geweben (z. B. Knochenmetastasen) innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung ▪ eine größere Operation innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung, oder ein zentraler Venenzugang innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung ▪ Lebertransplantation **Erlaubte Begleitbehandlung** ▪ Prämedikation mit Histamin H1 Antagonisten (z. B. Diphenhydramin Hydrochlorid) empfohlen[c] ▪ BSC wie klinisch angemessen zur Behandlung aller Symptome und Komplikationen ▪ supportive Behandlung z. B. mit Antikoagulantia, Antidiarrhoika, Antiemetika, Analgetika Antibiotika, antivirale Therapie, Appetitanreger, Wachstumsfaktoren und Bluttransfusionen **Nicht erlaubte Begleitbehandlung** ▪ Bestrahlung[d], Chemotherapie, biologische Reaktionsmodifikatoren, oder andere in der Prüfung befindliche Antikrebsmedikamente[e] ▪ chronische Therapie mit Thrombozyten-Aggregationshemmern, einschließlich NSARs therapeutische Antikoagulation mit Warfarin, niedrig-molekularem Heparin, oder ähnliche Arzneistoffe	
REACH-2[f]	siehe Studie REACH	

(Fortsetzung)

Tabelle 7 Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

a: Eine Neuberechnung der Dosis war erforderlich, wenn die Änderung des Körpergewichts mehr als 10 % des Körpergewichts bei der vorausgegangenen Dosisberechnung betrug.
b: REACH-2: Transfusionen mit Blutprodukten 7 Tage vor Baseline-Untersuchungen nicht erlaubt, sonst keine Einschränkungen
c: REACH-2: Prämedikation vorgeschrieben
d: REACH-2: palliative Radiotherapie erlaubt (wenn aus medizinischer Sicht notwendig und nach Rücksprache mit dem Sponsor)
e: REACH-2: andere systemische Antikrebstherapie, hormonelle Krebstherapie, kurativer operativer Eingriff / Prozeduren zur Krebsbehandlung nicht erlaubt
f: Unterschiede zur Studie REACH sind als Fußnote aufgeführt.

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology for Adverse Events; G-CSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factors; HCC: hepatozelluläres Karzinom; i. v.: intravenös; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor; vs.: versus

Die Studien REACH und REACH-2 haben ein sehr ähnliches Studiendesign und werden nachfolgend – wenn nicht anders angegeben − gemeinsam beschrieben. Beide Studien sind randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studien. In den Studien wurde eine Behandlung mit Ramucirumab + BSC mit Placebo + BSC verglichen. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die bereits eine Therapie mit Sorafenib erhalten hatten, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten im Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium C sein. Gegebenenfalls konnten auch Patienten mit einem BCLC-Stadium B geeignet sein, sofern die Erkrankung nicht für eine lokoregionäre Therapie infrage kam oder nicht auf eine lokoregionäre Therapie ansprach. Es wurden Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und mit nur leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A) eingeschlossen.

Die Zulassung von Ramucirumab in der vorliegenden Indikation umfasst Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden und einen Serum-AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml aufweisen [3]. In die initiale Studie REACH wurden Patientinnen und Patienten ungeachtet des Serum-AFP-Spiegels zu Studienbeginn eingeschlossen. In die Studie wurden 565 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Ramucirumab + BSC (N = 283) oder Placebo + BSC (N = 282) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region und nach Ätiologie der Erkrankung zu Studienbeginn (Hepatitis-B-Virus [HBV] / Hepatitis-C-Virus [HCV] / Andere). Der pU legt Auswertungen einer Teilpopulation vor, die zu Studienbeginn einen Serum-AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml aufwies. Dies sind im Ramucirumab + BSC-Arm 119 und im Placebo + BSC-Arm 131 Patientinnen und Patienten. Die vom pU vorgelegten Auswertungen umfassen die relevante Teilpopulation der Studie REACH und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Die folgenden Ausführungen beziehen sich jeweils auf die relevante Teilpopulation.

In die Studie REACH-2 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Serum-AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml zu Studienbeginn eingeschlossen. Es wurden 292 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Ramucirumab + BSC (N = 197) oder Placebo + BSC (N = 95) randomisiert zugeteilt. In der Studie REACH-2 erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach geografischer Region, nach makrovaskulärer Invasion (ja / nein) und dem ECOG-PS (0 / 1).

Laut Fachinformation soll Ramucirumab bei Patientinnen und Patienten mit einem Child-Pugh-Stadium B oder C zwar mit Vorsicht angewendet werden [3], diese sind jedoch nicht vom Anwendungsgebiet ausgeschlossen. Auch Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 sind vom Anwendungsgebiet umfasst. Die Populationen der Studie REACH und REACH-2 decken somit hinsichtlich des Erkrankungsstadiums das Anwendungsgebiet von Ramucirumab nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem Child-Pugh-Stadium B oder C, bzw. auf solche mit einem ECOG-PS > 1 übertragen werden können.

Die Behandlung mit Ramucirumab erfolgte in beiden Studien nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entspricht der Fachinformation. Gemäß der Fachinformation sollte in beiden Studien die Dosis der Studienmedikation bei inakzeptabler Toxizität reduziert werden. In der Studie REACH traten bei 29 (24,4 %), bzw. 18 (14,1 %) Patientinnen und Patienten im Ramucirumab + BSC-Arm bzw. Placebo + BSC-Arm unerwünschte Ereignisse (UEs) auf, die zu einer Dosisanpassung führten. In der Studie REACH-2 war eine solche Dosisanpassung aufgrund von UEs bei 67 (34,0 %), bzw. 12 (12,6 %) Patientinnen und Patienten im Ramucirumab + BSC-Arm bzw. Placebo + BSC-Arm notwendig. Laut Studienprotokoll waren die Studienärztinnen und Studienärzte angehalten, Patientinnen und Patienten individuell mit unterstützenden Therapien im Sinne von BSC zur Linderung von Symptomen und Komplikationen zu behandeln.

In beiden Studien erfolgte die Behandlung bis zum Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligung.

Primärer Endpunkt beider Studien war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand und UEs.

Für die Gesamtpopulation der Studie REACH war die finale Analyse nach 438 Todesfällen geplant. Die finale Analyse wurde im März 2015 durchgeführt. In der Studie REACH-2 war die finale Analyse nach 221 Todesfällen geplant. Diese erfolgte mit dem Datenschnitt im März 2018.

Nach Abbruch der Studienmedikation konnten andere systemische oder lokale Folgetherapien ohne Einschränkung durchgeführt werden. Eine systemische, nicht radiologische Krebstherapie erhielten in der Studie REACH im Ramucirumab + BSC-Arm 36,1 % und im Placebo + BSC-Arm 24,4 % der Patientinnen und Patienten. In der Studie REACH-2 waren es 26,9 % im

Ramucirumab + BSC-Arm und 28,4 % im Placebo + BSC-Arm (siehe Tabelle 29). In beiden Studien war im Ramucirumab-Arm eine Fortführung der Behandlung mit Ramucirumab nach Studienende erlaubt. Ebenso war in der Studie REACH-2 ein Wechsel der Behandlung der Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm zu Ramucirumab erlaubt. Es erhielten jedoch keine Patientinnen und Patienten als Folgetherapie Ramucirumab.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
REACH	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ maximal bis zum Studienende
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ innerhalb von 7 Tagen nach Abbruch der Studienbehandlung
Symptomatik (FHSI-8)	▪ innerhalb von 7 Tagen nach Abbruch der Studienbehandlung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ nicht erhoben
Nebenwirkungen	
UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	▪ 30–45 Tage nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation
SUEs, Abbruch wegen UEs	▪ sollten bis zum Abklingen oder Stabilisierung des Ereignisses nachbeobachtet werden
REACH-2	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ maximal bis zum Studienende
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ innerhalb von 7 Tagen nach Abbruch der Studienbehandlung
Symptomatik (FHSI-8)	▪ innerhalb von 7 Tagen nach Abbruch der Studienbehandlung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ 30 Tage (±7 Tage) nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index-8; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation

(zuzüglich 30 bis 45 Tage für UEs) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben würden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie / **Charakteristika** / **Kategorie**	**REACH**		**REACH-2**	
	Ramucirumab + BSC	**Placebo + BSC**	**Ramucirumab + BSC**	**Placebo + BSC**
	N[a] = 119	**N[a] = 131**	**N[a] = 197**	**N[a] = 95**
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	62 [34; 84]	59 [25; 83]	64 [30; 88]	64 [26; 85]
Geschlecht [w / m], %	23 / 77	16 / 84	22 / 78	17 / 83
Abstammung, n (%)				
asiatisch	66 (55,5)	78 (59,5)	102 (51,8)	45 (47,4)
kaukasisch	50 (42,0)	49 (37,4)	60 (30,5)	31 (32,6)
andere[b]	3 (2,5)[c]	4 (3,1)[c]	35 (17,8)[c, d]	19 (20,0)[c, d]
geografische Region, n (%)				
Europa	43 (36,1[c])	42 (32,1[c])	82 (41,6[c])	43 (45,3[c])
Rest der Welt	76 (63,9[c])	89 (67,9[c])	115 (58,4[c])	52 (54,7[c])
ECOG-PS, n (%)				
0	60 (50,4)	63 (48,1)	113 (57,4)	55 (57,9)
1	59 (49,6)	68 (51,9)	84 (42,6)	40 (42,1)
Child-Pugh-Stadium zu Baseline, n (%)				
A – 5 Punkte	67 (56,3)	81 (61,8)	123 (62,4)	54 (56,8)
A – 6 Punkte	48 (40,3)	48 (36,6)	74 (37,6)	41 (43,2)
B – 7 Punkte	1 (0,8)	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)
B – 8 Punkte	3 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BCLC Stadium zu Baseline				
Stadium B	11 (9,2)	9 (6,9)	34 (17,3)	20 (21,1)
Stadium C	108 (90,8)	122 (93,1)	163 (82,7)	75 (78,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	**REACH**		**REACH-2**	
Charakteristika **Kategorie**	**Ramucirumab + BSC**	**Placebo + BSC**	**Ramucirumab + BSC**	**Placebo + BSC**
	N[a] = 119	**N[a] = 131**	**N[a] = 197**	**N[a] = 119**
Ätiologie der Lebererkrankung				
Hepatitis B	53 (44,5)	66 (50,4)	71 (36,0)	36 (37,9)
Hepatitis C	35 (29,4)	28 (21,4)	48 (24,4)	28 (29,5)
Hepatitis A	k. A.	k. A.	0 (0)	1 (1,1)
Hepatitis, Non-A, Non-B, Non-C	k. A.	k. A.	2 (1,0)	1 (1,1)
signifikanter vorheriger Alkoholgenuss	23 (19,3)	22 (16,8)	48 (24,4)	21 (22,1)
Steatohepatitis (NASH, Fettleber)	7 (5,9)	7 (5,3)	19 (9,6)	4 (4,2)
Hämochromatose	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,5)	0 (0)
primäre biliäre Zirrhose	k. A.	k. A.	2 (1,0)	2 (2,1)
kryptogene Zirrhose	k. A.	k. A.	12 (6,1)	4 (4,2)
Andere / Unbekannt	15 (12,6)[c]	19 (14,5)[c]	12 (6,1)	3 (3,2)
makrovaskuläre Invasion	43 (36,1)	44 (33,6)	70 (35,5)	33 (34,7)
extrahepatische Ausbreitung	85 (71,4)	101 (77,1)	141 (71,6)	70 (73,7)
AFP-Wert zu Baseline [ng/ml], Median [Q1; Q3]	5293,0 [1295; 29 100]	7022,0 [1322; 30 027]	3920,0 [12003; 22 534]	2741,0 [1321; 21 538]
Therapieabbruch, n (%)	k. A.[e]	k. A.[e]	186 (94,4)[f]	95 (100,0)[f]
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: bezogen auf die folgenden Kategorien: Schwarz oder afroamerikanisch, mehrere Zugehörigkeiten, Fehlend und Andere
c: eigene Berechnung
d: Abstammung wurde bei Patientinnen und Patienten in Frankreich nicht erhoben; Abstammung musste außerhalb der Vereinigten Staaten nicht erhoben werden; Anweisungen im eCRF: "Wenn die Informationen nicht vom Studienteilnehmer angegeben wurden, bitte "nicht zutreffend" eintragen."
e: Angaben zu Therapieabbrechern sind lediglich für die Gesamtpopulation der Studie REACH vorhanden.
f: davon Abbruch wegen Progression, n (%): Ramucirumab + BSC: 129 (65,5) vs. Placebo + BSC: 77 (81,1)
AFP: Alpha-Fetoprotein; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; eCRF: Electronic Case Report Form; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patienten sind sowohl zwischen der Studie REACH und der Studie REACH-2 als auch zwischen den Behandlungsarmen größtenteils vergleichbar. Die Studienteilnehmer waren zu etwa 80 % männlich, was auf die höhere Erkrankungsrate von Männern zurückzuführen ist [4]. Die meisten Patientinnen und

Patienten befanden sich zu Studienbeginn im BCLC-Stadium C mit einer guten Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A). In der Studie REACH lag der mediane Serum-AFP-Spiegel mit ca. 6000 ng/ml zu Studienbeginn deutlich höher als in der Studie REACH-2 mit ca. 3500 ng/ml. In beiden Studien lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit asiatischer Abstammung bei ca. 50 %. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hepatitis B oder Hepatitis C in der Ätiologie der Lebererkrankung lag in beiden Studien bei über 50 %.

Zusammenfassend sind die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten zwischen den Studien hinreichend ausgewogen.

Tabelle 10 zeigt für beide Studien die durchschnittliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie**	**Ramucirumab + BSC**	**Placebo + BSC**
REACH	N = 119	N = 131
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Min; Max]	8,0 [k. A.]	6,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
REACH-2	N = 197	N = 95
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Min; Max]	12,00 [2,00; 107,29]	8,00 [2,00; 43,00]
Mittelwert (SD)	20,05 (19,93)	10,45 (7,69)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	7,9 [0,2; 27,0]	6,6 [0,5; 22,2]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.

BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Die mediane Behandlungsdauer war im Ramucirumab + BSC-Arm mit 8,0 Wochen in der Studie REACH im Vergleich zum Placebo + BSC-Arm mit 6,1 Wochen, bzw. in der Studie REACH-2 mit 12,0 vs. 8,0 Wochen deutlich länger. Die Beobachtungsdauer ist nur für das

Gesamtüberleben in der Studie REACH-2 angegeben und betrug dort 7,9 Monate im Ramucirumab + BSC-Arm im Vergleich zu 6,6 Monate im Placebo + BSC-Arm. Es liegen keine Angaben zu Beobachtungsdauern für die Endpunkte Morbidität und UEs vor. Endpunkte zur Morbidität sollten bis zum Behandlungsabbruch und Endpunkte zu UEs bis 30 bzw. 45 Tage nach Behandlungsabbruch beobachtet werden. Daraus lässt sich schließen, dass die Beobachtungsdauern zu den Endpunkten Morbidität und UEs in den Ramucirumab + BSC-Armen der beiden Studien jeweils deutlich länger waren als in den Placebo + BSC-Armen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
REACH	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
REACH-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik (FACT Hepatobiliary Symptom Index-8 [FHSI-8])
  - Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE-Grad] ≥ 3)
  - Abbruch wegen UEs
  - Gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Symptomatik (FHSI-8)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**SUEs**	**Abbruch wegen UEs**	**Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)**	**Weitere spezifische UEs[a]**
REACH	ja	nein[b]	nein[b]	nein[c]	ja	ja	ja	ja
REACH-2	ja	nein[b]	nein[b]	nein[c]	ja	ja	ja	ja

a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Ödem peripher (PT, UE), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE), Kopfschmerz (PT, UE), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Hyperbilirubinämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), Blutungen / Hämorrhagien (präspezifizierte Zusammenstellung von PTs), hepatische Enzephalopathie (PT, SUE)
b: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
c: Endpunkt nicht erhoben

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index-8; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (FHSI-8)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs[a]
REACH	N	N	–[b]	–[b]	–[c]	H[d]	N[e]	H[d]	H[d]
REACH-2	N	N	–[b]	–[b]	–[c]	H[d]	N[e]	H[d]	H[d]

a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Ödem peripher (PT, UE), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE), Kopfschmerz (PT, UE), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Hyperbilirubinämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), Blutungen / Hämorrhagien (präspezifizierte Zusammenstellung von PTs), hepatische Enzephalopathie (PT, SUE)
b: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
c: Endpunkt nicht erhoben
d: unvollständige Beobachtungen bei potenziell informativen Gründen
e: Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FHSI-8: Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index-8; H: hoch; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Grund dafür sind unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Der pU betrachtet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den UE im Gesamten und bewertet dieses als niedrig.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ramucirumab + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die einen Serum-AFP-Spiegel von ≥ 400 ng/ml aufweisen und zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind, soweit verfügbar, in Anhang A dargestellt.

Tabellen mit den häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbruch wegen UEs finden sich in Anhang B.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Studie**	**Ramucirumab + BSC**		**Placebo + BSC**		**Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
Mortalität					
Gesamtüberleben					
REACH	119	7,82 [5,82; 9,33] 99 (83,2)	131	4,21 [3,68; 4,76] 116 (88,5)	0,67 [0,51; 0,90]; 0,006[b]
REACH-2	197	8,51 [7,00; 10,58] 147 (74,6)	95	7,29 [5,42; 9,07] 74 (77,9)	0,71 [0,53; 0,95]; 0,020[b]
Gesamt[c]	316	8,08 [6,87; 9,30] 246 (77,8)	226	5,03 [4,34; 6,08] 190 (84,1)	0,69 [0,57; 0,84]; < 0,001
Morbidität					
Symptomatik (FHSI-8)	keine verwertbaren Daten				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen[d]					
UEs (ergänzend dargestellt)					
REACH	119	0,23 [0,10; 0,39] 115[e] (96,6)	128	0,43 [0,30; 0,49] 124[e] (96,9)	–
REACH-2	197	0,33 [0,20; 0,39] 191 (97,0)	95	0,46 [0,26; 0,56] 82 (86,3)	–
SUEs					
REACH	119	14,49 [5,85; n. b.] 43[e] (36,1)	128	6,74 [3,09; n. b.] 47[e] (36,7)	0,94 [0,62; 1,42]; 0,754
REACH-2	197	16,39 [7,62; n. b.] 66[e] (33,5)	95	6,14 [3,94; 9,86] 27[e] (28,4)	0,81 [0,51; 1,29]; 0,375
Gesamt[c]	316	14,49 [7,62; n. b.] 109 (34,5)	223	6,74 [3,94; 18,07] 74 (33,2)	0,88 [0,64; 1,20]; 0,413

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ramucirumab + BSC N	Ramucirumab + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Placebo + BSC N	Placebo + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	3,25 [2,00; 7,13] 65 (54,6)	128	2,33 [1,87; 3,42] 74[e] (57,8)	0,89 [0,64; 1,25]; 0,484
REACH-2	197	3,65 [2,60; 5,16] 116 (58,9)	95	5,06 [2,79; 6,14] 42 (44,2)	1,04 [0,73; 1,49]; 0,837
Gesamt[c]	316	3,61 [2,63; 4,67] 181 (57,3)	223	3,09 [2,33; 3,91] 116 (52,0)	0,96 [0,75; 1,22]; 0,713
Abbruch wegen UEs					
REACH	119	24,18 [14,62; 24,18] 17[e] (14,3)	128	n. e. [7,56; n. b.] 13 (10,2)	1,09 [0,52; 2,27]; 0,827
REACH-2	197	19,55 [13,37; n. b.] 35 (17,8)	95	n. e. 10 (10,5)	1,07 [0,51; 2,22]; 0,865
Gesamt[c]	316	19,55 [14,62; n. b.] 52 (16,5)	223	n. e. 23 (10,3)	1,08 [0,64; 1,81]; 0,783
Oedem peripher (PT, UE)					
REACH	119	7,85 [5,52; n. b.] 42 (35,3)	128	n. e. [6,11; n. b.] 25 (19,5)	1,83 [1,11; 3,01]; 0,016
REACH-2	197	16,59 [8,80; n. b.] 50 (25,4)	95	n. e. 13 (13,7)	1,58 [0,85; 2,93]; 0,142
Gesamt[c]	316	16,59 [8,77; n. b.] 92 (29,1)	223	n. e. 38 (17,0)	1,73 [1,17; 2,55]; 0,005
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE)					
REACH	119	k. A. 4 (3,3)[f]	128	k. A. 0 (0)[f]	n. b.[g]; k. A.
REACH-2	197	n. e. [13,57; n. b.] 11 (5,6)	95	n. e. 0 (0)	n. b.[g]; 0,111
Gesamt[c]	316	n. e. 15 (4,7)	223	n. e. 0 (0)	n. b.[g]; 0,022

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE)					
REACH	119	n. e. [7,95; n. b.] 25 (21,0)	128	n. e. [6,74; n. b.] 17 (13,3)	1,35 [0,72, 2,51]; 0,351
REACH-2	197	n. e. [9,26; n. b.] 49 (24,9)	95	n. e. [6,44; n. b.] 8 (8,4)	2,27 [1,06; 4,87]; 0,030
Gesamt[c]	316	n. e. [9,26; n. b.] 74 (23,4)	223	n. e. [6,74; n. b.] 25 (11,2)	1,69 [1,05; 2,70]; 0,028
Kopfschmerz (PT, UE)					
REACH	119	n. e. 25 (21,0)	128	n. e. [7,52; n. b.] 9 (7,0)	3,16 [1,48; 6,78]; 0,002
REACH-2	197	k. A. 28 (14,2)	95	k. A. 5 (5,3)	2,69 [1,03; 6,97]; k. A.
Gesamt[c]	316	n. e. 53 (16,8)	223	n. e. 14 (6,3)	2,97 [1,63; 5,41]; < 0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)					
REACH	119	n. e. 11 (9,2)	128	n. e. 5 (3,9)	2,12 [0,73, 6,14]; 0,156
REACH-2	197	22,47 [13,34; 22,47] 26 (13,2)	95	n. e. 4 (4,2)	2,40 [0,83, 7,00]; 0,098
Gesamt[c]	316	22,47 [n. b.] 37 (11,7)	223	n. e. 9 (4,0)	2,26 [1,07; 4,79]; 0,029
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	13,54 [10,15; n. b.] 17 (14,3)	128	18,07 [4,24; n. b.] 27 (21,1)	0,56 [0,30; 1,04]; 0,061
REACH-2	197	n. e. 20 (10,2)	95	9,86 [n. b.] 9 (9,5)	0,74 [0,33; 1,65]; 0,457
Gesamt[c]	316	n. e. [15,41; n. b.] 37 (11,7)	223	18,07 [9,86; n. b.] 36 (16,1)	0,62 [0,38; 1,004]; 0,0499

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	n. e. 14 (11,8)	128	n. e. 3 (2,3)	4,60 [1,32; 16,09]; 0,009
REACH-2	197	n. e. 24 (12,2)	95	n. e. 5 (5,3)	1,98 [0,75; 5,23]; 0,161
Gesamt[c]	316	n. e. 38 (12,0)	223	n. e. 8 (3,6)	2,87 [1,32; 6,24]; 0,006
Hyperbilirubinaemie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
REACH	119	n. e. 3 (2,5)	128	15,87 [15,87; n. b.] 12 (9,4)	0,22 [0,06, 0,78]; 0,010
REACH-2	197	n. e. 0 (0)	95	n. e. 0 (0)	n. b.[g]
Gesamt[c]	316	n. e. 3 (0,9)	223	15,87 [15,87; n. b.] 12 (5,4)	0,22 [0,06; 0,78]; 0,010
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)[h]					
REACH	119	n. e. 16 (13,4)	128	n. e. [6,44; n. b.] 29 (22,7)	0,52 [0,28; 0,96]; 0,034
REACH-2	197	17,51 [11,99; n. b.] 28 (14,2)	95	n. e. 11 (11,6)	0,68 [0,32, 1,42]; 0,295
Gesamt[c]	316	n. e. [13,83; n. b.] 44 (13,9)	223	n. e. [8,25; n. b.] 40 (17,9)	0,58 [0,36; 0,92]; 0,020
Blutungen / Hämorrhagien (präspezifizierte Zusammenstellung von PTs)					
REACH	119	13,37 [5,55; n. b.] 31[e] (26,1)	128	16,62 [4,24; n. b.] 28[e] (21,9)	1,10 [0,66; 1,85]; 0,717
REACH-2	197	19,55 [11,99; n. b.] 48 (24,4)	95	9,86 [n. b.] 12 (12,6)	1,46 [0,77; 2,78]; 0,242
Gesamt[c]	316	13,83 [11,99; n. b.] 79 (25,0)	223	16,62 [9,86; n. b.] 40 (17,9)	1,24 [0,83; 1,84]; 0,296

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
hepatische Enzephalopathie (PT, SUE)					
REACH	119	n. e. 3 (2,5)	128	n. e. 0 (0)	n. b.[g]; 0,071
REACH-2	197	n. e. 3 (1,5)	95	n. e. 0 (0)	n. b.[g]; 0,431
Gesamt[c]	316	n. e. 6 (1,9)	223	n. e. 0 (0)	n. b.[g]; 0,053

a: sofern nicht anders angegeben, HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test; für gepoolte Analyse jeweils stratifiziert nach Studie
b: Analyse stratifiziert nach den Randomisierungsstrata der jeweiligen Studie
c: IPD-Metaanalyse
d: Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst (siehe Abschnitt 2.3.2)
e: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Zusatzauswertungen zu Modul 4 und sind mit diesem identisch. Die Diskrepanz ist geringfügig und somit nicht relevant.
f: eigene Berechnung
g: Da in mindestens 1 Behandlungsarm kein Ereignis auftrat, kann das HR nicht geschätzt werden.
h: beinhaltet die PTs Aspartataminotransferase erhöht und Bilirubin im Blut erhöht

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Beleg, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bei den Endpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs und spezifische UEs können maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC gegenüber BSC.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem FHSI-8, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet für den Endpunkt Symptomatik (FSHI-8) einen Beleg für einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) einen Beleg für einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien REACH und REACH-2 keine Endpunkte erhoben. Daraus ergibt sich in dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nebenwirkungen

In den Endpunkten zu den Gesamtraten der Nebenwirkungen – also UEs, schwerwiegende UEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs – sind neben therapiebezogenen auch krankheitsbezogene UEs enthalten. Diese sind zum einen auf die Tumorerkrankung an sich, also z. B. die Progression einer malignen Neoplasie, zurückzuführen. Zum anderen gehen auch unerwünschte Ereignisse ein, die sich auf Lebererkrankungen beziehen. Häufige Begleiterscheinungen einer Lebererkrankung sind z. B. ein Aszites, blutende Ösophagusvarizen oder Laborparameter wie ein erhöhter Bilirubin-Wert im Blut [4]. Der Anteil der in den UE Gesamtraten enthaltenen

therapiebezogenen und krankheitsbezogenen UEs in den Studien REACH und REACH-2 ist unklar. Diese Unsicherheit wird bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUE, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Wie oben beschrieben werden in diesen Endpunkten auch Ereignisse berücksichtigt, die auf die zugrunde liegende Erkrankung zurückzuführen sind. Bei diesen Ereignissen zeigen sich zumeist Vorteile von Ramucirumab (siehe Abschnitt 2.5.2). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass sich auch ohne die in den Gesamtraten beinhalteten Progressions- oder krankheitsbezogenen Ereignisse kein höherer Schaden von Ramucirumab ergeben würde. Insgesamt ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Hyperbilirubinämie, Untersuchungen

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Hyperbilirubinämie und Untersuchungen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Der pU zieht diese Endpunkte nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Ödem peripher, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse, Kopfschmerz und Hypertonie

Für die Endpunkte Ödem peripher, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse, Kopfschmerz und Hypertonie, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ramucirumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Die Einschätzung weicht größtenteils von der des pU ab. Der pU zieht nur Hypertonie und Ödem peripher zur Ableitung eines Zusatznutzens heran und leitet hier jeweils einen Beleg für einen höheren Schaden durch Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC ab.

Erkrankungen der Niere und der Harnwege und Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und der Harnwege und Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ramucirumab + BSC. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren UE jeweils nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich

jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Der pU zieht diese Endpunkte nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Blutungen / Hämorrhagien und hepatische Enzephalopathie

Für die Endpunkte Blutungen / Hämorrhagien und hepatische Enzephalopathie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Der pU zieht diese Endpunkte nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geografische Region (Europa; Rest der Welt)
- Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B; Hepatitis C; Andere)
- Krankheitsschwere über BCLC-Stadium (Stadium B vs. Stadium C)

Von den oben genannten Subgruppen waren alle außer geografische Region präspezifiziert.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs liegen zu den oben genannten Merkmalen Subgruppenanalysen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich keine Effektmodifikationen für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bei den spezifischen UEs Ödem peripher, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Kopfschmerz sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen war die Mehrheit der aufgetretenen Ereignisse jeweils nicht schwerwiegend / nicht schwer, daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC** **Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil (%)** **Effektschätzung [95 %-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
Mortalität		
Gesamtüberleben	7,82−8,51 vs. 4,21−7,29 Monate[c] HR: 0,69 [0,57; 0,84] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Mortalität $KI_o < 0,85$ Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Symptomatik (FHSI-8)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	14,49−16,39 vs. 6,14−6,74 Monate[c] HR: 0,88 [0,64; 1,20] p = 0,413	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	3,25−3,65 vs. 2,33−5,06 Monate[c] HR: 0,96 [0,75; 1,22] p = 0,713	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	19,55−24,18 vs. n. e. Monate[c] HR: 1,08 [0,64; 1,81] p = 0,783	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Oedem peripher (PT, UE)	7,85–16,59 vs. n. e. Monate[c] HR: 1,73 [1,17; 2,55] HR: 0,58 [0,39; 0,85][d] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE)	Ereignisanteile: 3,3–5,6 % vs. 0 %[c] HR: n. b. p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC** **Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil (%)** **Effektschätzung [95 %-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE)	n. e. vs. n. e. Monate[c] HR: 1,69 [1,05; 2,70] HR: 0,59 [0,37; 0,95][d] p = 0,028	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt[e]
Kopfschmerz (PT, UE)	k. A.–n. e. vs. k. A.–n. e. Monate[c] HR: 2,97 [1,63; 5,41] HR: 0,34 [0,18; 0,61][d] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)	n. e.–22,47 vs. n. e. Monate[c] HR: 2,26 [1,07; 4,79] HR: 0,44 [0,21; 0,94][d] p = 0,029	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt[e]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e.–13,54 vs. 9,86–18,07 Monate[c] HR: 0,62 [0,38; 1,004] p = 0,0499 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o \geq 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. Monate[c] HR: 2,87 [1,32; 6,24] HR: 0,35 [0,16; 0,76][d] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hyperbilirubinaemie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e.–15,87 Monate[c] HR: 0,22 [0,06; 0,78] p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e.–17,51 vs. n. e. Monate[c] HR: 0,58 [0,36; 0,92] p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC** **Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil (%)** **Effektschätzung [95 %-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Blutungen / Hämorrhagien (präspezifizierte Zusammenstellung von PTs)	13,37−19,55 vs. 9,86−16,62 Monate[c] HR: 1,24 [0,83; 1,84] p = 0,296	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
hepatische Enzephalopathie (PT, SUE)	Ereignisanteile: 1,5−2,5 % vs. 0 %[c] HR: n. b. p = 0,053	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c: minimale und maximale Quantile der Zeit bis zum Ereignis in den eingeschlossenen Studien
d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
e: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FHSI-8: FACT Hepatobiliary Symptom Index-8; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Mortalität ▪ Gesamtüberleben Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Hyperbilirubinämie (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Untersuchungen: (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Ödem peripher (PT, UE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Kopfschmerz (PT, UE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Morbidität: Keine verwertbaren Daten	
gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC. Maßgeblich für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ist der positive Effekt mit dem Ausmaß erheblich und der Wahrscheinlichkeit Beleg für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber stehen mehrere negative Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit einem bis zu beträchtlichen Ausmaß und jeweils der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Weitere positive Effekte ergeben sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit einem bis zu beträchtlichen Ausmaß und ebenfalls jeweils der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Es ist allerdings fraglich, ob diese positiven Effekte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen sind, sondern stattdessen Symptome der Erkrankung abbilden. Die negativen Effekte stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor

mit Sorafenib behandelt wurden, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ramucirumab + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die ein Serum-Alpha-Fetoprotein von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	**Best supportive Care**[b] oder Cabozantinib	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen[c]
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: In die Studien REACH und REACH-2 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit einem Child-Pugh-Stadium A eingeschlossen. Es bleibt daher unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. einem Child-Pugh-Stadium B oder C übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pUs ab, der insgesamt einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

REACH

Chau I, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D et al. Alpha-fetoprotein kinetics in patients with hepatocellular carcinoma receiving ramucirumab or placebo: an analysis of the phase 3 REACH study. Br J Cancer 2018; 119: 19-26.

Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, Malfertheiner P, Seitz JF, Park JO et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. Eur J Cancer 2017; 81: 17-25.

Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, Malfertheiner P, Seitz JF, Park JO et al. Corrigendum to 'Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study' [Eur J Canc 81 (2017) 17-25]. Eur J Cancer 2018; 100: 135-136.

Eli Lilly. Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie zum Vergleich des Arzneimittels Ramucirumab (IMC-1121B) und der besten unterstützenden Behandlung(BSC) gegen Placebo und der besten unterstützenden Behandlung als Zweitlinientherapie bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom nach Erstlinientherapie mit Sorafenib [online]. In: Deutsches Register Klinische Studien. [Zugriff: 31.10.2019]. URL: http://www.drks.de/DRKS00003671".

Eli Lilly. A study of ramucirumab (IMC-1121B) drug product (DP) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC as 2nd-Line treatment in participants with hepatocellular carcinoma after 1st-line therapy with sorafenib: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.12.2015 [Zugriff: 09.09.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01140347.

Eli Lilly. A study of ramucirumab (IMC-1121B) drug product (DP) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC as 2nd-line treatment in participants with hepatocellular carcinoma after 1st-line therapy with sorafenib: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.12.2015 [Zugriff: 09.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140347.

Eli Lilly Japan. A multicenter, randomized, double-blind, phase 3 study of ramucirumab (IMC-1121B) drug product and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH) [online]. In: Japic Clinical Trials Information. 17.12.2018 [Zugriff: 09.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101318.

ImClone. A multicenter, randomized, double-blind; phase 3 study of ramucirumab (IMC-1121B) drug product and best supportive care (BSC) versus placebo and bsc as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: study 14T-IE-JVBF (REACH); clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

ImClone. A multicenter, randomized, double-blind, phase 3 study of ramucirumab (IMC-1121B) drug product and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: study 14T-IE-JVBF (REACH); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

ImClone. A multicenter, randomized, double-blind, phase 3 study of ramucirumab (IMC-1121B) drug product and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 02.04.2016 [Zugriff: 09.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019318-26/results.

ImClone. A multicenter, randomized, double-blind, phase 3 study of ramucirumab (IMC-1121B) drug product and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019318-26".

Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: 2017 update. Oncology 2017; 93(Suppl 1): 135-146.

Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Kudo M, Yang L, Abada PB et al. Second-line ramucirumab therapy for advanced hepatocellular carcinoma (REACH): an East Asian and non-East Asian subgroup analysis. Oncotarget 2016; 7(46): 75482-75491.

Zhu AX, Baron AD, Malfertheiner P, Kudo M, Kawazoe S, Pezet D et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: analysis of reach trial results by child-pugh score. JAMA Oncol 2017; 3(2): 235-243.

Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(7): 859-870.

REACH-2

Eli Lilly. A study of ramucirumab (LY3009806) versus placebo in participants with hepatocellular carcinoma and elevated baseline alpha-fetoprotein: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.05.2019 [Zugriff: 31.10.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435433.

Eli Lilly. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line therapy with sorafenib [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005068-13.

Eli Lilly. A study of ramucirumab (LY3009806) versus placebo in participants with hepatocellular carcinoma and elevated baseline alpha-fetoprotein: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.05.2019 [Zugriff: 09.09.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02435433.

Eli Lilly. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line therapy with sorafenib; study JVDE (REACH-2); clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Eli Lilly. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line therapy with sorafenib; study JVDE (REACH-2); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Eli Lilly Japan. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line therapy with sorafenib [online]. In: Japic Clinical Trials Information. 17.12.2018 [Zugriff: 09.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152971.

Zhu AX, Kang Y, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(2): 282-296.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt im vorliegenden Anwendungsgebiet BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist BSC oder Cabozantinib. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA (Stand August 2019) erfolgte zeitgleich mit der Einreichung des Dossiers durch den pU. Dabei hat der G-BA die Vergleichstherapie gegenüber seiner Festlegung vom Juni 2017 (nur die Option BSC) um die Option Cabozantinib erweitert.

Für die Bewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da die vom pU benannte Vergleichstherapie BSC von den Alternativen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab im Vergleich zu BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Die vom pU genannte Fragestellung und die angeführten Ein- und Ausschlusskriterien sind geeignet, relevante Studien zu identifizieren.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation und die Intervention [6].

Zusammenfassung

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

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

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

Der pU schließt die Studien REACH und REACH-2 zum direkten Vergleich von Ramucirumab + BSC mit Placebo + BSC in seine Bewertung ein. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet, führt der pU die Nutzenbewertung auf Basis der relevanten Teilpopulation der Studie REACH (Patientinnen und Patienten mit einem AFP von ≥ 400 ng/ml) und der gesamten Population der Studie REACH-2 durch.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Basis des Studienpools des pU durchgeführt.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die Beschreibung der eingeschlossenen Studien REACH und REACH-2 gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flowchart vorzunehmen. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studien ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben. Das CONSORT-Flowchart stellt der pU jedoch lediglich für die Gesamtpopulationen der Studien dar. Entsprechend der Fragestellung wären hier jedoch für die Studie REACH die Daten der relevanten Teilpopulation darzustellen. Eine ausführliche Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung.

Studienpopulation

Der pU nennt in Modul 4 A eine Reihe von Patientencharakteristika, anhand derer er sowohl die relevante Teilpopulation der Studie REACH als auch die Gesamtpopulation der Studie REACH-2 charakterisiert. Die gewählten Merkmale ermöglichen eine hinreichende Charakterisierung der Studienpopulation. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind. Zudem wird nur die relevante Teilpopulation der Studie REACH betrachtet. Ergebnisse zu Therapieabbrechern liegen nur für die Studie REACH-2 vor. Für beide Studien liegen keine Ergebnisse zu Studienabbrechern vor.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt im Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4 A an, dass der hohe Anteil an Menschen mit asiatischer Abstimmung nicht der deutschen Versorgungsrealität entspräche. Dies sei jedoch

vertretbar, da es keine Hinweise gäbe, dass die geografische oder ethnische Herkunft der Patientinnen und Patienten eine prädiktive Bedeutung habe und auch andere Studien im Therapiegebiet einen erheblichen Anteil asiatischer Patientinnen und Patienten aufweisen [7-10]. Weiter führt der pU aus, dass das mittlere Erkrankungsalter von Patientinnen und Patienten in Deutschland im Jahr 2014 bei Männern 71 und bei Frauen 75 Jahre betrage [11]. Das Alter der Patientinnen und Patienten in den Studien REACH und REACH-2 liege mit 61 bzw. 64 Jahren jedoch deutlich niedriger. Der pU argumentiert jedoch, dass andere Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet ähnliche Patientencharakteristika aufzeigen würden und verweist auf andere Studien, welche vermuten ließen, dass das geringere Alter angesichts der ungünstigen Prognose der Patientinnen und Patienten keinen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben habe [12,13].

Zusammenfassend geht der pU von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte von RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.2 und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4-E.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Der Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der Studien REACH und REACH-2 wird zugestimmt.

Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Der pU bewertet das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen bei allen in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs zugestimmt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Das Verzerrungspotenzial der Ereigniszeitanalysen bei den Endpunkten SUEs und schweren UEs wird entgegen der Bewertung des pU bei beiden Studien wegen unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt. Diese Endpunkte wurden den Studien lediglich bis zu 30 bis 45 Tage nach Behandlungsende erhoben. Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe gesteuert, welche sich deutlich zwischen den Therapiearmen unterscheiden. In der Studie REACH haben von der Gesamtpopulation 67 % im Ramucirumab + BSC-Arm und 84 % im Placebo + BSC-Arm wegen Krankheitsprogression sowie 18 % im Ramucirumab + BSC-Arm und 9 % im Placebo + BSC-Arm wegen UEs die Therapie abgebrochen. Für die relevante Teilpopulation der Studie REACH liegen diese Angaben nicht vor. In der Studie REACH-2 betragen diese Anteile 65 % im Ramucirumab + BSC-Arm und 81 % im Placebo + BSC-Arm (Krankheitsprogression) bzw. 15 % Ramucirumab + BSC-Arm und 7 % im Placebo + BSC-Arm (UEs). Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Therapieabbruchgründen und Endpunkten zu Nebenwirkungen liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Die unterschiedlichen Therapieabbruchraten gehen hier außerdem einher mit unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauern. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass Beobachtungszeiten nicht aus informativen Gründen verkürzt sind, ist potenziell in deutlichem Umfang verletzt.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurden zusätzlich weitere spezifische UEs für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung). Für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet und in beiden Studien ebenfalls wegen unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (siehe Begründung SUEs und schwere UEs) als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (FHSI-8) legt der pU in Modul 4 A des Dossiers Responderanalysen vor, welche operationalisiert waren als Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung um eine definierte Minimal important Difference (MID). Diese Ereigniszeitanalysen wurden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die jeweiligen Responsekriterien nicht validiert sind (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung). In den Studienunterlagen finden sich außerdem Analysen zur Änderung gegenüber Studienbeginn. Diese Daten sind allerdings für die Berechnung von Mittelwertdifferenzen nicht verwertbar, da in beiden Studien zu jeder Folgeerhebung ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten vorliegt (> 30 %) bzw. der Anteil

zwischen den Therapiearmen zum Teil relevant verschieden ist (> 15 Prozentpunkte). Aufgrund der stark sinkenden, zum Teil zwischen den Therapiearmen differenziell unterschiedlich sinkenden Rücklaufquoten (bezogen auf die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt lebenden Patientinnen und Patienten) lassen sich auch bspw. über gemischte Modelle mit Messwiederholungen (MMRM) keine validen Gruppenunterschiede schätzen. Es entfällt eine vollständige Beurteilung des Verzerrungspotenzials.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU wertet die in den Studien REACH und REACH-2 erhobenen Daten jeweils separat sowie im Rahmen einer individueller Patientendaten (IPD)-Metaanalyse aus (siehe Abschnitt Metaanalyse). Zur Ableitung des Zusatznutzen zieht der pU grundsätzlich die IPD-Metaanalyse heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ebenfalls die Ergebnisse der IPD-Metaanalyse herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen legt der pU für die beiden Studien Ereigniszeitanalysen vor. Die Berechnung des Effektmaßes Hazard Ratio mit dem dazugehörigem 95 %-Konfidenzintervall führt der pU mittels Cox-Regression durch. Der Vergleich der Behandlungsgruppen basiert auf dem Log-Rank-Test. Für den Endpunkt zum Gesamtüberleben verwendet der pU primär Modelle stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung der jeweiligen Studie (siehe Abschnitt 2.3.2). Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen verwendet der pU unstratifizierte Cox-Modelle. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 und 4.2.5.3 des Dossiers, dass er die Teilpopulation der Studie REACH mit einem Serum-AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml und die Studie REACH-2 auf Basis IPD metaanalytisch zusammenfasst. Um potenzielle Unterschiede zwischen den beiden Studien zu berücksichtigen, führt der pU primär die Ereigniszeitanalysen der gepoolten IPD stratifiziert nach Studie durch. Des Weiteren legt er Ergebnisse aus sog. „Random-Effects-Frailty-Modellen“ sowie aus einer Metaanalyse mit festem Effekt vor. Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.3 des Dossiers an, die Heterogenität zwischen den Studien anhand des Q-Tests festzustellen. Die beschriebene Methodik ist adäquat und es wird für die vorliegende Nutzenbewertung das primäre metaanalytische Modell des pU herangezogen.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4 des Dossiers, für den Endpunkt Gesamtüberleben neben der primär geplanten stratifizierten Analyse ebenfalls unstratifizierte Analysen durchzuführen. Für weitere a priori geplante Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt Gesamtüberleben verweist er auf die Studienberichte der Studien REACH und REACH-2. Dabei handelt es sich um unterschiedliche Operationalisierungen des Endpunkts und verschiedene Analysearten.

Für die Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben die primär geplante, stratifizierte Analyse herangezogen. Die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen werden nicht herangezogen und daher nicht kommentiert.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In den Studien REACH und REACH-2 war das Gesamtüberleben operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Morbidität

- progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS war in den Studien REACH und REACH-2 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jedweder Ursache, je nachdem was zuerst auftrat. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren entsprechend der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien Version 1.1.

Der pU schätzt das PFS als patientenrelevant ein. Dies begründet der pU vor allem damit, dass die European Medicines Agency (EMA) den Endpunkt PFS in den meisten Fällen als patientenrelevant anerkenne [14]. Außerdem würden die Commitee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) PFS als klinisch relevanten Endpunkt anerkennen [15,16]. Weiterhin gibt der pU an, dass in der Indikation HCC das PFS insbesondere im Hinblick auf die Auswirkungen von PFS auf die Verzögerung des Wiedereinsetzens oder die Verschlechterung von Symptomen und der späteren Notwendigkeit einer Folgetherapie patientenrelevant sei.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die Beurteilung der Progression für den Endpunkt PFS beruht ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und nicht auf einer für die Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik.

Das PFS in der vorliegenden Operationalisierung wird daher nicht in der Nutzenbewertung herangezogen.

- Tumoransprechen: Objektive Ansprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR): nicht eingeschlossen

Die Endpunkte ORR und DCR sind in den Studien REACH und REACH-2 auf Basis bildgebender Verfahren nach den RECIST-Kriterien operationalisiert. Der pU berichtet die beiden Endpunkte ORR und DCR als supportive Analysen und zieht sie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Die beiden Endpunkte sind in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant und werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Symptomatik (erhoben mittels FHSI-8): eingeschlossen, keine verwertbaren Daten

Die Symptomatik wurde mittels des FHSI-8 Fragebogens erhoben, der vom FACT-Hep (Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary) Fragebogen abgeleitet ist [17]. Der FHSI-8 besteht aus 8 Einzelfragen, z. B. zu Schmerzen, Fatigue oder Übelkeit. Aus den Einzelfragen wird ein Gesamtscore (0 bis 32 Punkte) gebildet. Ein hoher Gesamtscore entspricht dabei einem besseren Gesundheitszustand des Patienten [18]. Der FHSI-8 Fragebogen ist ein validiertes Instrument um die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit HCC zu erfassen.

Der pU legt in Modul 4 A verschiedene Auswertungen vor. Zum einen werden für den Gesamtscore in Modul 4 A Ereigniszeitanalysen bis zur Verschlechterung der Symptomatik mit einer MID von 3 Punkten vorgelegt. Diese MID war in beiden Studien präspezifiziert. Eine MID von 2 bis 3 Punkten führt der pU als klinisch relevant an und beruft sich dabei auf die Publikation von Steel 2006 [19]. Die MID von 3 Punkten wird vom pU zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zusätzlich legt der pU für den Gesamtscore Sensitivitätsanalysen mit einer MID von 2 bzw. 4 Punkten vor. Diese Sensitivitätsanalysen waren nur in der Studie REACH-2 präspezifiziert.

Zusätzlich zu Ereigniszeitanalysen für den Gesamtscore legt der pU Ereigniszeitanalysen für die Scores der einzelnen Items des FSHI-8 mit einer MID von 1 Punkt zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Er beschreibt, dass in der Literatur keine Angaben zu einer validierten MID für die einzelnen Items vorliegen. Die MID von 1 Punkt für die Einzelfragen war nur in der Studie REACH-2 präspezifiziert.

Die Operationalisierungen Zeit bis Verschlechterung werden in der vorliegenden Dossierbewertung nicht eingeschlossen. In der vom pU zitierten Studie [19] wurde die MID für den Gesamtscore lediglich anhand klinischer Anker (Laborwerte) ermittelt. Eine MID sollte jedoch anhand eines patientenberichteten Ankers, mit dem die Bedeutung der Änderung direkt bei der Patientin oder dem Patienten erfragt wird, ermittelt werden. Darüber hinaus bleibt unklar, wie die MID aus anker- und distributionsbasierten Ergebnissen abgeleitet wurde. Die einzelnen Items des FSHI-8 werden nicht betrachtet, da nur der Gesamtscore des FSHI-8 validiert ist.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Ereigniszeitanalysen legt der pU Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen des Gesamtscores vor. Allerdings sind diese Auswertungen wegen des hohen Anteils fehlender Werte nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen, keine verwertbaren Daten

In den Studien REACH und REACH-2 wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand einer VAS von 0 bis 100 erhoben, auf welcher die Patientin oder der Patient die Frage hinsichtlich ihres bzw. seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den besten Gesundheitszustand.

In Modul 4 A legt der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als MID legt er post hoc eine Veränderung von 7 mm bzw. 10 mm als Sensitivitätsanalyse fest und verweist dabei auf Pickard 2007 [20]. Diese Arbeit ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen (eine tiefergehende Diskussion dazu ist in der Nutzenbewertung A18-33 [21] zu finden). Die Ergebnisse der Auswertungen des pU sind ergänzend in Anhang D dargestellt.

Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen legt der pU für die Studie REACH-2 Auswertungen auf der Basis von Mittelwertdifferenzen vor. Allerdings sind diese Auswertungen wegen des hohen Anteils fehlender Werte nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien REACH und REACH-2 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU legt für die Endpunkte UEs, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs sowohl auf der Ebene der Gesamtraten als auch auf der Ebene der Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Begriff (PT) Ereigniszeitanalysen vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

In den Gesamtraten der UE sind Progressionsereignisse und Symptome der Grunderkrankung enthalten. Dies wird bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den

Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Ödem peripher (PT)
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
- Kopfschmerz (PT)
- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Hyperbilirubinämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Blutungen / Hämorrhagien (in den Studien REACH und REACH-2 präspezifizierte Zusammenstellung von PTs)
- hepatische Enzephalopathie (PT, SUE)

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen werden für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen betrachtet.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die verwendete Methodik des pU ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen:

- Geschlecht (männlich; weiblich)

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geografische Region (Europa; Rest der Welt)
- Ätiologie der Lebererkrankung (Hepatitis B; Hepatitis C; Andere)
- Krankheitsschwere über BCLC-Stadium (Stadium B vs. Stadium C)

Von den oben genannten Subgruppen waren alle außer Geografische Region präspezifiziert. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs liegen zu allen oben genannten Merkmalen Subgruppenanalysen vor. Subgruppenanalysen zu spezifischen UE liegen nicht vor.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ramucirumab herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)

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

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4)

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

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass es sich bei den eingeschlossenen Studien REACH und REACH-2 um einen Nachweis des Evidenzlevels 1b handelt. Die Ergebnisse seien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 2.7.4.1 der Nutzenbewertung).

Die vom pU herangezogenen Endpunkte seien im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant sowie valide erhoben und adäquat operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial stellt der pU endpunktübergreifend und endpunktspezifisch als niedrig dar. Die Ergebnisse der Studien REACH und REACH-2 seien mithilfe einer IPD-Metaanalyse zu gemeinsamen Effektschätzungen zusammengefasst worden. Unter Berücksichtigung der oben

genannten Aspekte kann aus Sicht des pU für alle Endpunkte jeweils ein Beleg für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

In Bezug auf die Beurteilung der Patientenrelevanz der Endpunkte, sowie der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Ergebnissicherheit wird auf die entsprechenden Kapitel in dieser Nutzenbewertung verwiesen (siehe Abschnitte 2.7.4.2 und 2.7.4.3.2).

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

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

In der Gesamtschau beansprucht der pU für Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Der pU begründet seine Einschätzung im Detail mit einem Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ramucirumab im Gesamtüberleben und beim PFS. Darüber hinaus leitet der pU einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Symptomatik (FHSI-8) aufgrund des Gesamtscores sowie zweier Einzelskalen (Schmerzen, Gewichtsverlust) und den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ab. Für den Endpunkt Symptomatik (FHSI-8, Einzelskala Rückenschmerzen) leitet der pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Der Beleg für einen geringeren Nutzen in Hinsicht auf die Endpunkte Hypertonie und Ödem peripher stellt nach Aussage des pUs den Zusatznutzen hinsichtlich Gesamtüberleben und Morbidität nicht infrage.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte sowie der Aussagesicherheit in Bezug auf die Schadenendpunkte.

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + BSC im Vergleich zu BSC, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit, sind in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ramucirumab eingesetzt.

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

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

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das HCC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Ramucirumab als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablen HCC, die ein AFP von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass trotz der zugelassenen Wirkstoffe für die Erst- und Zweitlinientherapie noch immer ein ungedeckter Bedarf an zusätzlichen Therapieoptionen besteht, insbesondere für Patientinnen und Patienten nach Intoleranz gegenüber oder Progress während einer vorausgegangenen Therapie mit Proteinkinase-Inhibitoren, wie z. B. Sorafenib.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Für die Ausgangsbasis und die nachfolgenden 2 Rechenschritte verweist er auf eine Publikation von Clouth et al. aus dem Jahr 2018 [22], die auf einer vom pU beauftragten GKV-Routinedatenanalyse basiert. Die Autorinnen und Autoren schätzen darin die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HCC nach einer Therapie mit Sorafenib, für die eine weitere Therapie infrage kommt.

Als Ausgangsbasis ziehen Clouth et al. die Inzidenz des Leberkarzinoms für das Jahr 2013 plus die geschätzte 10-Jahres-Prävalenz des Jahres 2012 basierend auf Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) heran [23,24]. Auf diese Weise ermitteln sie eine Anzahl von 22 268 Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom. Anschließend bestimmen Clouth et al. den Anteil der Patientinnen und Patienten mit HCC (66 % bis 80 %) anhand 2 verschiedener Quellen. Die Untergrenze beziehen sie aus einer gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2015 [23]. Die Obergrenze entnehmen sie einer Übersichtsarbeit von Marquardt et al. aus dem Jahr 2015 [25]. Laut den Autorinnen und Autoren ergibt sich demnach eine Anzahl von 14 697 bis 17 814 Patientinnen und Patienten mit HCC.

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, ziehen Clouth et al. die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse hinzu. Sie weisen

als Basispopulation der Routinedatenanalyse 3 344 257 GKV-Versicherte mehrerer Betriebskrankenkassen für das Jahr 2013 aus. Zur Identifikation der Patientinnen und Patienten mit HCC verwenden die Autorinnen und Autoren den Diagnosecode C22.0 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Sie berücksichtigen dabei sowohl stationäre C22.0-Haupt- und Nebendiagnosen als auch ambulante „gesicherte“ oder „Zustand nach“ C22.0-Diagnosen. Patientinnen und Patienten < 18 Jahre im Betrachtungsjahr 2013 und Versicherte, die eine Lebertransplantation im gesamten Beobachtungszeitraum von 2008 bis 2014 erhalten haben, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt weisen Clouth et al. für das Betrachtungsjahr 2013 eine Anzahl von 769 Patientinnen und Patienten mit Diagnosecode C22.0 innerhalb der GKV-Routinedatenanalyse aus.

Für die Anteilsgewinnung der Patientengruppe mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, beschreiben die Autorinnen und Autoren, dass mindestens 1 dokumentierte Verschreibung mit Sorafenib zwischen 2008 und 2014 vorliegen muss. Die Verschreibungen werden im ambulanten Bereich anhand des Codes L01XE05 des Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC-Klassifikationssystem) und im stationären Bereich anhand des Codes 6-003.b des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) identifiziert. Für diesen Schritt weisen Clouth et al. 146 Patientinnen und Patienten mit HCC und mindestens 1 Verschreibung mit Sorafenib für das Bezugsjahr 2013 innerhalb der GKV-Routinedatenanalyse aus. Dies entspricht 18,99 % der Patientengruppe mit HCC innerhalb der GKV-Routinedatenanalyse.

Es ergeben sich so 2791 bis 3383 Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden und für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt

Die Autorinnen und Autoren operationalisieren die Patientengruppe, für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt, als Patientinnen und Patienten, die nach Therapieende mit Sorafenib noch leben. Die empfohlene Dosierung von Sorafenib beträgt gemäß Fachinformation 400 mg (2 Tabletten à 200 mg) 2-mal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg) [26]. Die Packungsgröße umfasst 112 Filmtabletten à 200 mg und ist damit über einen Zeitraum von mindestens 28 Tagen verwendbar. Darüber hinaus wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Sorafenib oder eine Dosisreduktion auf 2 Tabletten à 200 mg Sorafenib 1-mal täglich notwendig machen kann [26]. Für die Definition des Therapieendes stützen sich die Autorinnen und Autoren daher auf folgende Annahmen für die letzte(n) Verordnung(en): für 1 einzelne Verordnung oder für 2 Verordnungen innerhalb einer Zeitspanne von ≤ 28 Tagen kann von einer vollen Dosis ausgegangen werden, für Verordnungen mit einem Zeitabstand von > 28 Tagen bis ≤ 56 Tagen wird von einer reduzierten Dosis ausgegangen und ab einer Zeitspanne von > 56 Tagen seit der letzten Verordnung gehen die Autorinnen und Autoren von einem Therapieende bei Sorafenib aus.

Clouth et al. ermitteln für diesen Rechenschritt Patientinnen und Patienten mit HCC und mindestens 1 Verordnung mit Sorafenib sowie einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 56 Tagen nach der letzten Sorafenib-Verordnung. Für das Jahr 2013 identifizieren die Autorinnen und Autoren 54 Patientinnen und Patienten innerhalb der GKV-Routinedatenanalyse, die diese Kriterien erfüllen. Gemessen an der Patientengruppe mit HCC berechnen sie darüber einen Anteil von 7,02 % der Patientinnen und Patienten mit HCC innerhalb der GKV-Routinedaten-analyse, für die nach einer Therapie mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt. Dies entspricht ca. 37 % der Patientengruppe, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Zusätzlich weisen sie unter Bezugnahme der Betrachtungsjahre 2012 bis 2014 das 95 %-Konfidenzintervall von 7,02 % bis 8,33 % aus.

Clouth et al. übertragen das Konfidenzintervall von 7,02 % bis 8,33 % auf die oben genannte Anzahl der Patientengruppe mit HCC und berechnen so 1032 bis 1484 Patientinnen und Patienten mit HCC, für die eine weitere Therapie infrage kommt.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten in der GKV mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden und für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,8 % [27] berechnet der pU 906 bis 1303 gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden und für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten in der GKV mit HCC (AFP ≥ 400 ng/ml), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden und für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt

Der pU setzt eine Spanne von 32,2 % bis 45,1 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 mit AFP ≥ 400 ng/ml an. Den unteren Wert bezieht er aus einer prospektiven Be-obachtungsstudie von Ganten et al. aus dem Jahr 2017 [12]. Für den oberen Wert verweist er auf eine retrospektive Analyse klinischer Daten von Hennenfent et al. aus dem Jahr 2017 [28].

Insgesamt bestimmt der pU somit eine Anzahl von 292 bis 588 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende methodische Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

Zur Ausgangsbasis

Clouth et al. setzen als Ausgangsbasis die Summe aus der Inzidenz des Jahres 2013 sowie der geschätzten 10-Jahres-Prävalenz des Jahres 2012 an. Im Hinblick auf die nachfolgenden Rechenschritte ist dies aufgrund der weit gefassten Einschlusskriterien (jeweils 1 stationäre oder 1 ambulante „gesicherte“ bzw. „Zustand nach“ C22.0-Diagnose) in der GKV-Routinedatenanalyse weitestgehend plausibel. Es ist jedoch anzumerken, dass sowohl die

Autorinnen und Autoren als auch der pU keine Extrapolation der Patientenzahlen auf das aktuelle Betrachtungsjahr vorgenommen haben. Gemäß den Angaben des RKI [11] kann in diesem Zeitraum von einem Anstieg der Neuerkrankungen ausgegangen werden. Somit ist für die Ausgangsbasis von einer Unterschätzung auszugehen.

Die von den Autorinnen und Autoren verwendete Übersichtsarbeit von Marquardt et al. aus dem Jahr 2015 [25] ist mit Unsicherheit behaftet, da der Referenz nicht zu entnehmen ist, wie dieser Anteilswert (80 %) ermittelt wurde.

Zu Schritt 1) und 2)

Die Autorinnen und Autoren stützen sich für die Rechenschritte 1) und 2) auf die Ergebnisse einer Analyse von Daten mehrerer Betriebskrankenkassen. Trotz einer laut Autorinnen und Autoren repräsentativen Alters- und Geschlechtsverteilung dieses Datensatzes, lässt sich die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population beispielsweise hinsichtlich der Morbiditätsstruktur nicht abschließend bewerten und ist dadurch mit Unsicherheit behaftet.

Der in der Publikation von Clouth et al. ausgewiesene Anteil an Patientinnen und Patienten in Rechenschritt 2), für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt, ist tendenziell unterschätzt. Dies ist zum einen auf die von den Autorinnen und Autoren erwähnte Alternativlosigkeit weiterer Therapieoptionen im vorliegenden Krankheitsstadium zum Erhebungszeitraum zurückzuführen. Diese Alternativlosigkeit kann u. a. dazu führen, dass eine Sorafenib-Therapie weiter fortgeführt wird, obwohl schwere unerwünschte Ereignisse vorliegen. Zum anderen kann die von den Autorinnen und Autoren verwendete Operationalisierung des Therapieendes ab einer Beobachtungsspanne von > 56 Tagen nach der letzten Sorafenib-Verordnung zu einem zu geringen Anteil führen, da es unklar ist, ob tatsächlich alle Patientinnen und Patienten mit einer Beobachtungszeit von 29 bis 56 Tagen ausschließlich einer Dosisreduktion unterliegen.

Zu Schritt 4)

Die vom pU verwendete Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit AFP ≥ 400 ng/ml ist mit Unsicherheit behaftet, da diese nicht auf den vorherigen Rechenschritt übertragbar ist. Die Studienpopulation in Hennenfent et al. [28] bezieht sich auf neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit HCC, der Anteilswert in Ganten et al. [12] beruht auf Patientinnen und Patienten mit HCC, für die eine Therapie mit Sorafenib infrage kommt. Zudem weisen die Autoren der Beobachtungsstudie für die untere Grenze der Spanne (32,2 %) darauf hin, dass AFP aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte letztlich aus der Analyse ausgeschlossen wurde [12]. Die obere Grenze der Spanne (45,1 %) ist darüber hinaus nicht abschließend bewertbar, da die zugrunde liegende Publikation ausschließlich in Form eines Abstracts vorliegt [28].

Für die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen. Diese basiert sowohl auf einer zu niedrig angesetzten Ausgangsbasis der an einem HCC erkrankten Personen als auch auf einem

tendenziell unterschätzten Anteilswert der Patientinnen und Patienten, für die nach einer Verordnung mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer Zunahme der Inzidenz und Prävalenz des HCC aus und verweist auf eine gemeinsame Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2017 [11].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Ramucirumab im vorliegenden Anwendungsgebiet Cabozantinib und Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben.

Der pU macht lediglich Angaben zu Ramucirumab und BSC. Für Cabozantinib werden vom pU keine Kosten berechnet.

Es werden ausschließlich die vom pU angegebenen Kosten in der Bewertung berücksichtigt, die sich aus der Fachinformation [3] ergeben. Die zusätzlich vom pU angegebenen Kosten auf Basis der medianen Therapiedauer aus der REACH-2-Studie werden nicht bewertet.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Für BSC entfällt daher die Kommentierung in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU setzt für Ramucirumab 26 Zyklen pro Jahr an. Dies ist nachvollziehbar und entspricht der Fachinformation, da in dieser keine maximale Therapiedauer angegeben ist und dementsprechend als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen wird [3].

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Ramucirumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg gemäß aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [29] und der empfohlenen Dosis gemäß Fachinformation [3] ermittelt der pU einen Verbrauch von 616 mg pro

Behandlungstag. Er vernachlässigt jedoch den Verwurf und setzt daher für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten einen insgesamt zu niedrigen Verbrauch an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ramucirumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt die quantitative Bestimmung von AFP und damit Kosten für eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfällt. Zudem setzt er Leistungen an, die gemäß Fachinformation nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind, wie z. B. Überprüfung der Gerinnungsparameter bei Patienten, die eine Behandlung mit Antikoagulantien oder andere das Blutungsrisiko erhöhende Begleittherapien erhalten oder prädisponiert für Blutungen sind [3].

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe sind korrekt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ramucirumab Arzneimittelkosten in Höhe von 64 712,33 € pro Patientin bzw. Patient pro Jahr. Diese Angabe stellt eine Unterschätzung dar, da er den Verwurf vernachlässigt.

Der pU weist darüber hinaus für Ramucirumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen inkl. Hilfstaxe in Höhe von insgesamt 2356,28 € pro Patientin bzw. Patient pro Jahr aus. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen enthalten auch Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen bzw. gemäß Fachinformation nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind. Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe sind korrekt.

Für die Jahrestherapiekosten von BSC gibt der pU an, dass diese patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass die erwarteten Marktanteile von Ramucirumab aufgrund neu zugelassener Therapieoptionen für die systemische Erst- und Zweitlinientherapie des HCC nicht zuverlässig abschätzbar sind. Er geht jedoch davon aus, dass sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation durch die aktuelleren Zulassungen verkleinert.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Für die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen. Diese basiert sowohl auf einer zu niedrig angesetzten Ausgangsbasis der an einem HCC erkrankten Personen als auch auf einem tendenziell unterschätzten Anteilswert der Patientinnen und Patienten, für die nach einer Verordnung mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da der pU den Verwurf vernachlässigt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen enthalten auch Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen bzw. gemäß Fachinformation nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind. Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe sind korrekt.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ramucirumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Ramucirumab ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die ein Serum-Alpha-Fetoprotein von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	**Best supportive Care**[b] oder Cabozantinib	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen[c]

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
c: In die Studien REACH und REACH-2 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit einem Child-Pugh-Stadium A eingeschlossen. Es bleibt daher unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. einem Child-Pugh-Stadium B oder C übertragen werden können.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]**	**Kommentar**
Ramucirumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die ein Serum-AFP von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	292 bis 588	Für die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen. Diese basiert sowohl auf einer zu niedrig angesetzten Ausgangsbasis der an einem HCC erkrankten Personen als auch auf einem tendenziell unterschätzten Anteilswert der Patientinnen und Patienten, für die nach einer Verordnung mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt.
a: Angabe des pU AFP: Alpha-Fetoprotein; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patientin bzw. Patient in €**	**Kommentar**
Ramucirumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die ein Serum-AFP von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	64 712,33[b] zzgl. 2356,28[c]	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung dar, da der pU den Verwurf vernachlässigt. Der pU berücksichtigt zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen bzw. gemäß Fachinformation nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

a: Angabe des pU. Der pU macht lediglich Angaben zu Ramucirumab und BSC. Für Cabozantinib werden vom pU keine Kosten berechnet.
b: Arzneimittelkosten
c: Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

AFP: Alpha-Fetoprotein; BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Generell darf Ramucirumab nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Die AFP-Serumspiegel bei Patienten mit HCC sollten vor der Behandlung mit Ramucirumab über einen validierten AFP-Test bestimmt werden; sie sollten ≥ 400 ng/ml betragen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis von Ramucirumab als Monotherapie 8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen als intravenöse Infusion.

Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) empfohlen. Kam es bei einem Patienten unter Ramucirumab bereits zu einer IRR (Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Grad 1 oder 2), muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Bei einer zweiten IRR Grad 1 oder 2 muss Dexamethason (oder ein äquivalenter Wirkstoff) gegeben werden. Vor allen nachfolgenden Infusionen muss folgende Prämedikation gegeben werden: ein Histamin-H_1-Antagonist intravenös (z. B. Diphenhydramin), Paracetamol und Dexamethason.

Ramucirumab wird als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht und darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden. Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von IRR zu überwachen, und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

***Dosisanpassungen** bzw. eine **Therapieunterbrechung** / ein **Therapieabbruch** sind bei den folgenden Ereignissen in Abhängigkeit vom Schweregrad vorzunehmen:*

- *IRR*
- *Hypertonie*
- *Proteinurie*
- *Geplante Operationen oder beeinträchtige Wundheilung*
- *Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)*
- *Gastrointestinale Perforationen (GIP)*

− *Schwere Blutungen*

− *Spontane Entwicklung von Fisteln*

− *Hepatische Enzephalopathie oder hepatorenales Syndrom.*

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Ramucirumab bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortzusetzen.

***Gegenanzeigen**: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.*

*Besondere **Warnhinweise** und **Vorsichtsmaßnahmen** sind beim Auftreten der folgenden Unerwünschten Ereignisse zu beachten: ATE, GIP, schwere Blutung, IRR, Hypertonie, beeinträchtigte Wundheilung, Leber- und Niereninsuffizienz, Fisteln, Proteinurie, Stomatitis.*

HCC-Patienten mit bekannter portaler Hypertonie oder einer Vorgeschichte von ösophagealen Varizenblutungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Ramucirumab gemäß dem medizinischen Standard auf Ösophagusvarizen gescreent und diese bei Vorliegen entsprechend behandelt werden.

Bei mit Ramucirumab behandelten HCC-Patienten wurde eine höhere Inzidenz an hepatischer Enzephalopathie berichtet als bei Placebo-Patienten. Aus diesem Grund sind Patienten auf klinische Zeichen und Symptome einer hepatischen Enzephalopathie zu überwachen. Tritt bei Patienten eine hepatische Enzephalopathie oder ein hepatorenales Syndrom auf, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/.

3. Lilly. Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 31.10.2019]. URL: https://www.fachinfo.de/.

4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69(1): 182-236.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

6. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. J Clin Epidemiol 2018; 94: 69-75.

7. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389(10064): 56-66.

8. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391(10126): 1163-1173.

9. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359(4): 378-390.

10. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018; 379(1): 54-63.

11. Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile.

12. Ganten TM, Stauber RE, Schott E, Malfertheiner P, Buder R, Galle PR et al. Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma: results of the observational INSIGHT Study. Clin Cancer Res 2017; 23(19): 5720-5728.

13. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. Liver Int 2015; 35(9): 2155-2166.

14. European Medicines Agency. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man (draft) (EMA/CHMP/205/95 Rev.5) [online]. [Zugriff: 06.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf.

15. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline [EMA/768937/2012] [online]. [Zugriff: 09.07.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.

16. Enzmann H, Broich K. Krebs: alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 2013; 107(2): 120-128.

17. Yount S, Cella D, Webster K, Heffernan N, Chang C, Odom L et al. Assessment of patient-reported clinical outcome in pancreatic and other hepatobiliary cancers: the FACT Hepatobiliary Symptom Index. J Pain Symptom Manage 2002; 24(1): 32-44.

18. FACIT.org. FACT Hepatobiliary Symptom Index (FHSI-8) scoring guidelines (version 4) [online]. 2004 [Zugriff: 12.09.2019]. URL: https://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=50769.

19. Steel JL, Eton DT, Cella D, Olek MC, Carr BI. Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. Ann Oncol 2006; 17(2): 304-312.

20. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

22. Clouth J, Liepa AM, Moeser G, Friedel H, Bernzen M, Trojan J et al. Hepatocellular carcinoma after prior sorafenib treatment: incidence, healthcare utilisation and costs from German statutory health insurance claims data. Health Econ Rev 2018; 8: 18.

23. Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile.

24. Robert Koch-Institut (Ed). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile.

25. Marquardt JU, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer. Nature Reviews Cancer 2015; 15: 653-667.

26. Bayer Vital. Nexavar 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 09.01.2018]. URL: https://www.fachinfo.de.

27. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung (zuletzt aktualisiert März 2019) [online]. [Zugriff: 28.05.2019]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2018_q4/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2018_300dpi_2019-03-15.pdf.

28. Hennenfent KL, Girvan AC, Chaudhry A, Abada PB, Sheffield K, Herren CK et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP): a real-world retrospective study. J Clin Oncol 2017; 35(15 Suppl): e15658.

29. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

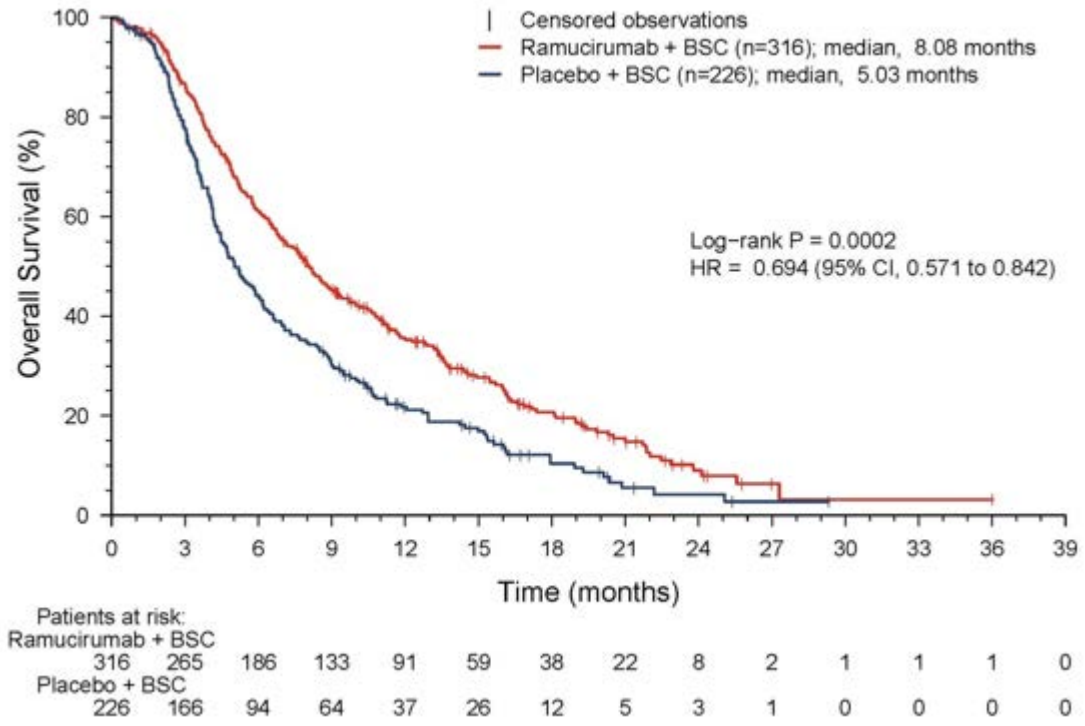

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

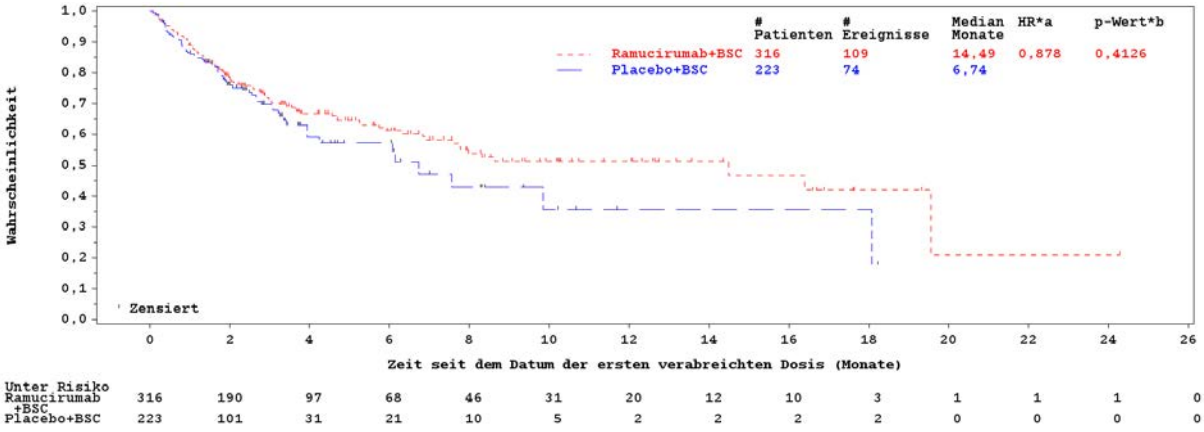

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

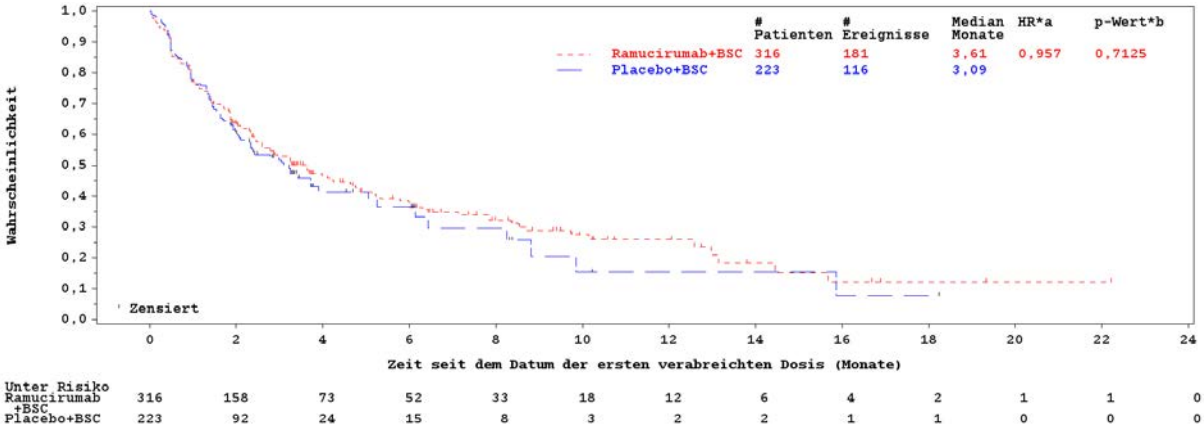

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

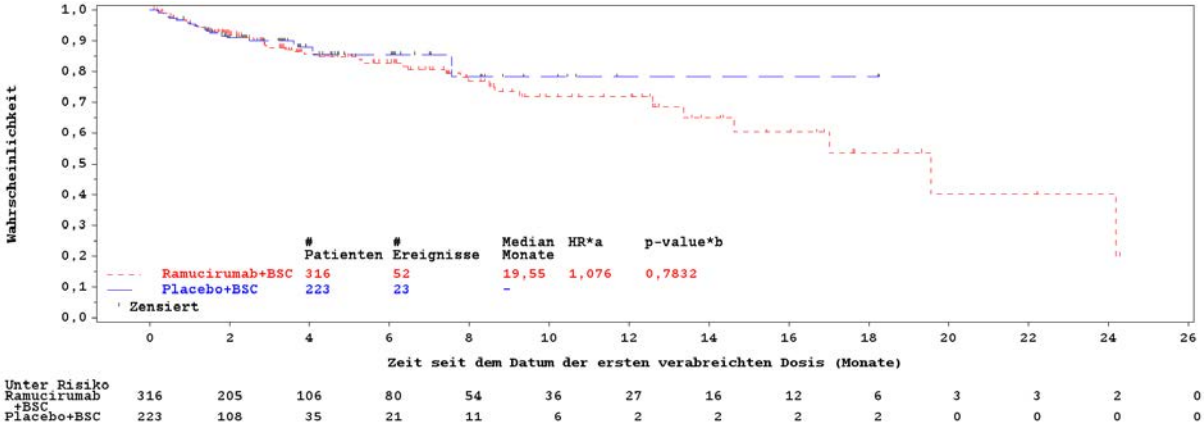

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UEs aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

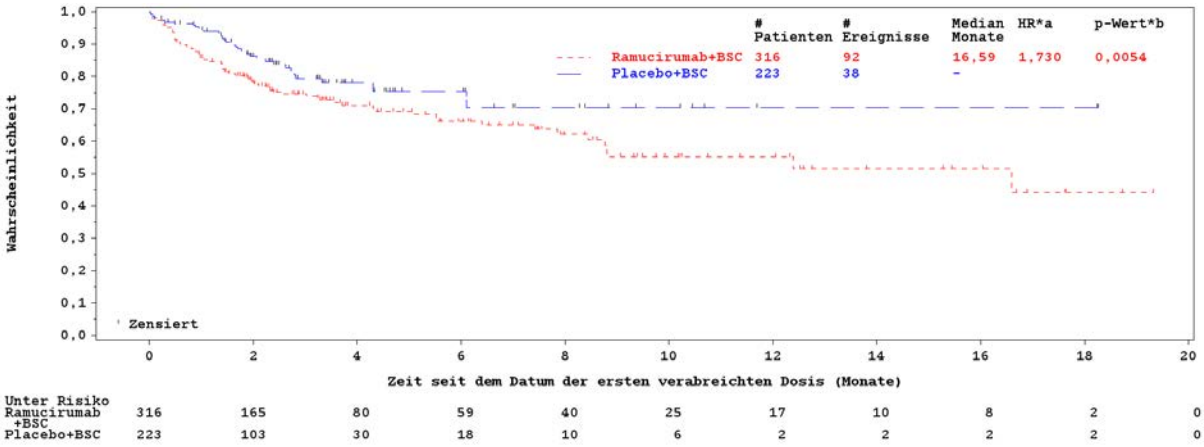

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zu Ödem peripher (PT, UE) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

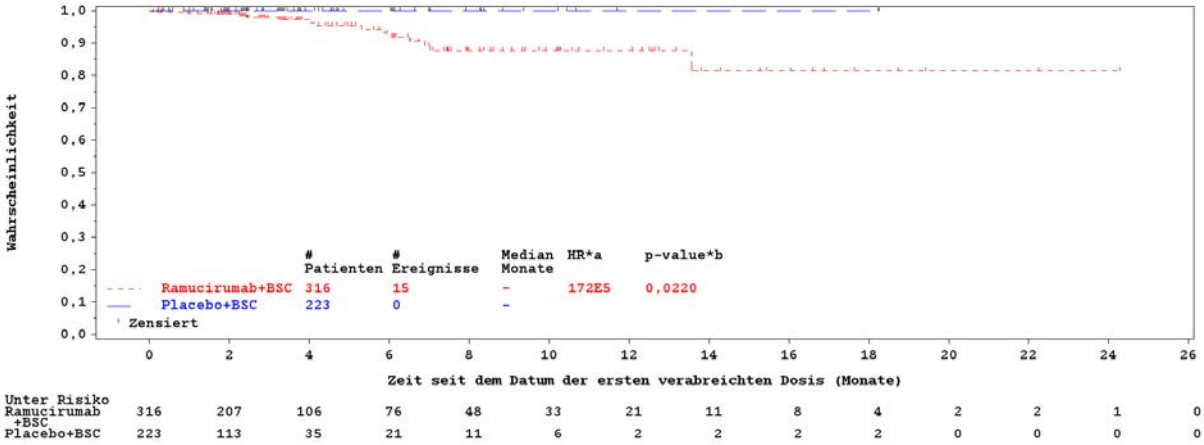

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

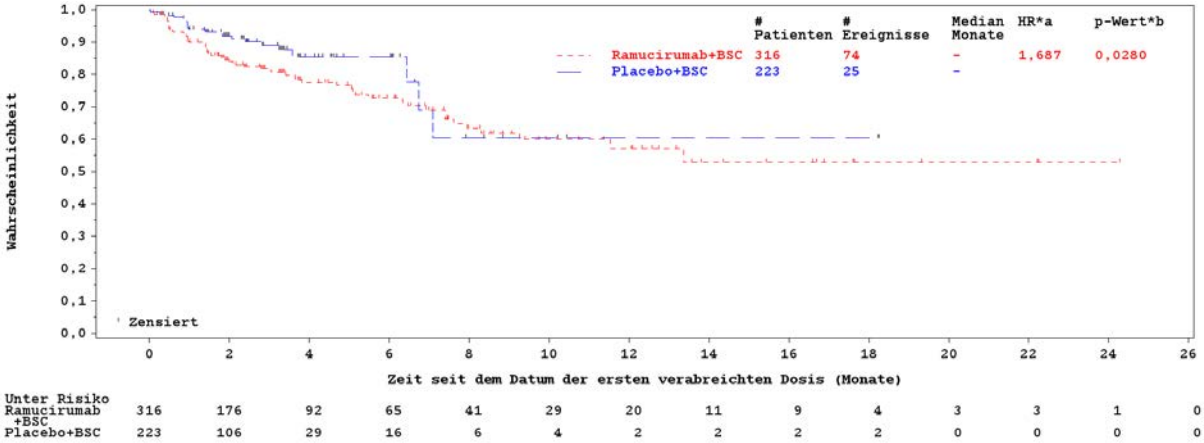

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UE) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

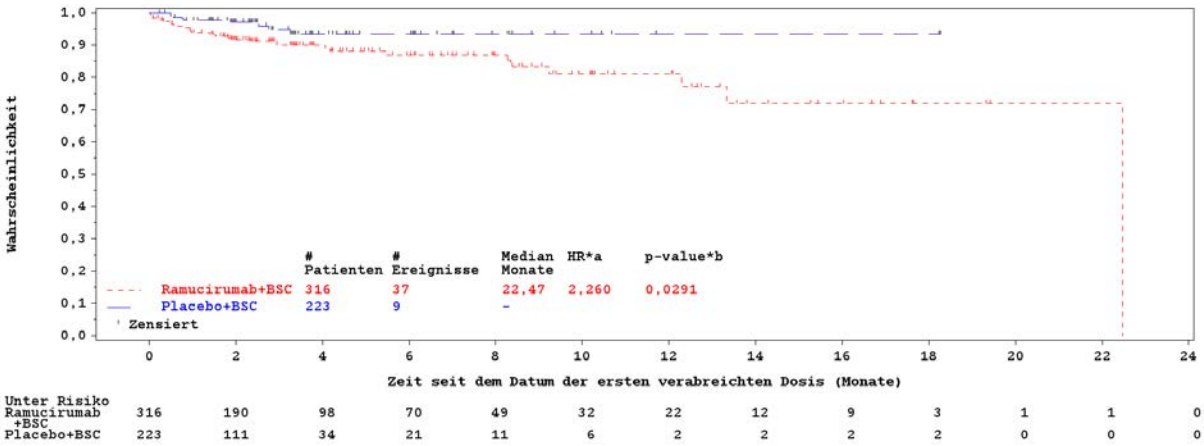

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

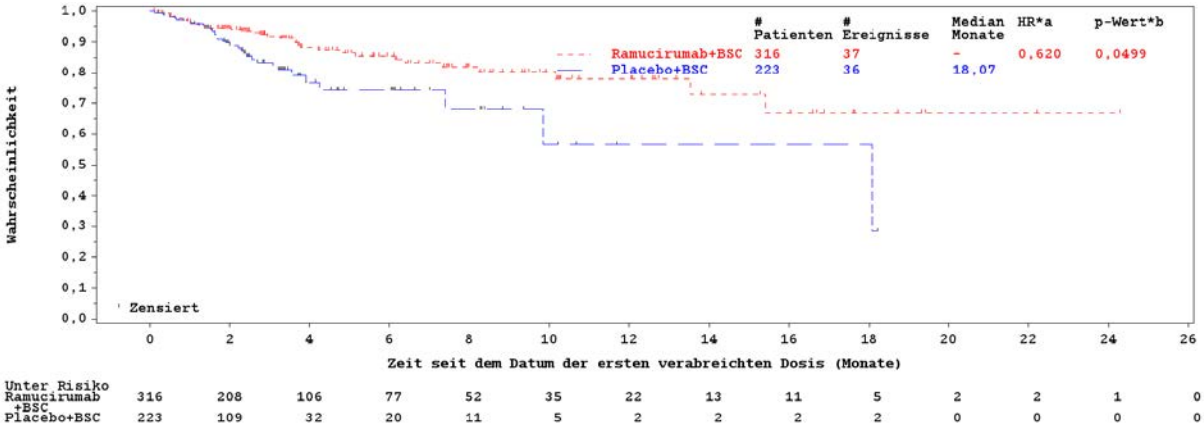

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

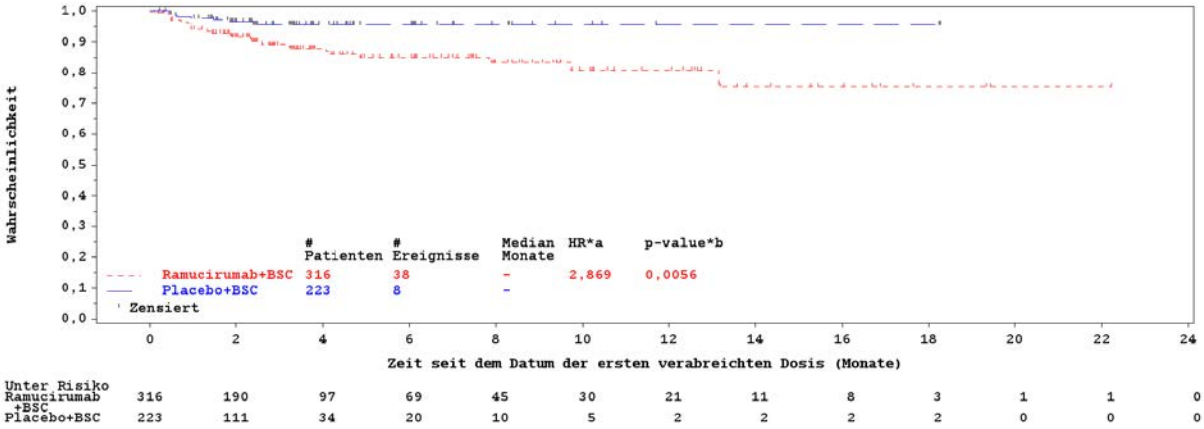

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zu Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zu Hyperbilirubinämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

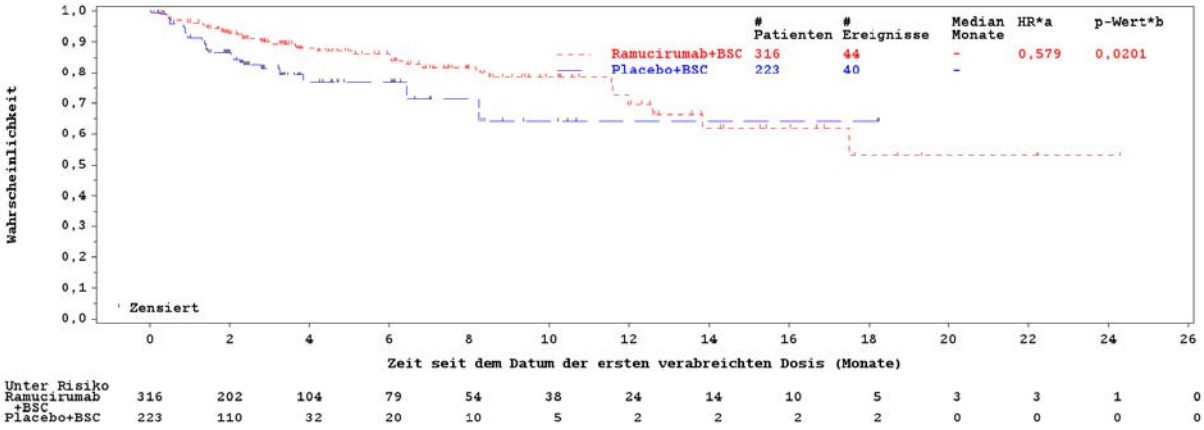

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zu Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

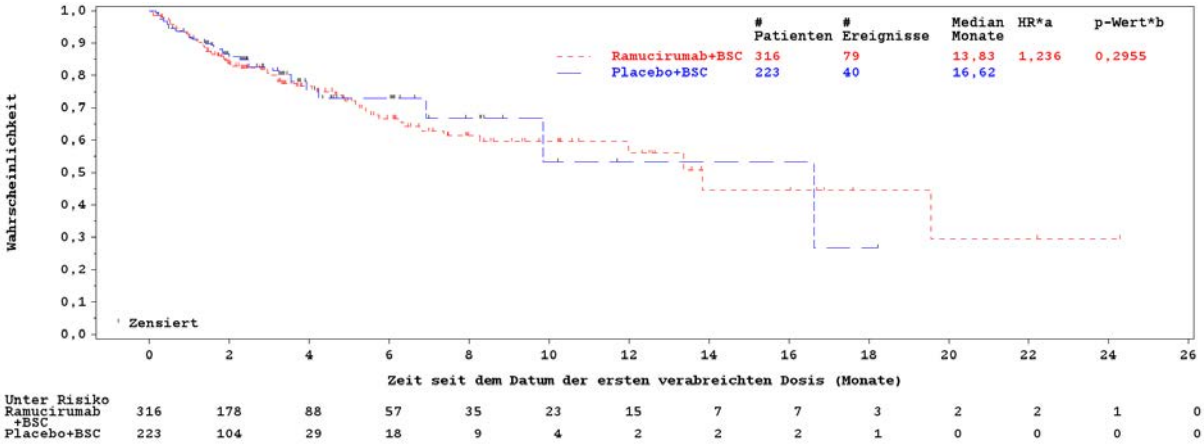

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zu Blutungen / Hämorrhagien (präspezifizierte Zusammenstellung von PTs) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

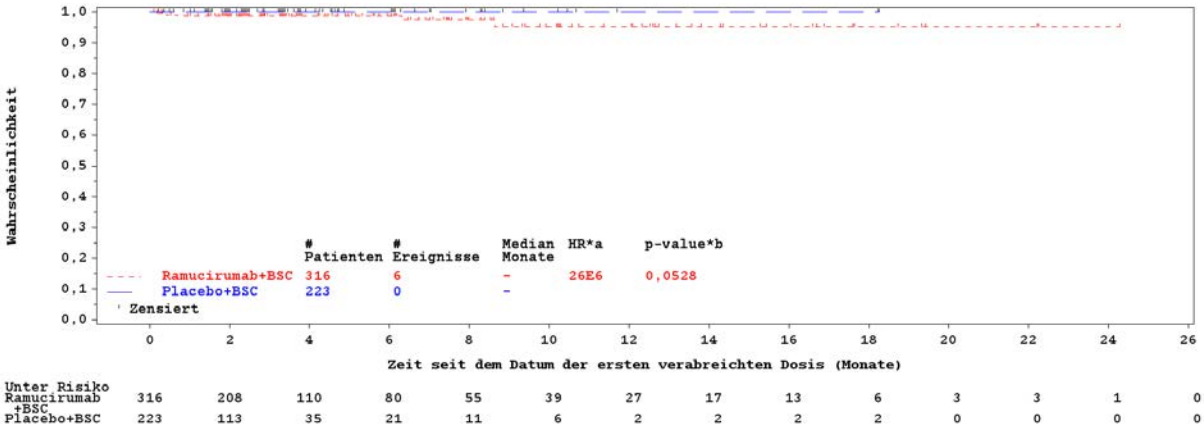

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zu hepatische Enzephalopathie (PT, SUE) aus der Metaanalyse der Studien REACH und REACH-2

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 20 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate Abbruch wegen UEs: Ereignisse, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 21: Häufige UEs, die bei mindestens 20 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH)

SOC[a] **PT[a]**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Ramucirumab + BSC **N = 119**	**Placebo + BSC** **N = 128**
Gesamtrate UEs[b]	115 (96,6)[c]	124 (96,9)[c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	86 (72,3)	71 (55,5)
Oedem peripher	42 (35,3)[c]	25 (19,5)[c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	53 (44,5)	45 (35,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	33 (27,7)	31 (24,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25 (21,0)	17 (13,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	30 (25,2)	22 (17,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	85 (71,4)	90 (70,3)
Aszites	31 (26,1)[c]	26 (20,3)[c]
Abdominalschmerz	22 (18,5)	29 (22,7)
Uebelkeit	25 (21,0)[c]	25 (19,5)[c]
Diarrhoe	26 (21,8)	12 (9,4)
Erkrankungen des Nervensystems	44 (37,0)	28 (21,9)
Kopfschmerz	25 (21,0)	9 (7,0)
Gefaesserkrankungen	27 (22,7)	14 (10,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	24 (20,2)	20 (15,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	33 (27,7)	29 (22,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	28 (23,5)	34 (26,6)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	35 (29,4)	41 (32,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	53 (44,5)	50 (39,1)
Appetit vermindert	24 (20,2)[c]	27 (21,1)[c]
Untersuchungen	42 (35,3)	42 (32,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Häufige UEs, die bei mindestens 20 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH) (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.
c: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Zusatzauswertungen zu Modul 4 und sind mit diesem identisch. Die Diskrepanz ist geringfügig und somit nicht relevant.

BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH)

SOC[a] **PT[a]**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Ramucirumab + BSC **N = 119**	**Placebo + BSC** **N = 128**
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[b]	65 (54,6)	74 (57,8)[c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (9,2)	9 (7,0)
Asthenie	6 (5,0)	1 (0,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (12,6)	7 (5,5)
Anaemie	7 (5,9)	3 (2,3)
Thrombozytopenie	7 (5,9)	1 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (14,3)	27 (21,1)
Aszites	7 (5,9)	7 (5,5)
Abdominalschmerz	2 (1,7)	7 (5,5)
Oesophagusvarizen mit Blutung	2 (1,7)	7 (5,5)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (6,7)	3 (2,3)
Gefaesserkrankungen	15 (12,6)	5 (3,9)
Hypertonie	14 (11,8)	3 (2,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (12,6)	14 (10,9)
Progression eines malignen Neoplasmas	13 (10,9)[c]	10 (7,8)[c]
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (9,2)	24 (18,8)
Hyperbilirubinaemie	3 (2,5)[c]	12 (9,4)[c]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (4,2)	9 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	13 (10,9)	13 (10,2)
Untersuchungen	16 (13,4)	29 (22,7)
Aspartataminotransferase erhoeht	9 (7,6)	20 (15,6)[c]
Bilirubin im Blut erhoeht	3 (2,5)[c]	13 (10,2)[c]

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst
c: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Zusatzauswertungen zu Modul 4 und sind mit diesem identisch. Die Diskrepanz ist geringfügig und somit nicht relevant.

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 23: Häufige SUEs, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH)

SOC[a] **PT[a]**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Ramucirumab + BSC **N = 119**	**Placebo + BSC** **N = 128**
Gesamtrate SUEs[b]	43 (36,1)[c]	47 (36,7)[c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (8,4)	3 (2,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (10,9)	18 (14,1)
Oesophagusvarizen mit Blutung	2 (1,7)	7 (5,5)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (5,0)	2 (1,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (14,3)	15 (11,7)
Progression eines malignen Neoplasmas	13 (10,9)	10 (7,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (5,0)	12 (9,4)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst
c: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Zusatzauswertungen zu Modul 4 und sind mit diesem identisch. Die Diskrepanz ist geringfügig und somit nicht relevant.

BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 24: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH)

SOC[a] **PT[a]**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Ramucirumab + BSC **N = 119**	**Placebo + BSC** **N = 128**
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten[b]	17 (14,3)	13 (10,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (4,2)	1 (0,8)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (1,7)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,8)	2 (1,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,7)	0 (0)
Proteinurie	2 (1,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (3,4)	5 (3,9)
Oesophagusvarizen mit Blutung	2 (1,7)	4 (3,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (1,7)	5 (3,9)
Hyperbilirubinaemie	0 (0)	3 (2,3)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst

BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 25: Häufige UEs, die bei mindestens 20 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH-2)

SOC[a] **PT[a]**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Ramucirumab + BSC **N = 197**	**Placebo + BSC** **N = 95**
Gesamtrate UEs[b]	191 (97,0)	82 (86,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	124 (62,9)	38 (40,0)
Ermuedung	54 (27,4)	16 (16,8)
Oedem peripher	50 (25,4)	13 (13,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	62 (31,5)	24 (25,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	59 (29,9)	22 (23,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	49 (24,9)	8 (8,4)
Proteinurie	40 (20,3)	4 (4,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	131 (66,5)	56 (58,9)
Obstipation	27 (13,7)	19 (20,0)
Erkrankungen des Nervensystems	62 (31,5)	19 (20,0)
Gefaesserkrankungen	50 (25,4)	17 (17,9)
Hypertonie	48 (24,4)	12 (12,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	61 (31,0)	18 (18,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	49 (24,9)	21 (22,1)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	78 (39,6)	24 (25,3)
Appetit vermindert	46 (23,4)	19 (20,0)
Untersuchungen	80 (40,6)	24 (25,3)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst

BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH-2)

SOC[a] **PT[a]**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Ramucirumab + BSC **N = 197**	**Placebo + BSC** **N = 95**
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[b]	116 (58,9)	42 (44,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (8,6)	3 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (2,5)	5 (5,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (6,6)	2 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (10,2)	9 (9,5)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (6,6)	2 (2,1)
Gefaesserkrankungen	26 (13,2)	6 (6,3)
Hypertonie	24 (12,2)	5 (5,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	15 (7,6)	9 (9,5)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	22 (11,2)	3 (3,2)
Hyponatriaemie	11 (5,6)	0 (0)
Untersuchungen	28 (14,2)	11 (11,6)
Aspartataminotransferase erhoeht	6 (3,0)	5 (5,3)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 27: Häufige SUEs, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH-2)

SOC[a]	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Ramucirumab + BSC N = 197	**Placebo + BSC N = 95**
Gesamtrate SUEs[b]	66 (33,5)[c]	27 (28,4)[c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (2,5)	5 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (10,7)	6 (6,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	17 (8,6)	10 (10,5)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst
c: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Zusatzauswertungen zu Modul 4 und sind mit diesem identisch. Die Diskrepanz ist geringfügig und somit nicht relevant.

BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 28: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH-2)

SOC[a] **PT[a]**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Ramucirumab + BSC **N = 197**	**Placebo + BSC** **N = 95**
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten[b]	35 (17,8)	10 (10,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,0)	1 (1,1)
Unwohlsein	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	2 (2,1)
Dyspnoe	0 (0,0)	1 (1,1)
Lungenerkrankung	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (3,6)	0 (0)
Proteinurie	4 (2,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (2,5)	0 (0)
Oesophagusvarizen mit Blutung	2 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (2,5)	0 (0)
hepatische Enzephalopathie	3 (1,5)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	0 (0)	1 (1,1)
Blutung	0 (0)	1 (1,1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,5)	1 (1,1)
Rupturiertes Leberkarzinom	0 (0)	1 (1,1)
Herzerkrankungen	2 (1,0)	1 (1,1)
Myokardinfarkt	1 (0,5)	1 (1,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	2 (1,0)	2 (2,1)
Pneumonie	2 (1,0)	0 (0)
Appendizitis	0 (0)	1 (1,1)
Atemwegsinfektion	0 (0,0)	1 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (2,0)	0 (0)
Hepatorenales Syndrom	2 (1,0)	0 (0)
Untersuchungen	5 (2,5)	2 (2,1)
Thrombozytenzahl vermindert	3 (1,5)	0 (0)
Bilirubin im Blut erhoeht	1 (0,5)	1 (1,1)
Aspartataminotransferase erhoeht	0 (0)	1 (1,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC (Studie REACH-2) (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang C – Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 29: Folgetherapien (≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm der Studie) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Folgetherapie	**REACH**		**REACH-2**	
	Ramucirumab + BSC n (%)	**Placebo + BSC n (%)**	**Ramucirumab + BSC n (%)**	**Placebo + BSC n (%)**
	N = 119	**N = 131**	**N = 197**	**N = 95**
chirurgischer Eingriff	–	–	2 (1,0)	5 (5,3)
Radiotherapie	–	–	19 (9,6)	10 (10,5)
systemische Therapie	43 (36,1)	32 (24,4)	53 (26,9)	27 (28,4)
Chemotherapie	27 (22,7)	21 (16,0)	22 (11,2)	15 (15,8)
Cisplatin	8 (6,7)	8 (6,1)	–	–
Doxorubicin	4 (3,4)	7 (5,3)	–	–
Fluorouracil	11 (9,2)	7 (5,3)	–	–
Oxaliplatin	10 (8,4)	3 (2,3)	5 (2,5)	7 (7,4)
Gemcitabin	–	–	5 (2,5)	6 (6,3)
Immuntherapie / Immunmodulation	–	–	13 (6,6)	6 (6,3)
Nivolumab	–	–	11 (5,6)	1 (1,1)
nicht kodiert	7 (5,9)	4 (3,1)	–	–
zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoff	9 (7,6)	6 (4,6)	27 (13,7)	6 (6,3)
Regorafenib	–	–	17 (8,6)	5 (5,3)

BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Anhang D − Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 30: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
≥ 7 Punkte[b]					
REACH	119	1,87 [1,51; 2,96] 64 (53,8)	131	1,48 [1,45; 1,68] 69 (52,7)	0,81 [0,57; 1,14]; 0,218
REACH-2	197	2,96 [2,79; 4,67] 96 (48,7)	95	1,87 [1,54; 2,79] 42 (44,2)	0,72 [0,50; 1,05]; 0,085
Gesamt[c]	316	2,83 [2,33; 3,25] 160 (50,6)	226	1,64 [1,48; 1,87] 111 (49,1)	0,77 [0,60; 0,99]; 0,039
≥ 10 Punkte[b]					
REACH	119	1,91 [1,51; 2,96] 63 (52,9)	131	1,58 [1,48; 1,84] 66 (50,4)	0,85 [0,60; 1,20]; 0,328
REACH-2	197	2,96 [2,79; 4,67] 96 (48,7)	95	1,87 [1,54; 2,79] 42 (44,2)	0,72 [0,49; 1,04]; 0,075
Gesamt[c]	316	2,86 [2,33; 3,29] 159 (50,3)	226	1,64 [1,51; 1,94] 108 (47,8)	0,78 [0,61; 1,01]; 0,055

a: HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test; für gepoolte Analyse jeweils stratifiziert nach Studie
b: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
c: IPD-Metaanalyse

BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schulze-Bergkamen, Henning	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	ja

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

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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

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

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

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?