

IQWiG-Berichte – Nr. 401

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

Dossierbewertung

Auftrag: A16-10
Version: 1.0
Stand: 30.05.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.02.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-10

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Inger Janßen
- Gertrud Egger
- Elke Hausner
- Katrin Nink
- Christoph Schürmann
- Astrid Seidl
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Ramucirumab, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Ramucirumab, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	xiii
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	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	18
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.4.3 Ergebnisse	21
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	29
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	42
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	42
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	48
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	51
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	53
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	53
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	53
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	53
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	53
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	55
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	56
2.7.2.3.2 Studienpool	56
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	57
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	57
2.7.2.4.3	Ergebnisse	58
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	65
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	65
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	65
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	66
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	66
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	66
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	67
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	67
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	67
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	67
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	67
3	Kosten der Therapie	68
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	68
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	68
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	68
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	68
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	70
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	71
3.2.1	Behandlungsdauer	71
3.2.2	Verbrauch	71
3.2.3	Kosten.....	72
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	72
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	72
3.2.6	Versorgungsanteile	73
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	73

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	74
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	74
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	74
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	75
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	76
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
5	Literatur	79
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu eingeschlossenen Endpunkten.....		83
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen von Patienten mit Ereignissen		127
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)		132

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab	3
Tabelle 3: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	15
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	17
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	18
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	19
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	20
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	21
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	22
Tabelle 16: Ergebnisse (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	23
Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen: Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	24
Tabelle 18: Ergebnisse (Nebenwirkungen: spezifische UE) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	25
Tabelle 19: Subgruppen (Endpunkt Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	30
Tabelle 20: Subgruppen (Morbidity: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	31

Tabelle 21: Subgruppen (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	32
Tabelle 22: Subgruppen (Unerwünschte Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	36
Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	43
Tabelle 24: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + FOLFIRI im Vergleich zu Placebo + FOLFIRI – Subgruppe Frauen.....	48
Tabelle 25: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + FOLFIRI im Vergleich zu Placebo + FOLFIRI – Subgruppe Männer	49
Tabelle 26: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	51
Tabelle 27: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	74
Tabelle 28: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	75
Tabelle 29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	76
Tabelle 30: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	127
Tabelle 31: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	129
Tabelle 32: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	130
Tabelle 33: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	131

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	83
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	84
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI...	84
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	85
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	86
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	86
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, Subgruppe: < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	87
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	87
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Kolon, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	88
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Rektum, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	88
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	89
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	89
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	90
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	90
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	91
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	92
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	92
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	93

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	93
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globalen Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	94
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globalen Gesundheitszustand – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	95
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globalen Gesundheitszustand – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	95
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globalen Gesundheitszustand – RCT, Subgruppe: Nordamerika, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	96
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globalen Gesundheitszustand – RCT, Subgruppe: Europa, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	96
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globalen Gesundheitszustand – RCT, Subgruppe: Rest der Welt, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	97
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	98
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI... ..	99
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	99
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: KRAS-Mutation, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	100
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: KRAS Wildtyp, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	100
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	101
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	101
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 , direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	102
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	103

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.	104
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	104
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	105
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.	105
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	106
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	106
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	107
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	107
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	108
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	108
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	109
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.	110
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	110
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	111
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	111
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	112

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	112
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 , direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	113
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Lokalisation des Primärtumors: Kolon, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	114
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Lokalisation des Primärtumors: Rektum, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	114
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	115
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	116
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	116
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: Nordamerika, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	117
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: Europa, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	117
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: Rest der Welt, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	118
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: Lokalisation des Primärtumors: Kolon, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	119
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: Lokalisation des Primärtumors: Rektum, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	119
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	120
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	120
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	121
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	122

Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	122
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	123
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 , direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	123
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	124
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen – RCT, Subgruppe: < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	124
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen – RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	125
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	125
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	126
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 , direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	126

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
5-FU	5-Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue
KRK	Kolorektalkarzinom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKK	Tumorregister Kolorektales Karzinom
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala

Abkürzung	Bedeutung
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

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 24.02.2016 übermittelt.

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ramucirumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.02.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens einer Kombinationstherapie aus Ramucirumab und FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) im Vergleich zu FOLFIRI als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

Für das Anwendungsgebiet hat der G-BA FOLFIRI als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patienten mit mKRK mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin ^b	FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI.
FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

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

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wurde die Studie RAISE eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Studie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI (Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan) gegenüber FOLFIRI.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem mKRK im Krankheitsstadium IV mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin

und einem Fluoropyrimidin eingeschlossen. Die metastasierte Erkrankung war nicht potenziell kurativ resezierbar. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≤ 1) aufweisen. Insgesamt wurden 1072 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 536 Patienten in den Kombinationsarm (Ramucirumab + FOLFIRI) und 536 Patienten in den FOLFIRI-Arm.

Die Studienbehandlung wurde bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, dem Tod, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Arztes die Behandlung abzusetzen, fortgesetzt.

Als patientenrelevanter primärer Endpunkt wurde in der Studie das Gesamtüberleben erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik und unerwünschte Ereignisse.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig und für alle anderen Endpunkte als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu FOLFIRI. Es zeigte sich für diesen Endpunkt zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zu FOLFIRI. Für Männer ergibt sich hingegen kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst.

Für die Endpunkte **Appetitverlust** und **Verstopfung** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Es zeigte sich zusätzlich für beide Endpunkte ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Für Männer ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Für den Endpunkt **Fatigue** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte **Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerzen** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte **globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion und emotionale Funktion** zeigte sich jeweils für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Es zeigte sich für alle 3 Endpunkte zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Danach ergibt sich jeweils für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Für den Endpunkt **Rollenfunktion** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Es zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Für die Endpunkte **kognitive Funktion** und **soziale Funktion** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE

Für den Endpunkt SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich für die SUE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Abbruch wegen UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE (Zeit bis zum ersten Ereignis) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab.

- spezifische UE

Für die Endpunkte **peripheres Ödem**, **palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom**, **Kopfschmerz**, **Blutungen / Hämorrhagien** wie auch **Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen** als einem Teil der Blutungsereignisse zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Die Ergebnisse zeigen für mehrere Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität relevante Effektmodifikationen durch das Geschlecht. Im Folgenden wird deshalb die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Männer und Frauen getrennt abgeleitet.

Frauen

In der Gesamtschau ergeben sich für Frauen positive und negative Effekte. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbruch wegen UE) finden sich Anhaltspunkte für einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes. Zudem finden sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (verschiedene spezifische UE-Endpunkte) Anhaltspunkte für einen größeren Schaden beträchtlichen oder geringen Ausmaßes. In der vorliegenden Situation können die beobachteten negativen Effekte, den positiven Effekt beim Gesamtüberleben nicht vollständig infrage stellen. Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Frauen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ramucirumab in der Kombination mit FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI.

Männer

Für die Männer verbleiben ausschließlich negative Effekte in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (Appetitverlust, Verstopfung), gesundheitsbezogene Lebensqualität (globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion), schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbruch wegen UE) sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (spezifische UE-Endpunkte). Es handelt sich jeweils um Anhaltspunkte unterschiedlichen Ausmaßes. Das höchste Ausmaß eines erheblichen höheren Schadens findet sich in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbruch wegen UE) für beide Endpunkte. Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Männer einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in der Kombination mit FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI.

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

Tabelle 3: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit mKRK mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin ^b	FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil)	Frauen	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
		Männer	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom</p>			

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 einer Kombinationstherapie aus Ramucirumab und FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) im Vergleich zu FOLFIRI als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

Für das Anwendungsgebiet hat der G-BA FOLFIRI als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patienten mit mKRK mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin ^b	FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI.
FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

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

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 06.01.2016)
- bibliografische Recherche zu Ramucirumab (letzte Suche am 11.01.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab (letzte Suche am 11.01.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab (letzte Suche am 02.03.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
RAISE (I4T-MC-JVBB) ^b	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: im Weiteren als RAISE bezeichnet
FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

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 + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RAISE	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit metastasiertem Kolonkarzinom (Stadium IV), ECOG-PS ≤ 1 und Tumorprogression während oder nach ^b einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Flouropyrimidin ^c	Ramucirumab + FOLFIRI (N = 536) Placebo + FOLFIRI (N = 536)	Behandlung: ein Zyklus alle 2 Wochen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Abbruch der Studienmedikation aus anderen Gründen durch den Patienten oder Arzt Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	224 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Indien, Israel, Italien, Japan, Korea, Niederlande, Österreich, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Schweden, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA 12/2010–07/2014	primär: Gesamtüberleben sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand, Symptomatik, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: ≤ 6 Monate nach der letzten Dosis der Erstlinienchemotherapie</p> <p>c: Patienten wurden stratifiziert nach geografischer Region, KRAS-Status (mutiert vs. Wildtyp) und Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Beginn der Erstlinientherapie (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
 Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
RAISE	Zyklen alle 2 Wochen Tag 1 jedes Zyklus: Ramucirumab 8 mg/kg i. v. Infusion über etwa 60 Min. ^a gefolgt von <hr/> FOLFIRI: Irinotecan 180 mg/m ² KOF i. v. Infusion über 90 Min. (± 10) gefolgt von Folinsäure 400 mg/m ² KOF i. v. über 120 Min. (± 10) Infusion gefolgt von 5-FU 400 mg/m ² KOF i. v. Bolus über 2 bis 4 Min. gefolgt von 5-FU 2 400 mg/m ² KOF i. v. Infusion über 46 bis 48 Stunden	Zyklen alle 2 Wochen Tag 1 jedes Zyklus: Placebo i. v. Infusion über etwa 60 Min. gefolgt ^a von	Vorbereitung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationstherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin nicht erlaubte Vorbereitung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mehr als 2 verschiedene Fluoropyrimidine ▪ Bevacizumab ≤ 28 Tage vor der Randomisierung ▪ Chemotherapie ≤ 21 Tage vor der Randomisierung ▪ Radiotherapie ≤ 14 Tage vor der Randomisierung, Beckenbestrahlung ≤ 28 Tage Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Histamin H1 Antagonisten (z. B. Diphenhydramin Hydrochlorid) ▪ Antiemetika einschließlich Dexamethason in Kombination mit 5-HT₃ Antagonisten ▪ Palliative und supportive Behandlung der Symptome der Grunderkrankung und der Toxizität der Studienbehandlung nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zusätzliche Chemotherapie außer der Studienmedikation, Strahlentherapie ▪ Immunmodulatoren, palliative Bestrahlung von durch die Grunderkrankung betroffenen Stellen ▪ Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten oder RANK-L Inhibitoren
<p>a: Eine einstündige Beobachtungsphase war nach der Infusion von Ramucirumab / Placebo im ersten und zweiten Behandlungszyklus vorgeschrieben. Traten keine Anzeichen einer infusionsbedingten Reaktion während der Infusionen in den ersten 2 Zyklen auf, war keine Beobachtungsphase für die folgenden Zyklen notwendig. Wenn eine infusionsbedingte Reaktion in einem der folgenden Zyklen auftrat, wurde die einstündige Beobachtungsphase wieder eingeführt.</p> <p>FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; 5-FU: 5-Fluorouracil; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; Min.: Minuten; RANK-L: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>			

Studiendesign

Bei der Studie RAISE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Studie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI (Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan) gegenüber FOLFIRI.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem mKRC im Krankheitsstadium IV mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eingeschlossen. Die metastasierte Erkrankung war nicht

potenziell kurativ resezierbar. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≤ 1) aufweisen. Die in der Studie untersuchte Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Ramucirumab in der vorliegenden Fragestellung. Da jedoch keine Patienten mit einem ECOG-PS > 1 eingeschlossen wurden, lassen sich für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussagen machen.

Insgesamt wurden 1072 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 536 Patienten in den Kombinationsarm (Ramucirumab + FOLFIRI) und 536 Patienten in den FOLFIRI-Arm. Stratifizierungsfaktoren waren dabei die geografische Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie und der KRAS-Mutationsstatus.

Gemäß Fachinformation [3] ist die Gabe von Ramucirumab nur in Kombination mit FOLFIRI zugelassen. Der in der Studie untersuchte Vergleich von Ramucirumab + FOLFIRI versus Placebo + FOLFIRI entspricht damit dem für die vorliegende Fragestellung relevanten Vergleich. Die Studie ist demnach geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe Ramucirumab und die Wirkstoffkombination FOLFIRI wurden ohne relevante Abweichungen von den jeweiligen Fachinformationen verabreicht [3-6]. Die Behandlung erfolgte in einem zweiwöchigen Behandlungszyklus. Die Studienbehandlung wurde bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, dem Tod, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Arztes die Behandlung abzusetzen, fortgesetzt. Nach Abbruch der Studienbehandlung konnten die Patienten in beiden Studien weitere Krebstherapien erhalten, ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war nicht vorgesehen.

Als patientenrelevanter primärer Endpunkt wurde in der Studie das Gesamtüberleben erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik und unerwünschte Ereignisse.

Nachbeobachtung

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
RAISE	
Mortalität	
Gesamtüberleben	mindestens alle 3 Monate (\pm 14 Tage), so lange, wie der Patient am Leben war oder bis die Studie beendet wurde
Morbidität	
Symptome, Gesundheitsstatus	bis zu 30 Tage (\pm 3 Tage) nach Abbruch der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	bis zu 30 Tage (\pm 3 Tage) nach Abbruch der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle UE-Endpunkte	bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation
FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Von den eingeschlossenen Endpunkten wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Tod erhoben. Die Erhebung der übrigen Endpunkte wurde bis zu 30 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation erhoben.

Der finale Datenschnitt für die Studie RAISE war geplant, wenn mindestens 756 Patienten verstorben waren und erfolgte am 17.07.2014. Zu diesem Zeitpunkt waren 769 Patienten verstorben. Die vorliegenden Analysen der Studie RAISE basieren auf diesem Datenschnitt.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

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

Studie	Ramucirumab + FOLFIRI	Placebo + FOLFIRI
Charakteristika		
Kategorie		
RAISE	N ^a =536	N ^a = 536
Alter [Jahre], Mittelwert (Standardabweichung)	60,4 (11,0)	60,5 (10,7)
Geschlecht [w / m], %	46,1 / 53,9	39,2 / 60,8
Ethnie, n (%)		
weiß	405 (75,6)	410 (76,5)
asiatisch	111 (20,7)	103 (19,2)
andere ^b	20 (3,7)	23 (4,3)
ECOG-PS, n (%)		
0	263 (49,1)	259 (48,3)
1	268 (50,0)	273 (50,9)
≥ 2	1 (0,2)	2 (0,4)
k. A.	4 (0,7)	2 (0,4)
KRAS-Status bei Studienbeginn, n (%)		
Mutation	269 (50,2)	261 (48,7)
Wildtyp	267 (49,8)	275 (51,3)
Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie, n (%)		
< 6 Monate	125 (23,3)	129 (24,1)
≥ 6 Monate	411 (76,7)	407 (75,9)
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Leber	396 (73,9)	403 (75,2)
Lunge	294 (54,9)	293 (54,7)
Lymphknoten	158 (29,5)	185 (34,5)
Bauchfell	82 (15,3)	84 (15,7)
Gastrointestinaltrakt	72 (13,4)	79 (14,7)
Knochen	46 (8,6)	40 (7,5)
ausschließlich Lebermetastasen, n (%)		
nein	444 (82,8)	441 (82,3)
ja	92 (17,2)	95 (17,7)
Zeit seit Erstdiagnose [Monate], Median [Min; Max]	14,3 [1,3; 210,2]	13,0 [0,3; 186,5]
Lokalisation des Primärtumors, n (%)		
Kolon	358 (66,8)	358 (66,8)
Rektum	174 (32,5)	171 (31,9)
kolorektal	4 (0,7)	7 (1,3)

(Fortsetzung)

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

Studie	Ramucirumab + FOLFIRI	Placebo + FOLFIRI
Charakteristika		
Kategorie		
RAISE	N ^a =536	N ^a = 536
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, n (%)		
1	171 (31,9)	157 (29,3)
2	205 (38,2)	194 (36,2)
≥ 3	157 (29,3)	182 (34,0)
k. A.	3 (0,6)	3 (0,6)
Therapieabbruch ^c , n (%)	511 (95,3)	513 (95,7)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Unter andere ethnische Gruppe fallen: schwarz / afroamerikanisch, Ureinwohner Nordamerikas oder Alaskas, Hawaiianer / Pazifikinsulaner, Mehrfachzugehörigkeiten und andere, eigene Berechnung. c: Gründe für Therapieabbruch: Progression, unerwünschtes Ereignis, Patientenentscheidung, Prüfartzentscheidung, Tod, Einwilligungserklärung zurückgezogen, Sponsorenentscheidung, sonstiges. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue, k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studie RAISE waren zwischen den Behandlungsgruppen weitgehend ausgeglichen. Die Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt und überwiegend weiß. Im Ramucirumab + FOLFIRI-Arm war der Frauenanteil mit 46 % höher als im Placebo + FOLFIRI-Arm mit 39 %. Bei knapp 67 % der Patienten war die Lokalisation des Primärtumors im Kolon, am häufigsten (über 70 %) lagen Lebermetastasen vor. Die mediane Zeit seit der Erstdiagnose lag im Ramucirumab + FOLFIRI-Arm bei 14,3 Monaten, im Vergleichsarm bei 13 Monaten. Gründe für einen Therapieabbruch, der bei 95 % der Patienten auftrat, waren unter anderem Progression, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen oder Tod.

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten.

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

Studie	Ramucirumab + FOLFIRI	Placebo + FOLFIRI
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
RAISE	N = 529	N = 528
Behandlungsdauer Bestandteil ^a [Wochen]		
Median [Min; Max]	20,4 [2; 167]	18,3 [2; 112]
Mittelwert (SD)	25,9 (21,9)	23,0 (19,1)
Behandlungsdauer Ramucirumab / Placebo ^b		
Median [Min; Max]	19,0 [2; 167]	18,0 [2; 112]
Mittelwert (SD)	24,9 (21,7)	22,4 (19,1)
Beobachtungsdauer [Monate]		
alle in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte	k. A	k. A
a: Behandlungsdauer von irgendeinem Bestandteil der Kombinationstherapie (Ramucirumab, Placebo oder FOLFIRI) b: Behandlungsdauer von Ramucirumab oder Placebo FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die Behandlungsdauer unterschied sich in der Studie RAISE zwischen den beiden Behandlungsarmen. Im Ramucirumab + FOLFIRI-Arm wurde mindestens ein Bestandteil der Behandlung im Median über 20 Wochen verabreicht, im Vergleichsarm über 18 Wochen. Die Gabe von Ramucirumab lag im Median bei 19 Wochen, Placebo wurde im Median 18 Wochen verabreicht. Zu der tatsächlichen Beobachtungsdauer lagen für keine der patientenrelevanten Endpunkte Angaben vor. Es ist aber zu vermuten, dass sich die Unterschiede ähnlich verhalten wie bei den Behandlungsdauern, da die Endpunkte zu Morbidität und Nebenwirkungen jeweils bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation erhoben wurden.

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RAISE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie 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 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Euro Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - ggf. weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

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

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

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D – VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Spezifische UE ^a
RAISE	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja
a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „peripheres Ödem (PT)“, „palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT)“, „Kopfschmerz (PT)“, „Blutungen / Hämorrhagien (SMQ)“, „Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen (SMQ)“ b: keine verwertbaren Daten vorhanden, wegen des hohen Anteils nicht berücksichtigter Patienten (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; VAS: visuelle Analogskala								

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D – VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UE ^a
RAISE	N	N	H ^{b, c}	entfällt	H ^{b, c}	H ^c	H ^c	H ^c	H ^{d, e}

a: Folgende spezifische UE werden betrachtet: Blutungen/Hämorrhagien (MEdDRA SMQ); Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen (MEdDRA SMQ); peripheres Ödem (PT), palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT), Kopfschmerz (PT)
 b: Vermutlich hoher Anteil (16 %) von Patienten, für die keine Fragebögen nach Studienbeginn vorlagen.
 c: 30 Tage nach Progression wurde der Endpunkt nicht mehr erfasst (informative Zensierung). Hoher Anteil von Patienten, bei denen im Studienverlauf eine Progression auftrat (63 % Ramucirumab + FOLFIRI-Arm vs. 78 % FOLFIRI-Arm).
 d:Für die spezifischen UE Blutungen / Hämorrhagien und Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen lag ein Cox-Proportional-Hazards-Modell vor. 30 Tage nach Progression wurde der Endpunkt nicht mehr erfasst (informative Zensierung). Hoher Anteil von Patienten, bei denen im Studienverlauf eine Progression auftrat (63 % Ramucirumab + FOLFIRI-Arm vs. 78 % FOLFIRI-Arm).
 e: Für die spezifischen UE peripheres Ödem, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom und Kopfschmerz wurde das relative Risiko berechnet. 30 Tage nach Progression wurde der Endpunkt nicht mehr erfasst. Hoher Anteil von Patienten, bei denen im Studienverlauf eine Progression auftrat (63 % Ramucirumab + FOLFIRI-Arm vs. 78 % FOLFIRI-Arm), und die daher nicht bis zum Studienende beobachtet wurden.
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Auch für alle anderen Endpunkte kann der abschließenden Bewertung des Verzerrungspotenzials gefolgt werden (hohes Verzerrungspotenzial), allerdings sind für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik andere Gründe, als die vom pU genannten, relevant.

Zudem ergibt sich aus den systematisch verkürzten Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen, Morbidität und Lebensqualität, dass sich lediglich für den Zeitraum, in dem

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

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.2.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 bis Tabelle 18 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI bei Patienten mit mKRC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind im Anhang A dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Endpunkt	Ramucirumab + FOLFIRI		Placebo + FOLFIRI		Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
RAISE					
Gesamtüberleben	536	13,3 [12,4; 14,5] 372 (69,4)	536	11,7 [10,8; 12,7] 397 (74,1)	0,84 [0,73; 0,98]; 0,022
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach geografischer Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie, KRAS-Mutationsstatus b: Log-Rank-Test stratifiziert nach geografischer Region, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie, KRAS-Mutationsstatus FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala / Item	Ramucirumab + FOLFIRI		Placebo + FOLFIRI		Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
RAISE					
Morbidity					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^c					
Appetitverlust	536	2,6 [2,1; 2,9] 338 (63,1)	536	4,9 [3,9; 5,6] 269 (50,2)	1,43 [1,22; 1,68] < 0,001
Diarrhö	536	4,0 [3,1; 4,8] 286 (53,4)	536	4,2 [3,1; 5,3] 281 (52,4)	0,96 [0,81; 1,13] 0,636
Dyspnoe	536	6,3 [4,9; 8,5] 248 (46,3)	536	7,4 [5,3; 9,9] 225 (42,0)	1,11 [0,93; 1,34] 0,252
Schlaflosigkeit	536	5,6 [4,5; 8,1] 245 (45,7)	536	5,7 [4,5; 7,6] 246 (45,9)	0,98 [0,82; 1,17] 0,802
Übelkeit und Erbrechen	536	4,1 [3,1; 5,3] 284 (53,0)	536	3,0 [2,7; 3,9] 291 (54,3)	0,87 [0,74; 1,03] 0,110
Verstopfung	536	4,6 [4,0; 5,7] 259 (48,3)	536	7,4 [6,3; 10,2] 224 (41,8)	1,22 [1,02; 1,46] 0,031
Fatigue	536	1,5 [1,4; 1,7] 397 (74,1)	536	2,1 [1,9; 2,7] 346 (64,6)	1,28 [1,11; 1,48] 0,001
Schmerzen	536	2,9 [2,5; 4,0] 324 (60,4)	536	4,2 [3,7; 5,0] 296 (55,2)	1,17 [1,00; 1,37] 0,055
a: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell					
b: stratifizierter Log-Rank-Test					
c: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert					
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 16: Ergebnisse (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala / Item	Ramucirumab + FOLFIRI		Placebo + FOLFIRI		Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
RAISE					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^c					
globaler Gesundheitszustand	536	2,5 [2,0; 3,0] 335 (62,5)	536	4,0 [3,7; 4,8] 292 (54,5)	1,32 [1,13;1,55] 0,001
körperliche Funktion	536	3,4 [2,8; 3,9] 313 (58,4)	536	4,8 [3,9; 6,0] 262 (48,9)	1,29 [1,09; 1,52] 0,003
Rollenfunktion	536	2,1 [1,9; 2,6] 372 (69,4)	536	3,2 [2,8; 3,9] 316 (59,0)	1,38 [1,18; 1,61] < 0,001
emotionale Funktion	536	6,5 [4,9; 8,8] 245 (45,7)	536	8,8 [6,7; 14,8] 195 (36,4)	1,24 [1,03; 1,50] 0,026
kognitive Funktion	536	4,0 [3,0; 4,6] 298 (55,6)	536	4,3 [3,7; 5,6] 258 (48,1)	1,15 [0,98; 1,37] 0,095
soziale Funktion	536	2,8 [2,3; 3,4] 327 (61,0)	536	3,7 [2,9; 4,2] 291 (54,3)	1,14 [0,98;1,34] 0,101
a: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell b: stratifizierter Log-Rank-Test c: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen: Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Endpunkt	Ramucirumab + FOLFIRI		Placebo + FOLFIRI		Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
RAISE					
UE	529	0,1 [0,1; 0,1] 522 (98,7)	528	0,1 [0,1; 0,1] 519 (98,3)	
SUE	529	16,4 [11,6; n. b.] 189 (35,7)	528	21,6 [11,2; n. b.] 164 (31,1)	1,11 [0,90; 1,37] 0,313
UE mit CTCAE Grad ≥ 3	529	1,3 [1,1; 1,5] 418 (79,0)	528	3,0 [2,3; 3,7] 329 (62,3)	1,55 [1,34; 1,80] <0,001
Therapieabbruch aufgrund eines UE ^c	529	18,1 [12,0; n. b.] 154 (29,1)	528	n. b. [n. b.; n. b.] 70 (13,3)	2,38 [1,79; 3,16] <0,001
spezifische UE					
Blutungen / Hämorrhagien	529	6,9 [5,8; 9,2] 232 ^d (43,9)	528	n. b. [18,4; n. b.] 120 ^d (22,7)	2,15 [1,73; 2,69] <0,001
Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen	529	n. b. [n. b.; n. b.] 65 ^e (12,3)	528	n. b. [n. b.; n. b.] 36 ^e (6,8)	1,77 [1,17; 2,65] 0,006
<p>a: vermutlich Cox-Proportional-Hazards-Modell b: Log-Rank-Test c: Abbruch von irgendeinem Bestandteil der Studienmedikation d: 13 Patienten in der Ramucirumab + FOLFIRI-Gruppe und 9 Patienten in der Vergleichsgruppe hatten Blutungen / Hämorrhagien des Schweregrades ≥ 3 nach CTCAE. e: 10 Patienten in der Ramucirumab + FOLFIRI-Gruppe und 6 Patienten in der Vergleichsgruppe hatten Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen des Schweregrades ≥ 3 nach CTCAE. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>					

Tabelle 18: Ergebnisse (Nebenwirkungen: spezifische UE) – RCT, direkter Vergleich:
Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ramucirumab + FOLFIRI		Placebo + FOLFIRI		Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
spezifische UE					
peripheres Ödem (PT)	529	108 ^b (20,4)	528	48 ^b (9,1)	2,25 ^c [1,63; 3,09]; < 0,001
palmar-plantares Erythrodysästhesie- syndrom (PT)	529	68 ^d (12,9)	528	29 ^d (5,5)	2,34 ^c [1,54; 3,55]; < 0,001
Kopfschmerz (PT)	529	78 ^e (14,7)	528	41 ^e (7,8)	1,90 ^c [1,33; 2,72]; < 0,001
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7]). b: 1 Patient in der Ramucirumab + FOLFIRI-Gruppe und kein Patient in der Vergleichsgruppe hatte ein Ödem des Schweregrades ≥ 3 nach CTCAE. c: eigene Berechnung, asymptotisch d: 6 Patienten in der Ramucirumab + FOLFIRI-Gruppe und 2 Patienten in der Vergleichsgruppe hatten ein palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom des Schweregrades ≥ 3 nach CTCAE. e: 3 Patienten in der Ramucirumab + FOLFIRI-Gruppe und kein Patient in der Vergleichsgruppe hatten Kopfschmerzen des Schweregrades ≥ 3 nach CTCAE. FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Für die Bewertung von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI in der Behandlung von Patienten mit mKRK liegt eine relevante Studie vor. In Abhängigkeit vom Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene können maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

Die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu FOLFIRI. Es zeigte sich für diesen Endpunkt zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe Abschnitt 2.4.4). Aus diesem Grund wurde eine separate Interpretation der Ergebnisse für Männer und Frauen durchgeführt. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zu FOLFIRI. Für Männer ergibt sich hingegen kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Ableitung des Zusatznutzens den Beleg für eine Effektmodifikation als nicht relevant betrachtet und insgesamt auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Symptomatik

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) konnte für alle Endpunkte in dieser Kategorie maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen beziehungsweise ein geringerer Nutzen abgeleitet werden.

Für die Endpunkte **Appetitverlust** und **Verstopfung** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Es zeigte sich zusätzlich für beide Endpunkte ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Aus diesem Grund wurde eine separate Interpretation der Ergebnisse für Männer und Frauen durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4.4).

Für Männer ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht als nicht relevant betrachtet und für die Endpunkte Appetitverlust und Verstopfung trotz eines statistisch signifikanten Unterschieds in der Gesamtpopulation zuungunsten von Ramucirumab daraus keinen geringeren Nutzen ableitet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt **Fatigue** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist (siehe Abschnitt 2.5.1). Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte **Diarrhö**, **Dyspnoe**, **Schlaflosigkeit**, **Übelkeit und Erbrechen** und **Schmerzen** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Dieser sieht zwar für den Endpunkt **Übelkeit und Erbrechen** auf der Basis von Subgruppenanalysen einen

statistisch signifikanten Vorteil von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI für Patienten < 65 Jahre und Patienten mit einem ECOG-PS von 0, leitet daraus aber letztlich keinen Zusatznutzen ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) konnte für alle Endpunkte in dieser Kategorie maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen beziehungsweise geringeren Nutzen abgeleitet werden.

Für die Endpunkte **globaler Gesundheitszustand**, **körperliche Funktion** und **emotionale Funktion** zeigte sich jeweils für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Es zeigte sich für alle 3 Endpunkte zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe Abschnitt 2.4.4). Danach ergibt sich jeweils für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht als nicht relevant betrachtet und für die Endpunkte auch auf Basis der statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation zuungunsten von Ramucirumab keinen geringeren Nutzen ableitet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt **Rollenfunktion** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Es zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe Abschnitt 2.4.4). Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht als nicht relevant betrachtet und für den Endpunkt auch auf Basis des statistisch signifikanten Unterschieds in der Gesamtpopulation zuungunsten von Ramucirumab keinen geringeren Nutzen ableitet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für die Endpunkte **kognitive Funktion** und **soziale Funktion** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichs-

therapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nebenwirkungen

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) konnte für alle Endpunkte in dieser Kategorie maximal ein Anhaltspunkt für einen höheren beziehungsweise geringeren Schaden abgeleitet werden.

SUE

Für den Endpunkt SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich für die SUE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Abbruch wegen UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE (Zeit bis zum ersten Ereignis) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, die jedoch abweichend jeweils auf der Post-hoc-Auswertung von Ereignissen basiert, die der pU als symptomatisch klassifiziert.

Spezifische UE

Für die Endpunkt **Blutungen / Hämorrhagien** (Zeit bis zum ersten Ereignis) wie auch **Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen** (Zeit bis zum ersten Ereignis) als einem Teil der Blutungsereignisse zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Dabei ergibt sich für die Endpunkte **Blutungen / Hämorrhagien** und **Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen** für alle Patienten ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte **peripheres Ödem, palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom** und **Kopfschmerz** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keine Ergebnisse zu diesen Endpunkten betrachtet hat.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale, die in der Studie RAISE prädefiniert waren, als relevant betrachtet:

- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Region (Europa, Nordamerika, Rest der Welt)
- KRAS-Status (mutiert, Wildtyp)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (1,2, ≥ 3)
- Lokalisation Primärtumor (Kolon, Rektum)

Zu allen Endpunkten, bis auf einige spezifische UE-Endpunkte (peripheres Ödem, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom und Kopfschmerz), lagen geeignete Subgruppenanalysen vor.

Nachfolgend werden für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse die Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt. Es werden ausschließlich Subgruppenresultate dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Bei Effektmodifikationen mit mehr als 2 Kategorien wurden die Kategorien benachbarter Effektschätzer zusammengefasst, wenn dies inhaltlich sinnvoll war und der Heterogenitätstest einen p-Wert $\geq 0,2$ lieferte.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p < 0,05$). Aus einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 resultiert ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Tabelle 19: Subgruppen (Endpunkt Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich:
 Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Merkmal Sub- gruppe	Ramucirumab + FOLFIRI		Placebo + FOLFIRI		Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI] ^b ;	p-Wert ^c
RAISE						
Geschlecht						
Männer	289	13,8 [12,6; 15,4] 209 (72,3)	326	12,4 [11,5; 13,9] 229 (70,2)	0,95 [0,78; 1,14]	0,570
Frauen	247	12,7 [11,6; 15,1] 163 (66,0)	210	10,7 [9,1; 11,7] 168 (80,0)	0,74 [0,59; 0,91]	0,005
					Interaktion:	0,049
a: eigene Berechnung						
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell						
c: Log-Rank-Test						
FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe;						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter						
Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 20: Subgruppen (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Merkmal Subgruppe	Ramucirumab + FOLFIRI		Placebo + FOLFIRI		Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI] ^b ;	p-Wert ^c
RAISE						
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^d						
Appetitverlust						
Geschlecht						
Männer	289	2,1 [1,8; 2,6] 198 (68,5)	326	6,0 [4,8; 8,1] 155 (47,6)	1,90 [1,54; 2,35]	< 0,001
Frauen	247	2,9 [2,4; 4,3] 140 (56,7)	210	3,2 [2,2; 4,5] 114 (54,3)	0,95 [0,74; 1,21]	0,664
					Interaktion:	< 0,001
Alter						
< 65 Jahre	324	3,0 [2,3; 3,9] 191 (59,0)	321	4,5 [3,5; 5,4] 163 (50,8)	1,19 [0,97; 1,47]	0,098
≥ 65 Jahre	212	2,0 [1,7; 2,6] 147 (69,3)	215	5,4 [3,8; 8,4] 106 (49,3)	1,83 [1,42; 2,35]	< 0,001
					Interaktion:	0,008
Lokalisation Primärtumor						
Kolon	358	2,4 [2,0; 2,9] 229 (64,0)	358	5,3 [3,9; 6,6] 171 (47,8)	1,57 [1,29; 1,92]	< 0,001
Rektum	174	2,9 [2,1; 3,9] 106 (60,9)	171	4,2 [3,0; 5,4] 95 (55,6)	1,16 [0,88; 1,53]	0,295
					Interaktion:	0,078
Verstopfung						
Geschlecht						
Männer	289	4,0 [2,8; 5,8] 146 (50,5)	326	8,1 [7,0; 13,6] 128 (39,3)	1,47 [1,16; 1,86]	0,002
Frauen	247	4,9 [4,2; 6,7] 113 (45,8)	210	4,6 [2,8; 10,2] 96 (45,7)	0,90 [0,68; 1,18]	0,446
					Interaktion:	0,008
a: eigene Berechnung						
b: vermutlich Cox-Proportional-Hazards-Modell						
c: Log-Rank-Test						
d: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert						
FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe;						
KI: Konfidenzintervall; ; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter						
Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 21: Subgruppen (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Merkmal Subgruppe	Ramucirumab + FOLFIRI		Placebo + FOLFIRI		Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI] ^b ;	p-Wert ^c
RAISE						
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^d						
Globaler Gesundheitsstatus						
Geschlecht						
Männer	289	2,1 [1,9; 3,0] 182 (63,0)	326	4,4 [3,7; 6,0] 173 (53,1)	1,40 [1,13; 1,72]	0,002
Frauen	247	2,9 [1,9; 3,9] 153 (61,9)	210	3,8 [2,9; 4,4] 119 (56,7)	1,12 [0,88; 1,42]	0,373
					Interaktion:	0,162
Region						
Nordamerika	143	1,9 [1,5; 2,6] 91 (63,6)	143	4,6 [3,4; 6,5] 72 (50,3)	1,68 [1,23; 2,29]	0,001
Europa	235	2,9 [1,9; 4,0] 148 (63,0)	235	4,0 [3,0; 5,7] 123 (52,3)	1,27 [1,00; 1,61]	0,051
Rest der Welt	158	2,7 [2,0; 4,5] 96 (60,8)	158	3,8 [2,6; 4,8] 97 (61,4)	1,07 [0,80; 1,42]	0,644
					Interaktion:	0,124
Körperliche Funktion						
Geschlecht						
Männer	289	3,4 [2,6; 4,0] 174 (60,2)	326	5,2 [4,0; 8,1] 154 (47,2)	1,42 [1,14; 1,77]	0,001
Frauen	247	3,6 [2,6; 4,4] 139 (56,3)	210	4,3 [3,1; 5,1] 108 (51,4)	1,10 [0,85; 1,41]	0,479
					Interaktion:	0,125
KRAS-Status						
Mutant	269	3,3 [2,6; 4,0] 161 (59,9)	261	5,8 [3,5; 9,0] 120 (46,0)	1,47 [1,16; 1,86]	0,002
Wildtyp	267	3,7 [2,6; 4,9] 152 (56,9)	275	4,6 [3,5; 5,5] 142 (51,6)	1,12 [0,89; 1,41]	0,334
					Interaktion:	0,112

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Subgruppen (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI (Fortsetzung)

Studie Merkmal Subgruppe	Ramucirumab + FOLFIRI		Placebo + FOLFIRI		Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI] ^b ;	p-Wert ^c
Körperliche Funktion (Fortsetzung)						
Anzahl der von Met. betroffenen Organe / Gewebe						
1	171	3,0 [1,9; 4,2] 100 (58,5)	157	5,5 [4,2; 10,6] 76 (48,4)	1,44 [1,07; 1,94]	0,017
2	205	3,4 [2,6; 5,6] 120 (58,5)	194	5,8 [3,5; 12,4] 87 (44,9)	1,44 [1,09; 1,90]	0,009
≥ 3	157	3,8 [2,5; 4,2] 93 (59,2)	182	3,8 [3,0; 5,0] 99 (54,4)	1,03 [0,78; 1,37]	0,837
					Interaktion:	0,170
Rollenfunktion						
Geschlecht						
Männer	289	2,2 [1,8; 2,8] 201 (69,6)	326	4,0 [3,1; 5,3] 178 (54,6)	1,57 [1,28; 1,92]	< 0,001
Frauen	247	1,9 [1,7; 2,8] 171 (69,2)	210	2,6 [2,0; 3,1] 138 (65,7)	1,07 [0,86; 1,34]	0,565
					Interaktion:	0,013
Emotionale Funktion						
Geschlecht						
Männer	289	5,2 [4,2; 8,1] 142 (49,1)	326	9,4 [7,0; 16,1] 121 (37,1)	1,41 [1,11; 1,80]	0,005
Frauen	247	8,2 [5,5; 10,6] 103 (41,7)	210	7,4 [5,7; n. b.] 74 (35,2)	1,07 [0,80; 1,45]	0,644
					Interaktion:	0,186
Alter						
< 65 Jahre	324	9,1 [5,5; 12,0] 134 (41,4)	321	9,1 [6,6; n. b.] 111 (34,6)	1,13 [0,88; 1,45]	0,348
≥ 65 Jahre	212	4,9 [3,3; 7,9] 111 (52,4)	215	8,8 [5,5; 13,6] 84 (39,1)	1,46 [1,10; 1,94]	0,008
					Interaktion:	0,173

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Subgruppen (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI (Fortsetzung)

Studie Merkmal Subgruppe	Ramucirumab + FOLFIRI		Placebo + FOLFIRI		Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI] ^b ;	p- Wert ^c
Emotionale Funktion (Fortsetzung)						
Anzahl der von Met. betroffenen Organe / Gewebe						
1	171	12,9 [6,3; n. b.] 66 (38,6)	157	9,1 [5,6; 16,1] 61 (38,9)	1,02 [0,72; 1,44]	0,926
2	205	5,7 [4,4; 9,1] 104 (50,7)	194	n. b. [6,7; n. b.] 64 (33,0)	1,58 [1,16; 2,16]	0,004
≥ 3	157	5,5 [4,1; 8,1] 75 (47,8)	182	7,0 [4,7; 9,4] 70 (38,5)	1,21 [0,87; 1,67]	0,259
					Interaktion:	0,152
Kognitive Funktion						
Geschlecht						
Männer	289	3,7 [2,8; 4,9] 157 (54,3)	326	5,1 [3,8; 8,1] 151 (46,3)	1,29 [1,03; 1,61]	0,026
Frauen	247	4,2 [3,0; 5,4] 141 (57,1)	210	3,7 [3,0; 5,4] 107 (51,0)	0,98 [0,76; 1,26]	0,858
					Interaktion:	0,137
Alter						
< 65 Jahre	324	4,5 [3,3; 5,9] 167 (51,5)	321	4,3 [3,4; 6,7] 148 (46,1)	1,06 [0,85; 1,32]	0,623
≥ 65 Jahre	212	2,9 [2,3; 4,2] 131 (61,8)	215	4,3 [3,3; 5,8] 110 (51,2)	1,36 [1,05; 1,75]	0,019
					Interaktion:	0,140
Anzahl der von Met. betroffenen Organe/Gewebe						
1	171	4,5 [2,8; 6,5] 91 (53,2)	157	4,2 [2,6; 6,7] 81 (51,6)	1,06 [0,78; 1,43]	0,723
2	205	3,7 [2,6; 4,6] 124 (60,5)	194	5,6 [3,8; n. b.] 85 (43,8)	1,53 [1,16; 2,01]	0,003
≥ 3	157	4,1 [3,0; 5,2] 83 (52,9)	182	3,9 [2,8; 5,0] 92 (50,6)	0,95 [0,71; 1,28]	0,753
					Interaktion:	0,051

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Subgruppen (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI (Fortsetzung)

Studie Merkmal Subgruppe	Ramucirumab + FOLFIRI		Placebo + FOLFIRI		Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI] ^b ;	p- Wert ^c
Kognitive Funktion (Fortsetzung)						
Lokalisation des Primärtumors						
Kolon	358	3,7 [2,8; 4,2] 197 (55,0)	358	4,8 [3,7; 6,05,95] 164 (45,8)	1,29 [1,05; 1,59]	0,016
Rektum	174	4,7 [3,0; 6,5] 98 (56,3)	171	4,1 [2,8; 5,6] 89 (52,1)	1,00 [0,75; 1,33]	0,994
					Interaktion:	0,132
Soziale Funktion						
Alter						
< 65 Jahre	324	3,6 [2,7; 4,6] 184 (56,8)	321	3,7 [2,5; 4,2] 176 (54,8)	1,03 [0,84; 1,27]	0,753
≥ 65 Jahre	212	2,2 [1,9; 2,8] 143 (67,5)	215	3,7 [2,9; 5,2] 115 (53,5)	1,38 [1,08; 1,77]	0,010
					Interaktion:	0,073
Region						
Nordamerika	143	2,9 [1,9; 3,6] 89 (62,2)	143	4,1 [3,0; 6,8] 71 (49,7)	1,57 [1,15; 2,15]	0,005
Europa	235	2,8 [1,9; 3,6] 147 (62,6)	235	2,8 [2,0; 4,0] 130 (55,3)	1,10 [0,87; 1,40]	0,420
Rest der Welt	158	2,8 [2,2; 5,5] 91 (57,6)	158	3,9 [2,8; 5,7] 90 (57,0)	0,98 [0,74; 1,32]	0,917
					Interaktion:	0,100
Lokalisation des Primärtumors						
Kolon	358	2,4 [2,0; 3,0] 216 (60,3)	358	3,9 [2,8; 4,6] 188 (52,5)	1,26 [1,04; 1,53]	0,021
Rektum	174	3,9 [2,3; 5,1] 108 (62,1)	171	3,1 [2,5; 5,6] 100 (58,5)	0,98 [0,75; 1,29]	0,898
					Interaktion:	0,156
a: eigene Berechnung						
b: vermutlich Cox-Proportional-Hazards-Modell						
c: Log-Rank-Test						
d: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert						
FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; n. b.: nicht berechenbar;						
KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; Met.: Metastasen; n: Anzahl						
Patienten mit ≥ 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;						
vs.: versus						

Tabelle 22: Subgruppen (Unerwünschte Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Merkmal Subgruppe	Ramucirumab + FOLFIRI		Placebo + FOLFIRI		Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI] ^b ;	p-Wert ^c
RAISE						
Blutungen / Hämorrhagien						
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe						
1	171	5,6 [3,6; 7,9] 90 (52,6)	155	n. b. [18,4; n. b.] 32 (20,7)	3,22 [2,15; 4,83]	< 0,001
≥ 2	358 ^a	k. A. [k. A.; k. A.] 142 ^a (39,7)	373 ^a	k. A. [k. A.; k. A.] 88 ^a (23,6)	1,77 [1,28; 2,44] ^a	< 0,001 ^a
2	203	7,0 [5,8; 10,2] 86 (42,4)	192	n. b. [13,7; n. b.] 42 (21,9)	2,07 [1,43; 3,00]	< 0,001
≥ 3	155	n. b. [5,7; n. b.] 56 (36,1)	181	n. b. [11,7; n. b.] 46 (25,4)	1,49 [1,01; 2,20]	0,044
					Interaktion:	0,024 ^d
Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen						
Alter						
< 65 Jahre	320	n. b. [n. b.; n. b.] 38 (11,9)	316	n. b. [n. b.; n. b.] 26 (8,2)	1,35 [0,82; 2,23]	0,236
≥ 65 Jahre	209	n. b. [n. b.; n. b.] 27 (12,9)	212	n. b. [n. b.; n. b.] 10 (4,7)	2,88 [1,39; 5,96]	0,003
					Interaktion:	0,095
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe						
1	171	n. b. [n. b.; n. b.] 30 (17,5)	155	n. b. [n. b.; n. b.] 9 (5,8)	3,17 [1,50; 6,67]	0,001
≥ 2	358 ^a	k. A. [k. A.; k. A.] 35 ^a (9,8)	373 ^a	k. A. [k. A.; k. A.] 27 ^a (7,2)	1,32 [0,80; 2,18] ^a	0,281 ^a
2	203	n. b. [n. b.; n. b.] 17 (8,4)	192	n. b. [n. b.; n. b.] 12 (6,3)	1,23 [0,59; 2,57]	0,588
≥ 3	155	n. b. [n. b.; n. b.] 18 (11,6)	181	n. b. [13,5; n. b.] 15 (8,3)	1,40 [0,70; 2,77]	0,337
					Interaktion:	0,174 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Subgruppen (Unerwünschte Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung b: vermutlich Cox-Proportional-Hazards-Modell c: Log-Rank-Test d: Test für die Interaktion von der 3 Subgruppenmerkmale 1, 2 und ≥ 3 FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n. b.: nicht berechenbar, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Interpretation der Subgruppenergebnisse beim Vorliegen mehrfacher Effektmodifikationen für einen Endpunkt

Für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC, die Lebensqualitätsskalen globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion des EORTC sowie für UE zeigten sich jeweils Belege und Hinweise auf Effektmodifikationen durch mehrere Subgruppenmerkmale. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht alle interpretieren. Nur für das Merkmal Geschlecht zeigte sich über mehrere Endpunkte sowie mehrere Endpunktkategorien (Mortalität, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) konsistent eine Interaktion, sodass ausschließlich Subgruppenergebnisse zum Merkmal Geschlecht für die Nutzenbewertung betrachtet werden.

Interpretation der Subgruppenergebnisse bei Hinweis auf eine Effektmodifikation

Bei den Funktionsskalen des EORTC zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich für verschiedene Skalen Hinweise auf Effektmodifikationen. In diesen Situationen wird neben dem Ergebnis in der jeweiligen Subgruppe auch das Ergebnis der Gesamtpopulation bei der Interpretation berücksichtigt. Sofern sich die Subgruppe hinsichtlich des Vorliegens statistischer Signifikanz von dem der Gesamtpopulation unterscheidet, ist die Ergebnissicherheit in dieser Subgruppe reduziert. In Situationen, wo für den jeweiligen Endpunkt bereits auf Gesamtpopulationsebene lediglich ein Anhaltspunkt abgeleitet werden kann, lässt sich dann für die Subgruppe kein Zusatznutzen bzw. geringerer Nutzen mehr ableiten.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Für Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Männer zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für männliche Patienten ergibt sich hingegen kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Beleg für die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht ebenfalls identifiziert, diesen aber als nicht fazitrelevant erachtet. Der pU argumentiert, dass ein Teil des Geschlechtseffekts dadurch erklärt werden könne, dass in den Subgruppen der Männer und Frauen eine unterschiedliche Verteilung von Folgetherapien nach Abschluss der Studienbehandlung (Post Discontinuation Therapy) vorläge. Zudem zeige sich der geschlechtsspezifische Unterschied in Studien zu anderen Indikationen von Ramucirumab nicht. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Eine unterschiedliche Verteilung von Folgetherapien ist in der vorliegenden Situation und in der bestehenden Größenordnung von untergeordneter Bedeutung. Unterschiedliche Folgetherapien sind Teil einer jeweiligen Therapiestrategie. Der Einsatz einer Folgetherapie kann damit nicht sicher auf ein Patientenmerkmal wie z. B. das Geschlecht zurückgeführt werden. Wäre dies aber tatsächlich der Fall, würde dies nun gerade geschlechtsspezifische Unterschiede ausdrücken. Darüber hinaus können sich Behandlungseffekte und potenzielle Effektmodifikationen für andere Indikationen und Vergleichstherapien unterschiedlich darstellen.

Der pU leitet abweichend von der vorliegenden Bewertung für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ramucirumab + FOLFIRI im Vergleich zu FOLFIRI ab.

Morbidität

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt **Appetitverlust** zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht und Alter sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Lokalisation des Primärtumors. Wie dargestellt, wird in dieser Situation ausschließlich die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht betrachtet.

Für Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für weibliche Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für weibliche Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt. Der pU betrachtet die Effektmodifikation als nicht relevant und leitet auch auf Basis des statistisch signifikanten Unterschieds in der Gesamtpopulation zuungunsten von Ramucirumab keinen geringeren Nutzen ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt **Verstopfung** zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied

zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt. Der pU betrachtet die Effektmodifikation als nicht relevant und leitet auch auf Basis des statistisch signifikanten Nachteils in der Gesamtpopulation zuungunsten von Ramucirumab keinen geringeren Nutzen ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt **globaler Gesundheitszustand** zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht und Region. Wie dargestellt, wird in dieser Situation ausschließlich die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht betrachtet. Für Männer zeigte sich wie in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen zeigte sich hingegen abweichend zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt. Der pU betrachtet die Effektmodifikation als nicht relevant und leitet auch auf Basis des statistisch signifikanten Unterschieds in der Gesamtpopulation zuungunsten von Ramucirumab keinen geringeren Nutzen ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt **körperliche Funktion** zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht, KRAS-Mutationsstatus und Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe. Wie dargestellt, wird in dieser Situation ausschließlich die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht betrachtet. Für Männer zeigte sich wie in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen zeigte sich hingegen abweichend zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt. Der pU betrachtet die Effektmodifikation als nicht relevant und leitet auch auf Basis des statistisch signifikanten

Unterschieds in der Gesamtpopulation zuungunsten von Ramucirumab keinen geringeren Nutzen ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt **Rollenfunktion** zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt. Der pU betrachtet die Effektmodifikation als nicht relevant und leitet auch auf Basis des statistisch signifikanten Unterschieds in der Gesamtpopulation zuungunsten von Ramucirumab keinen geringeren Nutzen ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt **emotionale Funktion** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht, Alter und Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe. Wie dargestellt, wird in dieser Situation ausschließlich die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht betrachtet. Für Männer zeigte sich wie in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen zeigte sich hingegen abweichend zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt. Der pU betrachtet die Effektmodifikation als nicht relevant und leitet auch auf Basis des statistisch signifikanten Nachteils in der Gesamtpopulation zuungunsten von Ramucirumab keinen geringeren Nutzen ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt **kognitive Funktion** zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht, Alter, Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe und Lokalisation des Primärtumors. Wie dargestellt, wird in dieser Situation ausschließlich die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht betrachtet. Für Männer zeigte sich abweichend zur Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Da in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde und nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt, ist die Ergebnissicherheit des Effekts in der Subgruppe der Männer reduziert. Da bereits auf Ebene der Gesamtpopulation nur Anhaltspunkte möglich sind, wird aus dem Subgruppenergebnis kein geringerer Nutzen abgeleitet. Für Frauen zeigte sich wie in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Für beide Gruppen wird in der

vorliegenden Situation kein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppen nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für den Endpunkt **soziale Funktion** zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter, Region und Lokalisation des Primärtumors. Wie dargestellt, wird für die vorliegende Studie aber ausschließlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht betrachtet und interpretiert. Da für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht, wird für den Endpunkt insgesamt kein Zusatznutzen abgeleitet. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nebenwirkungen

Spezifische UE

Für den Endpunkt **Blutungen / Hämorrhagien** (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation, für den Endpunkt **Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen** (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe. Wie dargestellt wird für die vorliegende Studie ausschließlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht betrachtet. Da für die Gesamtpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI vorliegt, ergibt sich für beide Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

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

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zu FOLFIRI folgende Bewertung:

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben für Frauen,
- einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Appetitverlust, Verstopfung) für Männer,
- einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionaler Funktion) für Männer,
- einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für die UE-Endpunkte schwere UE (CTCAE ≥ 3), Therapieabbruch wegen UE, Blutungen / Hämorrhagien, Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen, peripheres Ödem, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom und Kopfschmerz.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Symptomskalen des EORTC

Die Endpunkte Appetitverlust, Verstopfung und Fatigue werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da es keinerlei Hinweise darauf gibt, dass es sich hierbei überwiegend um schwere Symptome handelt.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UE

Eine Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den Abbrüchen wegen UE handelt, hängt von der Schwere der UE ab, die zum Abbruch geführt haben. Dabei handelt es sich in der Studie RAISE bei 63 % der Abbrüche (142 von 224) um Abbrüche wegen eines UE des Schweregrades ≥ 3 nach CTCAE. Daher werden die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UE der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI Zeit bis zum Ereignis (Median) bzw. Anteil Patienten mit Ereignis (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Geschlecht		
Männer	13,8 vs. 12,4 Monate HR: 0,95 [0,78; 1,14] p = 0,570	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	12,7 vs. 10,7 Monate HR: 0,74 [0,59; 0,91] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik		
Appetitverlust		
Geschlecht		
Männer	2,1 vs. 6,0 Monate HR: 1,90 [1,54 2,35] HR: 0,53 [0,43; 0,65] ^c p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Frauen	2,9 vs. 3,2 HR: 0,95 [0,74; 1,21] p = 0,664	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	4,0 vs. 4,2 Monate HR: 0,96 [0,81; 1,13] p = 0,636	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	6,3 vs. 7,4 Monate HR: 1,11 [0,93; 1,34] p = 0,252	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	5,6 vs. 5,7 Monate HR: 0,98 [0,82; 1,17] p = 0,802	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI Zeit bis zum Ereignis (Median) bzw. Anteil Patienten mit Ereignis (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Morbidität (Fortsetzung)		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (Fortsetzung)		
Übelkeit und Erbrechen	4,1 vs. 3,0 Monate HR: 0,87 [0,74; 1,03] p = 0,110	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung		
Geschlecht		
Männer	4,0 vs. 8,1 Monate HR: 1,47 [1,16; 1,86] HR: 0,68 [0,54; 0,86] ^c p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Frauen	4,9 vs. 4,6 Monate HR: 0,90 [0,68; 1,18] p = 0,446	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	1,5 vs. 2,1 Monate HR: 1,28 [1,11; 1,48] HR: 0,78 [0,67; 0,90] p = 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Schmerzen	2,9 vs. 4,2 Monate HR: 1,17 [1,00; 1,37] p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI Zeit bis zum Ereignis (Median) bzw. Anteil Patienten mit Ereignis (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen: Zeit bis zur Verschlechterung		
Globaler Gesundheitszustand		
Geschlecht		
Männer	2,0 vs. 4,4 Monate HR: 1,40 [1,13; 1,72] HR: 0,71 [0,58; 0,89] ^c p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Frauen	2,9 vs. 3,8 Monate HR: 1,12 [0,88; 1,42] p = 0,373	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion		
Geschlecht		
Männer	3,4 vs. 5,2 Monate HR: 1,42 [1,14; 1,77] HR: 0,70 [0,56; 0,88] ^c p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Frauen	3,6 vs. 4,3 Monate HR: 1,10 [0,85; 1,41] p = 0,479	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion		
Geschlecht		
Männer	2,2 vs. 4,0 Monate HR: 1,57 [1,28; 1,92] HR: 0,64 [0,52; 0,78] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Frauen	1,9 vs. 2,6 Monate HR: 1,07 [0,86; 1,34] p = 0,565	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI Zeit bis zum Ereignis (Median) bzw. Anteil Patienten mit Ereignis (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fortsetzung)		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen: Zeit bis zur Verschlechterung (Fortsetzung)		
Emotionale Funktion		
Geschlecht		
Männer	5,2 vs. 9,4 Monate HR: 1,41 [1,11; 1,80] HR: 0,71 [0,56; 0,903] ^c p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Frauen	8,2 vs. 7,4 Monate HR: 1,07 [0,80; 1,45] p = 0,644	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	4,0 vs. 4,3 Monate HR: 1,15 [0,98; 1,37] p = 0,095	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	2,8 vs. 3,7 Monate HR: 1,14 [0,98; 1,34] p = 0,101	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	16,4 vs. 21,6 Monate HR: 1,11 [0,90; 1,37] p = 0,313	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
UE mit CTCAE Grad ≥ 3	1,3 vs. 3,0 Monate HR: 1,55 [1,34; 1,80] HR: 0,64 [0,56; 0,745] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Therapieabbruch aufgrund eines UE	18,1 Monate vs. n. b. HR: 2,38 [1,79; 3,16] HR: 0,42 [0,32; 0,56] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI Zeit bis zum Ereignis (Median) bzw. Anteil Patienten mit Ereignis (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen (Fortsetzung)		
spezifische UE		
Blutungen / Hämorrhagien	6,9 Monate vs. n. b. HR: 2,15 [1,73; 2,69] HR: 0,47 [0,37; 0,58] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen	n. b. vs. n. b. HR: 1,77 [1,17; 2,65] HR: 0,56 [0,38; 0,85] ^c p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
peripheres Ödem	20,4 % vs. 9,1 % RR: 2,25 [1,63; 3,09] RR: 0,44 [0,32; 0,61] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 Höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	12,9 % vs. 5,5 % RR: 2,34 [1,54; 3,55] RR: 0,43 [0,28; 0,65] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 Höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Kopfschmerz	14,7 % vs. 7,8 % RR: 1,90 [1,33; 2,72] RR: 0,53 [0,37; 0,75] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 Höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI (Fortsetzung)

<p>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: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d: Ein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 24 und Tabelle 25 fassen die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 24: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + FOLFIRI im Vergleich zu Placebo + FOLFIRI – Subgruppe Frauen

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Abbruch aufgrund eines UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutungen / Hämorrhagien: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Blutungen / Hämorrhagien (gastrointestinale Blutungen): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ peripheres Ödem: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Kopfschmerzen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 25: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + FOLFIRI im Vergleich zu Placebo + FOLFIRI – Subgruppe Männer

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: □ Appetitverlust: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich □ Verstopfung: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	gesundheitsbezogene Lebensqualität ■ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen: □ globaler Gesundheitsstatus: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich □ körperliche Funktion: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich □ Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich □ emotionale Funktion: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ Abbruch aufgrund eines UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Blutungen / Hämorrhagien: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Blutungen / Hämorrhagien (gastrointestinale Blutungen): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ peripheres Ödem: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Kopfschmerzen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Ergebnisse zeigen für mehrere Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität relevante Effektmodifikationen durch das Geschlecht. Im Folgenden wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Männer und Frauen getrennt abgeleitet.

Frauen

In der Gesamtschau ergeben sich für Frauen positive und negative Effekte. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbruch wegen UE) finden sich Anhaltspunkte für einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes. Zudem finden sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (verschiedene spezifische UE-Endpunkte) Anhaltspunkte für einen größeren Schaden beträchtlichen oder geringen Ausmaßes. Bei der Abwägung ist zu berücksichtigen, dass bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) abgesehen von Neutropenien und Hypertonie kein UE besonders stark hervortritt. Die Abbrüche wegen UE sind insgesamt eher auf einem niedrigen Niveau. Daher können in der vorliegenden Situation die beobachteten negativen Effekte, den positiven Effekt beim Gesamtüberleben nicht vollständig infrage stellen. Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Frauen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ramucirumab in der Kombination mit FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI.

Männer

Für die Männer verbleiben ausschließlich negative Effekte in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (Appetitverlust, Verstopfung), gesundheitsbezogene Lebensqualität (globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion), schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbruch wegen UE) sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (spezifische UE-Endpunkte). Es handelt sich jeweils um Anhaltspunkte unterschiedlichen Ausmaßes. Das höchste Ausmaß eines erheblichen höheren Schadens findet sich in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbruch wegen UE) für beide Endpunkte. Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Männer einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in der Kombination mit FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI.

Tabelle 26 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 26: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit mKRC mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin ^b	FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil)	Frauen	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
		Männer	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRC: metastasiertes Kolorektalkarzinom			

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation 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

RAISE

Eli Lilly. A study in second line metastatic colorectal cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01183780>.

Eli Lilly. A study for people with advanced colorectal cancer who have been treated with a specific chemotherapy regimen (bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine) which was ineffective in stopping the spread of the colorectal cancer: study participants will receive a different chemotherapy regimen (irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil) and be randomly and unknowingly assigned to also receive the study drug (ramucirumab) or a non-active compound (placebo) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.03.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021037-32.

Eli Lilly. A study in second line metastatic colorectal cancer: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01183780>.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, multicenter phase 3 study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progressive during or following first-line combination therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine: study I4T-MC-JVBB; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, multicenter phase 3 study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progressive during or following first-line combination therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine: study I4T-MC-JVBB; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Eli Lilly. A study for people with advanced colorectal cancer who have been treated with a specific chemotherapy regimen (bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine) which was ineffective in stopping the spread of the colorectal cancer: study participants will receive a different chemotherapy regimen (irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil) and be randomly and unknowingly assigned to also receive the study drug (ramucirumab) or a non-active compound (placebo) [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.

Taberero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 499-508.

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 FOLFIRI als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten mit mKRK mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Er schließt sich damit der Festlegung des G-BA an. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der G-BA geht zudem für das vorliegende Anwendungsgebiet davon aus, dass sich die Patienten mit mKRK im Union-for-International-Cancer-Control(UICC)-Krankheitsstadium III bis IV befinden, ohne Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung, und dass eine Polychemotherapie mit 5-Fluorouracil, Folsäure und Irinotecan angezeigt ist und die Patienten in der Erstlinie FOLFIRI noch nicht erhalten haben. Die Prognose der Patienten in diesem Krankheitsstadium ist schlecht. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomenkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

Abweichend von dieser Ergänzung wird nach Rücksprache mit dem Paul-Ehrlich-Institut für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass es sich bei den Patienten, für die Ramucirumab zugelassen ist um Patienten im UICC-Stadium IV handelt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl 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 in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zu FOLFIRI bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem mKRK, die während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin eine Tumorprogression aufweisen. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. In die Untersuchung sollen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) im Anwendungsgebiet eingeschlossen werden.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird gefolgt.

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

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

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden 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 für RCTs und Nicht-RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, alle relevanten Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, einschließlich Patientenflussdiagramm) darzustellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt die Patienten in den eingeschlossenen Studien anhand folgender demografischer und krankheitsspezifischer Daten: Alter, Geschlecht, geografische Region, ethnische Zugehörigkeit, ECOG-PS, Krankheitsstatus bei Erstdiagnose, KRAS-Status bei Studienbeginn, Zeit bis zur Progression seit Beginn der Erstlinientherapie, Lokalisation der Metastasen, messbare Erkrankung, Lokalisation des Primärtumors, carcinoembryonales Antigen, Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe, Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur letzten Bevacizumab-Dosis, Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression, Zeit von der letzten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression sowie eine Kombination der 3 letztgenannten Charakteristika.

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation. Einige der genannten Charakteristika (beispielsweise messbare Erkrankung, Verläufe in Verbindung mit Bevacizumab-Dosis) werden in der vorliegenden Bewertung nicht dargestellt.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und legt dar, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Die Auswahl und die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

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 Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird weitgehend gefolgt. Nicht gefolgt wird dem Argument, die Post-hoc-Betrachtung von Subgruppen für alle anderen Endpunkte außer Gesamt- und Progressionsfreies Überleben sei aus medizinischer Sicht nicht angezeigt. Diese Aussage ist letztlich ohne Bedeutung, da der pU trotzdem im weiteren Verlauf Subgruppenergebnisse darstellt.

Der pU führt wegen der großen Zahl an Subgruppenanalysen zusätzlich die Gefahr von zufällig statistisch signifikanten Ergebnissen aufgrund von multipltem Testen an. Dem kann prinzipiell zugestimmt werden. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten darf allerdings nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden, da so nicht überprüft werden kann, ob eventuelle Effektunterschiede über mehrere Endpunkte, insbesondere auch in Hinblick auf Nebenwirkungen, konsistent sind. Außerdem besteht die sozialrechtliche Notwendigkeit alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifische Besonderheiten explizit zu berücksichtigen (siehe Methoden des Instituts, Abschnitt 8.1.6 [8]).

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

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

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurde keine zusätzlich relevante Studie zu Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der pU schließt die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie RAISE in seinen Studienpool ein, in der Ramucirumab + FOLFIRI mit Placebo + FOLFIRI verglichen wird. Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie REVEL für die vorliegende Bewertung wird gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Das Studiendesign und die Patientenpopulation der Studie RAISE sind in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU äußert sich zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie RAISE auf den deutschen Versorgungskontext. Dabei thematisiert er auch, dass in der Studie RAISE nur Patienten mit einem ECOG-PS ≤ 1 eingeschlossen wurden. Er sieht jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der vorliegenden Fragestellung als gegeben, da es sich um vorbehandelte Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung handele, die zu einem großen Teil viele prognostisch ungünstige Faktoren aufweise. Dies zeige sich auch in den Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen und der medianen Überlebenszeit unter einer Chemotherapie der Patienten in der Studie RAISE, die der von Patienten in vergleichbaren Phase-III-Studien entspreche.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Eine Übertragbarkeit auf die Situation der Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 1 müsste vielmehr mittels geeigneter Studiendaten gezeigt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Bewertung mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen von Ramucirumab für Männer und Frauen macht zudem deutlich, dass eine Übertragbarkeit zwischen Patientengruppen in der vorliegenden Situation fraglich ist.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vollständig und mit Einschränkungen nachvollziehbar beschrieben. Der abschließenden Bewertung des Verzerrungspotenzials kann zwar gefolgt werden, allerdings sind für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik sowie die UE-Endpunkte andere Gründe als die vom pU genannten relevant.

Für die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik, gemessen durch den QLQ-C30, ist das Verzerrungspotenzial einerseits wegen des großen Anteils Patienten, die keine Fragebögen abgegeben haben, als hoch zu bewerten. Bereits im ersten

Studienabschnitt, bis Ende des Zyklus 3, liegen für ca. 15 % der Patienten keine Fragebogen vor. Im weiteren Studienverlauf wird dieser Anteil noch größer, selbst unter Berücksichtigung des Anteils Verstorbener. Andererseits fehlen für Patienten nach der Progression, abgesehen von einer einmaligen Nachbeobachtung, designbedingt Beobachtungen zur Lebensqualität. Für die Überlebenszeitanalysen bedeutet dies eine informative Zensierung, die einen großen Anteil der berücksichtigten Patienten betreffen kann; eine Progression wurde bei 63 % (Ramucirumab + FOLFIRI) vs. 78 % (Placebo + FOLFIRI) der Patienten festgestellt.

Der Aspekt der informativen Zensierung ist auch der Grund, warum die Ergebnisse zu den UE-Endpunkten in Form von Überlebenszeitanalysen ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Hinsichtlich der Einschätzung des Verzerrungspotenzials zu den übergeordneten UE-Endpunkten (SUE, schwere UE [CTCAE ≥ 3], Abbruch wegen UE) sowie den spezifischen UE-Endpunkten zu Blutungen / Hämorrhagien stimmt die Einschätzung sowie die Begründung mit der des pU überein. Für die spezifischen unerwünschten Ereignisse, für die keine Überlebenszeitanalysen vorliegen, ist ebenfalls von hohem Verzerrungspotenzial auszugehen, da bei der Berechnung des relativen Risikos aus den Angaben der Vierfeldertafel der Zeitraum nach der Progression eines betreffenden Patienten im Wesentlichen, d. h. abgesehen von der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen, unberücksichtigt bleibt. Dabei unterscheidet sich die mediane Behandlungszeit zwischen beiden Studienarmen und beträgt im Placebo + FOLFIRI-Arm knapp 90 % der Zeit im Ramucirumab + FOLFIRI-Arm.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben durch die VAS des EQ-5D, legt der pU keine Effektschätzer, sondern nur mittlere Änderungen in den Behandlungsgruppen vor. Eigene Berechnungen der Effektschätzer erfolgten daraus nicht, da der Anteil nicht berücksichtigter Patienten für alle Zeitpunkte mit Ausnahme von Zyklus 3 größer als 30 % war (Der Anteil ausgewerteter Patienten betrug nach Ende des Zyklus 5 57,5 % der Gesamtpopulation. Eine Auswertung zum Behandlungsende beruhte auf 69,6 %; in dieser Auswertung wurden vermutlich unterschiedliche Zeitpunkte in den Behandlungsgruppen ausgewertet). Die Angaben des pU zur Anzahl eingeschlossener Patienten sind darüber hinaus nicht eindeutig. Wegen des hohen Anteils nicht berücksichtigter Patienten sind die Auswertungen zum Gesundheitsstatus damit nicht sinnvoll interpretierbar und werden nicht für die Bewertung herangezogen.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der eingeschlossenen Studie war das Gesamtüberleben operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache.

Morbidität

- progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Das PFS war in der eingeschlossenen Studie operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Das Eintreten einer Progression wurde anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus von RECIST Version 1.1 [9] bestimmt.

Der pU führt folgende Argumente dafür an, dass es sich beim PFS um einen relevanten Endpunkt handle. So gelte das PFS speziell in der Indikation metastasiertes Kolorektalkarzinom als valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben. Nach Aussage des pU wird das PFS im vorliegenden Dossier aber nicht als Surrogat, sondern als patientenrelevanter Endpunkt angesehen, da die Verzögerung und / oder Verschlechterung der Symptomatik für den Patienten von unmittelbarer Bedeutung sei. Die Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) würden das PFS als patientenrelevanten Nachweis eines Nutzens erachten. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt.

Die unmittelbare Patientenrelevanz des PFS, wie vom pU postuliert, ergibt sich nicht, da das PFS in der Studie mittels bildgebender Verfahren und nicht anhand beispielsweise der Symptomatik erhoben wurde. Zudem wurden die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie ebenfalls mit dem Fragebogen der EORTC durch Befragung der Patienten direkt erfasst. Es ist zwar richtig, dass die EMA in ihrem Leitfaden in Erwägung zieht, dass der Endpunkt PFS einen Nutzen für Patientinnen und Patienten haben kann. Allerdings diskutiert die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit). Dies bedingt nicht, dass dieser Endpunkt zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem, dass das Gesamtüberleben klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [10,11] und die klinische Relevanz des über die RECIST-Kriterien erhobenen PFS aufgrund fehlender Erfassung von Symptomatik schwer zu bestimmen ist [11].

Zusammenfassend wird das PFS mit der in den Studien vorliegenden Operationalisierung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Tumorbewertung (objektives Ansprechen und Krankheitskontrollrate): nicht eingeschlossen

Wie das PFS wurde die Tumorbewertung (objektives Ansprechen und Krankheitskontrollrate) in den beiden Studien anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus von RECIST Version 1.1 [9] bestimmt. Hinsichtlich der Nichtberücksichtigung des Endpunkts gelten grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente. Der pU verweist auf Studien, nach denen eine Verbesserung der objektiven Ansprechrates auch die Symptomatik verringern könne [12,13]. Zudem gebe es beim Kolorektalkarzinom Hinweise darauf, dass sich ein gutes Ansprechen positiv auf die Überlebenszeit auswirke [14-16]. Die vorgelegten Publikationen erfüllen nicht die Anforderungen einer Surrogatvalidierung [17].

- Symptomatik (EORTC QLQ-C30): eingeschlossen

Der krebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) Version 3 wurde für die Darstellung der Symptomatik der Erkrankung herangezogen, weiterhin die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zur Darstellung der Lebensqualität. Der EORTC QLQ-C30 ist validiert [18].

Der zur Messung der Symptomatik vorgesehene Teil des EORTC QLQ-C30 besteht aus Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Fragen erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten eine Verschlechterung der Symptome [19]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der EORTC QLQ-C30 wurde beim Studienbeginn, alle 2 Zyklen bis einschließlich Zyklus 13, danach alle 4 Zyklen sowie bei der Abschlussvisite und der Sicherheitsnachbeobachtungsvisite erhoben.

Als Responderanalysen legt der pU in Modul 4 A für jede der Symptomskalen folgende Auswertungen vor:

- Anteile der Patienten, die sich zum jeweiligen Zyklus um ≥ 10 Punkte verschlechtert oder verbessert haben oder stabil geblieben sind, wobei Patienten mit fehlenden Werten als Verschlechterung gewertet wurden (vom pU als Responderanalysen bezeichnet).
- Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

Bei den beiden Erstgenannten handelt es sich um im Studienbericht a priori festgelegte Auswertungen. Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Patienten deren Wert sich

um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Wert zu Studienbeginn verschlechtert und dies auch für alle Folgewerte gilt) handelt es sich hingegen um eine Post-hoc-Auswertung im Studienbericht nach Database Lock und Durchführung der primären Analysen.

Von den vorliegenden Analysen werden die Ergebnisse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Umgang des pU mit statistisch signifikanten Ergebnissen der Symptomskalen

Der pU diskutiert in den Abschnitten 4.3.1.3.1.5 sowie 4.4.2 in Modul 4 A seines Dossiers, warum er statistisch signifikante Ergebnisse bei der Zeit bis zur Verschlechterung bei den Symptomskalen nicht für die Ableitung des Zusatznutzens / geringeren Nutzens heranzieht. So hält er die Symptomatik jeweils nicht für schwerwiegend und die Veränderung nicht für anhaltend. Er unterstützt seine Argumentation je nach Endpunkt mit dem Heranziehen der Post-hoc-Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung, den Responderanalysen zu verschiedenen Zeitpunkten, Auswertungen von spezifischen unerwünschten Ereignissen und selektiven Subgruppenergebnisse. So argumentiert der pU beispielsweise, dass der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI gegenüber FOLFIRI für den Endpunkt Verstopfung der Symptomskala nicht relevant sei, weil sich kein statistisch signifikanter Effekt für die post hoc analysierte Subgruppe der deutschen Patienten zeige. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt, zudem sich in der Subgruppenanalyse weder ein Beleg noch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region (Deutschland vs. Rest der Welt) zeigte. Gleichzeitig hält der pU einen Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht für diesen Endpunkt für nicht relevant, weil er keine medizinische Erklärung findet.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Zwar werden in der vorliegenden Bewertung die Symptomskalen des EORTC der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet, dennoch sind diese Symptome patientenrelevant und die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung eine relevante Auswertung für die vorliegende Nutzenbewertung. Zudem ist die Argumentation des pU zu den einzelnen Endpunkten selektiv und methodisch nicht immer nachvollziehbar.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Abweichend vom pU wurde der Gesundheitszustand EQ-5D VAS der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Die EQ-5D VAS wurde beim Studienbeginn, alle 2 Zyklen bis einschließlich Zyklus 13, danach alle 4 Zyklen sowie bei der Abschlussvisite zum Behandlungsende und der Sicherheitsnachbeobachtungsvisite erhoben.

Für die EQ-5D VAS legt der pU deskriptive Analysen zur Veränderung zwischen dem Studienbeginn und dem jeweiligen Zyklus bzw. der Abschlussvisite zum Behandlungsende und der Sicherheitsnachbeobachtungsvisite vor, wobei er keine Effektschätzer darstellt. Die Auswertungen sind zudem wegen des hohen Anteils nicht berücksichtigter Patienten für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): eingeschlossen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 wird mit einer Skala globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist validiert [18].

Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zur Skala globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten eine Verbesserung der Funktionen [19]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Funktionsskalen des Instruments der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der EORTC QLQ-C30 wurde beim Studienbeginn, alle 2 Zyklen bis einschließlich Zyklus 13, danach alle 4 Zyklen sowie bei der Abschlussvisite zum Behandlungsende und der Sicherheitsnachbeobachtungsvisite erhoben.

Der pU legt im Modul 4 A für die Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die gleichen Responderanalysen vor, wie unter Symptomatik dargestellt.

Von diesen Analysen werden ebenfalls die Ergebnisse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Umgang des pU mit statistisch signifikanten Ergebnissen der Lebensqualitätsskalen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 in Modul 4 A seines Dossiers, dass er statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI gegenüber FOLFIRI für die Auswertung Zeit bis zur ersten Verschlechterung nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens / geringeren Nutzens heranzieht, insbesondere weil er die Verschlechterung nicht für dauerhaft hält. Zudem zieht er selektiv einzelne Subgruppenanalysen zur Argumentation heran. Wie bereits für die Skalen zur Symptomatik beschrieben wird diesem Vorgehen nicht gefolgt und statistisch signifikante Unterschiede

bei den Lebensqualitätsskalen für die Auswertung Zeit bis zur ersten Verschlechterung grundsätzlich als relevant betrachtet.

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D Index Wert): nicht eingeschlossen

Neben der VAS wurden in den vorliegenden Studien auch die übrigen 5 Dimensionen des EQ-5D erhoben. Der pU beschreibt selbst, dass der EQ-5D-Index nur populationsspezifisch interpretierbar ist und er diesen daher nicht berücksichtigt. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- Gesamtrate SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis): eingeschlossen
- Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Zeit bis zum ersten Ereignis): eingeschlossen
- Therapieabbruch wegen UE (Zeit bis zum ersten Ereignis): eingeschlossen
- spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Der pU präsentiert in Modul 4 A Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse. Hierbei handelt es sich jeweils um in den Studienberichten präspezifizierte Auswertungen, operationalisiert als definierte Listen von bevorzugten Begriffen (Preferred Terms) oder Standardised MedDRA Queries (SMQ).

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgte anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt: peripheres Ödem (Preferred Term [PT]), palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT), Kopfschmerz (PT), Blutungen / Hämorrhagien (MedDRA-SMQ) sowie Teilauswertungen zu gastrointestinalen Blutungen.

In Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend für beide Studien alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in mindestens einem der beiden Behandlungsarme auftraten, sowie alle schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ und SUE beziehungsweise Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ (Tabelle 30 bis Tabelle 33).

Weitere Post-hoc-Auswertungen zu Nebenwirkungen

Der pU legt weitere Analysen zu unerwünschten Ereignissen vor. So hat er Post-hoc-Auswertungen zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbrüchen wegen UE erstellt, die er

in die Kategorien symptomatisch und asymptomatisch unterteilt hat. Diese Auswertungen sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

Zudem argumentiert der pU hinsichtlich des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, dass diese Betrachtung zu kurz greife, da nicht alle für den Patienten relevanten Ereignisse wie Tod, Progress und Abbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes berücksichtigt würden. Er legt daher zusätzlich Auswertungen zum Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen jeglicher Ursache vor. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt und die Auswertung in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt, da es bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE um die Auswertung der Nebenwirkungen geht. Weitere Aspekte, die insbesondere mit dem Nutzen der Therapie verbunden sind, werden in anderen Endpunkten zum Gesamtüberleben, der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits erfasst.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU betrachtet in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen, die in den Studien zumeist a priori spezifiziert waren. Von diesen Subgruppen wurden Geschlecht (männlich, weiblich), Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), geografische Region (Europa, Nordamerika, Rest der Welt), KRAS-Status (mutiert, Wildtyp), Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe (1 vs. 2 vs. ≥ 3) und Lokalisation des Primärtumors (Kolon vs. Rektum) für die Bewertung berücksichtigt.

Zu allen Endpunkten, bis auf die abweichend vom pU ausgewählten spezifischen UE-Endpunkte peripheres Ödem, palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom und Kopfschmerzen, lagen geeignete Subgruppenanalysen vor.

Subgruppenmerkmal Region

Hinsichtlich der Subgruppenauswertung zu Region wurden bereits in den Auswertungen des Studienberichts wie auch in den vorgelegten Auswertungen in Modul 4 A des Dossiers Ungarn versehentlich der Kategorie Rest der Welt und nicht Europa zugeordnet. Das betrifft 47 Patienten, sodass in der Analyse die Gruppe der eigentlich 517 europäischen Patienten nur 470 Patienten (91 %) umfasst und die Gruppe der eigentlich 269 Patienten aus dem Rest der Welt die ungarischen Patienten zusätzlich beinhaltet. Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU diese fehlerhafte Zuordnung nicht korrigiert hat. Sie wird aber nicht als so schwerwiegend eingeschätzt, dass die Ergebnisse nicht interpretierbar wären. Sofern Effektmodifikationen durch die Region vorliegen, muss eine mögliche Verzerrung bei der Interpretation der Effekte berücksichtigt werden.

Interpretation der Subgruppenergebnisse durch den pU

Der pU erachtet insgesamt keine der identifizierten Effektmodifikation für fazitrelevant und leitet den Zusatznutzen für alle Endpunkte auf der Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation ab. Damit berücksichtigt er auch nicht die Effektmodifikationen durch das Merkmal Geschlecht, die für eine Vielzahl von Endpunkten identifiziert wurden. Dies führt insgesamt

zu einer besseren Bewertung von Ramucirumab durch den pU gegenüber der vorliegenden Bewertung. So findet der pU eine Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Gesamtpopulation und nicht nur für Frauen, wie es die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zeigen. Außerdem verweist er auf die Ergebnisse der multivariaten Analyse (Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens mit schrittweiser Variablenselektion möglicher prognostischer Faktoren), in der das Geschlecht nicht als prognostischer Faktor identifiziert wurde. Diese Analyse ist jedoch kein adäquater Ersatz für die Untersuchung spezifischer Effektmodifikatoren und kann damit die Ergebnisse der eigentlichen Subgruppenanalyse nicht infrage stellen.

Auch Nachteile von Ramucirumab bei den Skalen des EORTC für Männer werden vom pU nicht berücksichtigt. Andererseits zieht der pU einzelne Subgruppenergebnisse für seine Argumentation heran, insbesondere wenn er signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab infrage stellen oder Vorteile von Ramucirumab herausstellen möchte. So argumentiert er beispielsweise in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 A seines Dossiers bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Symptomskalen des EORTC für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen, dass sich Effektmodifikationen für die Merkmale Alter und ECOG-PS zeigten, nach denen sich für jüngere Patienten und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab + FOLFIRI zeige. Diese Vorteile sollen bei der Gesamtschau der Symptomatik berücksichtigt werden.

Dem Vorgehen des pU hinsichtlich des Umgangs mit Subgruppenergebnissen wird nicht gefolgt. Der Umgang mit Subgruppenanalysen in der vorliegenden Bewertung ist den vorangegangenen methodischen Anmerkungen sowie den Abschnitten 2.4.4 und 2.7.2.2 zu entnehmen.

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

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

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 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 ordnet die Studie RAISE der Evidenzstufe Ib zu und schätzt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig ein. Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte gibt der pU an, dass sich in Abhängigkeit vom Verzerrungspotenzial Hinweise (Endpunkt Gesamtüberleben) oder Anhaltspunkte (Endpunkte zur gesundheitsbezogener Lebensqualität, Symptomatik, unerwünschte Ereignisse) ableiten lassen. Diese Einschätzungen des pU sind nachvollziehbar. Hinsichtlich der Relevanz der eingeschlossenen Endpunkte wird dem pU nur teilweise gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

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

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

Der pU leitet auf Basis der Studie RAISE für Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Placebo + FOLFIRI ab.

Er begründet dies mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben. Demgegenüber identifiziert er Anhaltspunkte für einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes für die Endpunkte schwere UE (CTCAE ≥ 3), mehrere spezifische UE sowie einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden geringen Ausmaßes für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE. Der pU argumentiert, dass die Beurteilung eines größeren Schadens bei Patienten in der vorliegenden Behandlungssituation und schlechter Prognose schwer einzuschätzen sei, auftretende Nebenwirkungen durch eine rechtzeitige Medikation handhabbar seien und Laborparameter keine direkt patientenrelevanten Auswirkungen hätten. Daher werden die Nebenwirkungen von ihm in der Gewichtung als weniger relevant angesehen. Der pU leitet seinen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ab, da er keine fazitrelevanten Effektmifikationen identifiziert. Zudem sieht er die Übertragbarkeit auf die gesamte Zulassungspopulation als gegeben.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) sowie der

Übertragbarkeit auf die gesamte Zulassungspopulation (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Zudem ergeben sich aus den Subgruppenanalysen Belege für und Hinweise auf Effektmodifikationen insbesondere durch das Merkmal Geschlecht für das Gesamtüberleben sowie weitere Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität (siehe Abschnitt 2.4.4).

Eine detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der 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 die Erkrankung des Kolorektalkarzinoms (KRK) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von Ramucirumab besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Ramucirumab ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) anzuwenden [3].

Der pU operationalisiert die Zielpopulation als Patienten mit mKRK im Krankheitsstadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) 2010 (7. Auflage) [20].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU bietet Ramucirumab – als erste gegen den VEGF-Rezeptor-2 zugelassene, zielgerichtete Therapie – einen deutlichen Fortschritt für Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und erweitert die therapeutischen Optionen nach einem Progress während oder nach einer vorausgegangenen Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Valide Prävalenzdaten des mKRK nach einer vorausgegangenen Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin liegen laut pU nicht vor. Daher ermittelt er diese anhand der folgenden 4 Schritte:

1) Inzidenz des KRK

Angaben zur Inzidenz von Darmkrebs (ICD-10 Code C18 bis C21) entnimmt der pU einer Publikation des Robert Koch-Instituts (RKI) [21]. Hiernach ist für das Jahr 2014 von etwa 63 900 Personen mit neu entdecktem Darmkrebs in Deutschland auszugehen. Den Anteil der Patienten mit KRK (ICD-10 Code C18 bis C20) berechnet der pU auf Grundlage der Krebsregisterdaten des RKI zum Jahr 2011 mit ca. 97 % (62 047) [22].

2) Anteil der Patienten mit mKRK

Der pU berechnet zunächst den Anteil der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein mKRK (UICC-Stadium IV) vorliegt. Er beziffert diesen Anteil mit 17,5 % bis 24,3 % der Patienten mit Kolorektalkarzinom (10 858 bis 15 077 Patienten).

Grundlage für diese Anteilsberechnung sind Daten aus 3 regionalen Krebsregistern (Bayern, Saarland sowie das gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen [23,24]). Daten weiterer epidemiologischer Krebsregister lässt der pU aufgrund der dort hohen Anteile an nicht vollständig dokumentierten UICC-Stadien (> 20 %) unberücksichtigt.

Um die Gesamtinzidenz des mKRK im Jahr 2014 zu bestimmen, ermittelt der pU zusätzlich die Anzahl der Patienten mit UICC-Stadium I-III, die im Laufe der Erkrankung ins Stadium IV progredieren. Dazu berechnet er zunächst 46 970 bis 51 189 Patienten mit UICC-Stadium I-III, in dem er den Anteil der Patienten im UICC-Stadium IV von allen Patienten mit KRK subtrahiert. Von den Patienten im Stadium UICC I-III ermittelt er den Anteil der Patienten, die im Laufe der Erkrankung metachrone Metastasen bzw. Fernmetastasen entwickeln. Diese beziffert er mit 4896 bis 14 640 Patienten pro Jahr. Für diese Berechnung trifft er die Annahmen, dass die Anzahl der neuerkrankten Patienten mit Kolorektalkarzinom, die Stadienverteilung bei Erstdiagnose, sowie der Anteil der Patienten, die während ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln, über die vergangenen Jahre gleichbleibend war. Als Datenbasis verwendet der pU deutsche und europäische Literatur [25-29] bzw. Statistiken von deutschen Tumorzentren [30-32]. Abschließend addiert der pU die Anzahl der Patienten mit UICC-Stadium IV bei Diagnosestellung und der Patienten die ins Stadium IV nach Diagnosestellung progredieren. Dadurch ergibt sich laut pU eine Inzidenz der Patienten mit mKRK von 15 754 bis 29 717 pro Jahr.

3) Prävalenz der Patienten mit mKRK

Der pU ermittelt die Prävalenz des mKRK, indem er die Anzahl inzidenter Patienten mit der medianen Überlebenszeit der Patienten im UICC-Stadium IV multipliziert. Der pU nimmt dabei basierend auf einer Präsentation des „Registers zur Versorgungsforschung und Qualitätssicherung im Sektor niedergelassener onkologisch tätiger Ärzte“ [33] eine mittlere Überlebenszeit von 2,3 Jahren für Patienten im UICC-Stadium IV an. Auf dieser Grundlage berechnet der pU eine Prävalenz von 36 234 bis 68 349 Patienten.

4) Anteil der Patienten, die nach einer Erstlinientherapie mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab eine Zweitlinientherapie erhalten

Laut pU gibt es in der wissenschaftlichen Literatur keine genauen und aktuellen Angaben zum Einsatz verschiedener Therapieregime in der Erstlinientherapie des metastasierten KRK. Somit stützt der pU sich bei den Berechnungen auf eine kommerzielle Datenbankanalyse auf Basis des Tumorregisters Kolorektales Karzinom (TKK) [34]. Bei dem TKK handelt es sich laut pU um eine offene, nationale, multizentrische, klinische Beobachtungsstudie. Die Auswertung beruht auf 3313 palliativ behandelten Patienten mit Datenstand 31.03.2015. Laut dieser Analyse erhalten 15,7 % der mKRK-Patienten eine Erstlinientherapie mit oben genannten Therapieregimen. Weiterhin entnimmt der pU der Analyse, dass 60,1 % bis 79,5 % dieser Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten (3419 bis 8531 Patienten).

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 85,7 % [35] weist der pU 2930 bis 7311 Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Vorgehensweise des pU ist ausführlich und transparent beschrieben und rechnerisch und methodisch weitestgehend nachvollziehbar. Die Ergebnisse sind in der Größenordnung plausibel, auch im Vergleich zu anderen Dossiers in dieser Indikation [36-38]. Die Qualität der verfügbaren epidemiologischen Daten führt an verschiedenen Stellen zu Unschärfen, sodass die Spanne zur Angabe der Zielpopulation mit Unsicherheit versehen ist:

Zu 2) So beziehen sich beispielsweise die verwendeten Krebsregisterdaten vom Saarland auf die Berichtsjahre 2008 bis 2012 und sind somit teilweise von eingeschränkter Aktualität. Auch wenn es nachvollziehbar ist, dass sich der pU nur auf drei Landes-Krebsregister bei der Berechnung des Anteils der Patienten mit UICC-Stadium IV stützt, kann die Übertragbarkeit auf Deutschland insgesamt nicht beurteilt werden.

Zu 3) Die Angabe zur medianen Überlebenszeit, auf der die Berechnung der Prävalenz beruht, weicht stark von vorangegangenen Dossiers zu mKRK ab, in welchen eine durchschnittliche Übergangsdauer von 1,5 Jahren angenommen wurde [36,37]. Die Angabe vom pU zur medianen Überlebenszeit (2,3 Jahre) beruht auf Grundlage von Daten von ausschließlich niedergelassenen Onkologen und wird ab Erstmetastasierung gemessen (ohne Eingrenzung des UICC-Stadiums). Die Anzahl der GKV-Patienten könnte, wenn man eine niedrigere mediane Überlebenszeit annimmt, auch geringer ausfallen.

zu 4) Die Repräsentativität der Ergebnisse aus der TKK-Auswertung kann nicht abschließend beurteilt werden, da Informationen zur Patientenselektion, ICD-Diagnosen der Patienten und zu den Merkmalen der Studiensettings fehlen [34].

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Prävalenz der an Darmkrebs erkrankten Patienten über die kommenden Jahre aus. Er begründet dies damit, dass die geschätzte absolute Zahl an Neuerkrankungen stärker steigt als die der Todesfälle, da die altersstandardisierten Sterberaten rückläufig sind [21]. Er nimmt auch an, dass von einem Anstieg der Prävalenz der Patienten mit mKRK ausgegangen werden kann, da die relativen Anteile der UICC-Stadien bei Erstdiagnose in den vergangenen Jahren etwa konstant geblieben sind [30,32,39].

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen. Der pU beansprucht einen geringen Zusatznutzen für die gesamte Population der erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Bei der Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens wird jedoch ein unterschiedliches Ausmaß des

Zusatznutzens für Männer und Frauen identifiziert. Dadurch werden die Patienten für die Nutzenbewertung in Männer und Frauen unterteilt. Zur Verteilung der Patienten in der Zielpopulation liegen diesbezüglich keine Angaben im Dossier vor. Daher ist die Größe der Subgruppen nicht quantifizierbar.

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

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

Ramucirumab ist nur in Kombination mit dem Chemotherapie regime FOLFIRI anzuwenden [3], welches aus der Wirkstoffkombination Irinotecan [40], 5-Fluorouracil (5-FU) [41] und Folinsäure [42] besteht. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Kombinationschemotherapie FOLFIRI festgelegt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ramucirumab entsprechen der Fachinformation [3]. Je Zyklus erfolgt die Anwendung von Ramucirumab als intravenöse Injektion über eine Stunde, zusätzlich zum 48-stündigen FOLFIRI-Therapie regime gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation [3]. Der pU geht in beiden Therapie regimen von 3 Behandlungstagen aus, auch um z. B. Zeiten zum Infusionswechsel einzukalkulieren. Für Ramucirumab + FOLFIRI sowie FOLFIRI allein wird dieser Behandlungszyklus alle 2 Wochen wiederholt.

Die Anzahl der Zyklen gibt der pU sowohl auf Basis der medianen Behandlungsdauer der Patienten in der Zulassungsstudie RAISE [43], als auch standardisiert auf ein Jahr an. Für die auf ein Jahr standardisierte Behandlungsdauer mit 26 Behandlungszyklen berechnet der pU 78 Behandlungstage.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Dosierung von Ramucirumab ist abhängig vom Gewicht der Patienten; die Dosierung von Irinotecan, Folinsäure und 5-FU richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [3], die der pU basierend auf aktuellen Daten des Mikrozensus 2013 berechnet. Für Ramucirumab errechnet der pU pro Zyklus einen Verbrauch von 616,8 mg, für Irinotecan von 338,4 mg, für Folinsäure 752 mg und für 5-FU 5264 mg.

Die Ergebnisse für Ramucirumab und für FOLFIRI sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise für Irinotecan, Folinsäure und 5-FU der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.12.2015 und für Ramucirumab mit Stand vom 18.02.2016.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ramucirumab und 5-FU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe wieder. Die vom pU ausgewiesenen Kosten von Irinotecan sind nicht nachvollziehbar, da der vom pU angegebene Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe nicht auffindbar ist. Bei Folinsäure sind günstigere Produktalternativen verfügbar. Zudem berechnet der pU keinen theoretischen Herstellerrabatt für Folinsäure.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in der Größenordnung nachvollziehbar und plausibel und ergeben sich aus den Fachinformationen zu Ramucirumab, Irinotecan, 5-FU und Folinsäure [3,40-42]. Der pU setzt unter anderem Kosten an, die sich nur auf bestimmte Personengruppen beziehen, z. B. Überprüfung der Gerinnungsparameter (Ramucirumab). Die Kostenberechnung der Prä- bzw. Begleitmedikation (Odansetron und Diphenhydramin) sind nicht in Gänze nachvollziehbar, da der pU die einzelnen Rechenschritte nicht darstellt und eigene Berechnungen zu geringfügig anderen Ergebnissen führen. Die Hilfstaxen zur Herstellung monoklonaler Antikörper (Ramucirumab) und zur Herstellung von Zytostatika 5-FU (Folinsäure und Irinotecan) berücksichtigt der pU korrekt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU berechnet standardisierte Jahrestherapiekosten (26 Behandlungszyklen) pro Patient für das Regime Ramucirumab + FOLFIRI in Höhe von 130 639,51 € und für FOLFIRI allein in Höhe von 33 691,93 €. Diese Berechnungen enthalten Arzneimittelkosten für das Regime Ramucirumab + FOLFIRI in Höhe von 116 986,69 € und für FOLFIRI allein in Höhe von 21 888,46 €.

Die Arzneimittelkosten werden vom pU unterschätzt. Eigene Berechnungen ergeben für das Regime Ramucirumab + FOLFIRI standardisierte Kosten von 135 645,64 € und für FOLFIRI allein 26 775,32 € pro Patient und Jahr. Abweichungen bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ergeben sich vor allem durch die fehlende Berücksichtigung von Verwurf bei allen Arzneimitteln durch den pU, sowie die zu gering geschätzten Kosten von Irinotecan.

Standardisiert auf ein Jahr (26 Behandlungszyklen) errechnet der pU für das Regime Ramucirumab + FOLFIRI Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 13 652,82 € und für FOLFIRI allein in Höhe von 11 803,47 €. Die Angaben des pU zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind in der Größenordnung plausibel, wobei der pU auch die korrekten Kosten für die jeweiligen Hilfstaxen darstellt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU schätzt einen Versorgungsanteil von 5 % von der GKV-Zielpopulation, also 147 bis 366 Patienten, bei Markteintritt in 2016. Er schreibt, dass es vorstellbar sei, dass dieser Anteil bis 2018 auf 10 %, also 293 bis 731 Patienten, ansteigen könnte. Der pU begründet seine Angaben nicht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das methodische Vorgehen des pU zur Schätzung der Größe der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar. Die Angaben zur Größe der GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel, jedoch aufgrund der Qualität der im Dossier verfügbaren epidemiologischen Daten mit Unsicherheit versehen. Die Jahrestherapiekosten für beide Therapieregime werden vom pU unterschätzt, unter anderem weil der pU keinen Verwurf berücksichtigt und zu niedrige Kosten für Irinotecan ausweist.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ramucirumab ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 27 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 27: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit mKRK mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin ^b	FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil)	Frauen	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
		Männer	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom			

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 Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 28: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Ramucirumab + FOLFIRI	erwachsene Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin	2930 bis 7311	Das methodische Vorgehen des pU zur Schätzung der Größe der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar. Die Angaben zur Größe der GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel, jedoch aufgrund der Qualität der im Dossier verfügbaren epidemiologischen Daten mit Unsicherheit versehen.
	davon:	nicht quantifizierbar auf Basis der Angaben im Dossier	
	a) Männer		
	b) Frauen		
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a,b,c}	Kommentar
Ramucirumab + FOLFIRI	erwachsene Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.	130 639,51 €	Die Arzneimittelkosten werden vom pU unterschätzt, vor allem durch die fehlende Berücksichtigung von Verwurf, sowie die zu niedrig angesetzten Kosten zu Irinotecan.
5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (=FOLFIRI)		33 691,93 €	Eigene Berechnungen ergeben Arzneimittelkosten für das Regime Ramucirumab + FOLFIRI von 135 645,64 € ^{c,d} (pU: 116 986,69 €) und für FOLFIRI allein in Höhe von 26 775,32 € ^{c,d} (pU: 21 888,46 €). Die Angaben des pU zu den notwendigen GKV-Zusatzleistungen sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten der Hilfstaxe sind plausibel
a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe c: Standardisiert auf ein Jahr (26 Behandlungszyklen) d: Eigene Berechnungen GKV: gesetzliche Krankenversicherung; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Generell darf Ramucirumab nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Die empfohlene Dosis Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen als intravenöse (i.v.) Infusion vor der Gabe von FOLFIRI. Vor Beginn der Chemotherapie sollte ein komplettes Blutbild des jeweiligen Patienten vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortzusetzen.

Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten empfohlen. Kam es bei einem Patienten bereits zu infusionsbedingten Reaktionen (IR) Grad 1 oder 2, muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Bei einer zweiten IR Grad 1 oder 2 muss Dexamethason (oder Äquivalent) gegeben werden; Vor allen nachfolgenden Infusionen muss folgende Prämedikation gegeben werden: ein Histamin-H1-Antagonist i.v. (z. B. Diphenhydramin), Paracetamol und Dexamethason. Die FIs der Komponenten von FOLFIRI sind bzgl. spezifischer Dosierungsanweisungen, Prämedikationsanforderungen und zusätzlicher Informationen zu beachten.

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

IR, Hypertonie, Proteinurie, geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung, schwere arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE), gastrointestinale Perforationen (GIP), schwere Blutungen, spontane Entwicklung von Fisteln.

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

ATE, GIP, schwere Blutung, Lungenblutung bei NSCLC, IR, Hypertonie, beeinträchtigte Wundheilung, Leber- und Niereninsuffizienz, Fisteln, Proteinurie, Stomatitis, natriumkontrollierte Diät, ältere Patienten mit NSCLC.

Die Behandlung mit Cyramza wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen.

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Kombination mit FOLFIRI: Klinisch relevante NW, die bei $\geq 1\%$ und $< 5\%$ der mit Ramucirumab plus FOLFIRI behandelten Patienten in der RAISE-Studie berichtet wurden, waren: GIP (1,7% Ramucirumab plus FOLFIRI versus 0,6 % für Placebo plus FOLFIRI).

In der RAISE-Studie waren die häufigsten (≥ 1 %) NW, die zum Abbruch der Ramucirumab-Therapie führten Proteinurie (1,5 %).

Die häufigsten (≥ 1 %) NW, die zum Abbruch einer der FOLFIRI-Komponenten führten, waren: Neutropenie (12,5 %), Thrombozytopenie (4,2 %), Diarrhoe (2,3 %) und Stomatitis (2,3 %). Die Komponente von FOLFIRI, die am häufigsten abgesetzt werden musste, war der 5-FU-Bolus.

Der genehmigte Ramucirumab EU-RMP bewertet wichtige identifizierte Risiken. Zusätzlich zur routinemäßigen Pharmakovigilanz werden für spezielle Risiken / Populationen gezielt weitere Sicherheitsdaten erhoben.

Entsprechend Annex II des EU-RMP bestehen folgende Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung:

- Dosisfindungs-, Pharmakokinetik- und Unbedenklichkeitsstudie zur Monotherapie (Magenkarzinom)*
- Wirksamkeitsprüfung (PAES): kolorektales Karzinom“*

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Lilly. Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 22.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
4. Pfizer. Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/Infusion: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 03.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Pfizer. Campto 20 mg/ml: Fachinformation [online]. 09.2015 [Zugriff: 03.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Teva. Fluorouracil-GRY 50 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2014 [Zugriff: 03.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
7. Andres AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing 2 independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
10. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 21.07.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
11. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for oncology for revision of the anticancer guideline [online]. 27.11.2012 [Zugriff: 21.07.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.
12. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol* 2009; 20(3): 460-464.

13. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008; 17(1): 26-32.
14. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4562-4568.
15. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freemantle N, Irs A et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7(9): 741-746.
16. Dy GK, Krook JE, Green EM, Sargent DJ, Delaunoy T, Morton RF et al. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *J Clin Oncol* 2007; 25(23): 3469-3474.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
19. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://groups.eortc.be/qol/manuals>.
20. Wittekind C, Meyer HJ (Ed). *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2012.
21. Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile.
22. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage [online]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
23. Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern. UICC-Stadienverteilung des Kolorektalkarzinoms bei Erstdiagnose für das Jahr 2012 [unveröffentlicht]. 2015.
24. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Stadienverteilung Darmkrebs (C18-C21 nach ICD10) im GKR-Gebiet im Jahr 2012 [unveröffentlicht]. 2015.

25. Clauer U, Schäfer J, Roder J. Morbidität, Mortalität und Analyse prognostischer Faktoren beim kolorektalen Karzinom. *Chirurg* 2014; 86(6): 561-569.
26. Cottet V, Bouvier V, Rollet F, Jooste V, Bedenne L, Faivre J et al. Incidence and patterns of late recurrences in rectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(2): 520-527.
27. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg* 2006; 93(9): 1115-1122.
28. Räsänen M, Carpelan-Holmström M, Mustonen H, Renkonen-Sinisalo L, Lepistö A. Pattern of rectal cancer recurrence after curative surgery. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30(6): 775-785.
29. Van Gestel YRBM, De Hingh IHJT, Van Herk-Sukel MPP, Van Erning FN, Beerepoot LV, Wijsman JH et al. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2014; 38(4): 448-454.
30. Tumorzentrum Zwickau. Kolorektale Karzinome C18-C21 [online]. 16.10.2015. URL: http://tumorzentrum-chemnitz.de/sites/default/files/Auswertungen/kapitel7_c18-21_z.pdf.
31. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben; C18-C20; Darmtumor [online]. 25.03.2014. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C1820G.pdf.
32. Tumorzentrum Land Brandenburg (Ed). Qualitätsbericht Onkologie 2013: Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister. Cottbus: Tumorzentrum Land Brandenburg; 2014. URL: [http://www.tumorzentrum-brandenburg.de/PWP/\(S\(ilgr54lbd2cughe5nh4jqkt\)\)/uploads/Sachbericht_2013.pdf](http://www.tumorzentrum-brandenburg.de/PWP/(S(ilgr54lbd2cughe5nh4jqkt))/uploads/Sachbericht_2013.pdf).
33. Strohbach F, Schlichting A, Tessen HW. Das kolorektale Karzinom: Versorgungsforschung und Versorgungsrealität in onkologischen Praxen [Poster]. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie; 10.-14.10.2014; Hamburg, Deutschland. 2014.
34. iOMEDICO. Tumorregister Kolorektales Karzinom: Sonderauswertung; Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab; Datenstand 31.03.2015; Lilly Deutschland GmbH [unveröffentlicht]. 2015.
35. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder der gesetzlichen Krankenversicherung im Jahresdurchschnitt (Anzahl); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 27.01.2016]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=97612109&nummer=254&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=47655883.

36. Bayer Vital. Regorafenib (Stivarga): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind; diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 30.09.2013 [Zugriff: 06.03.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-384/2013-09-30_Modul3_Regorafenib_mCRC.pdf.
37. Sanofi-Aventis Deutschland. Afibercept (Zaltrap): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; metastasiertes Kolorektalkarzinom; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 01.03.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-233/2013-03-01_Modul3_Afibercept.pdf.
38. Bayer Vital. Regorafenib (Stivarga): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind; diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 29.09.2015 [Zugriff: 06.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1196/2015-09-29_Modul3A_Regorafenib.pdf.
39. Tumorzentrum Chemnitz. Kolorektale Karzinome C18-C21 [online]. 16.10.2015. URL: http://tumorzentrum-chemnitz.de/sites/default/files/Auswertungen/kapitel7_c18-21_c.pdf.
40. Fresenius Kabi. Irinotecan Kabi 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2011 [Zugriff: 06.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
41. Medac. 5-FU medac 50 mg/ml: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 06.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
42. Onkovis. Calciumfolinat onkovis 10 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 06.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
43. Eli Lilly. A randomized, double-blind, multicenter phase 3 study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progressive during or following first-line combination therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine: study I4T-MC-JVBB; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu eingeschlossenen Endpunkten

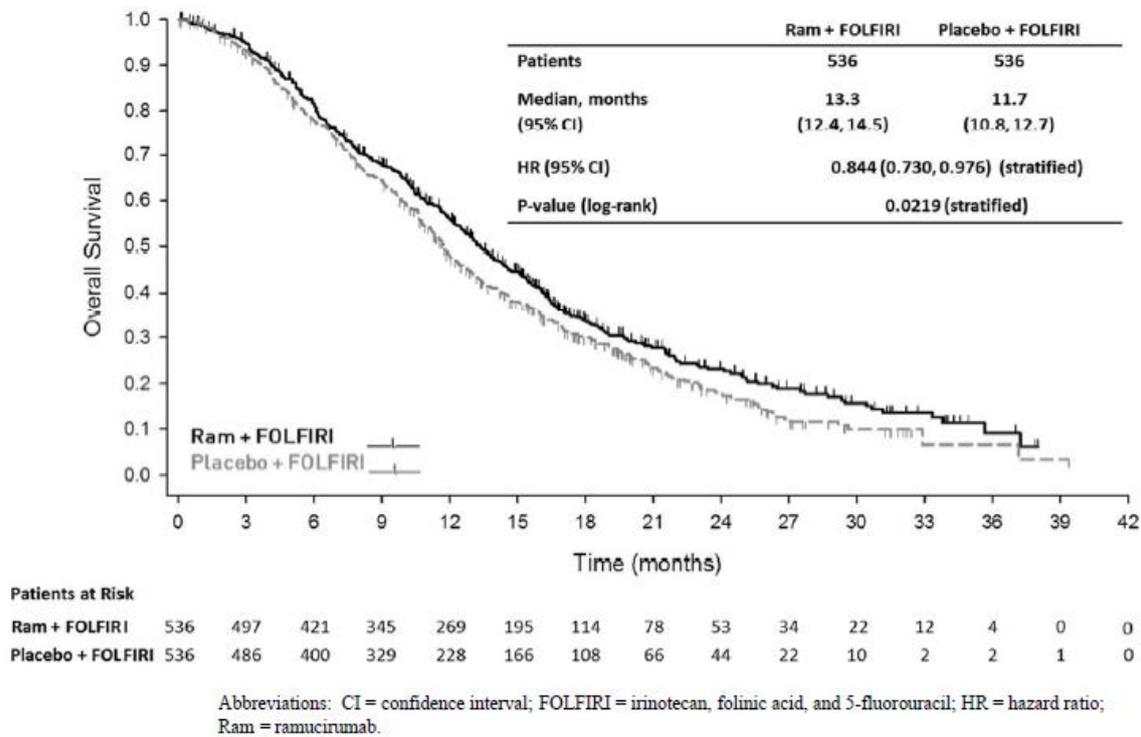


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

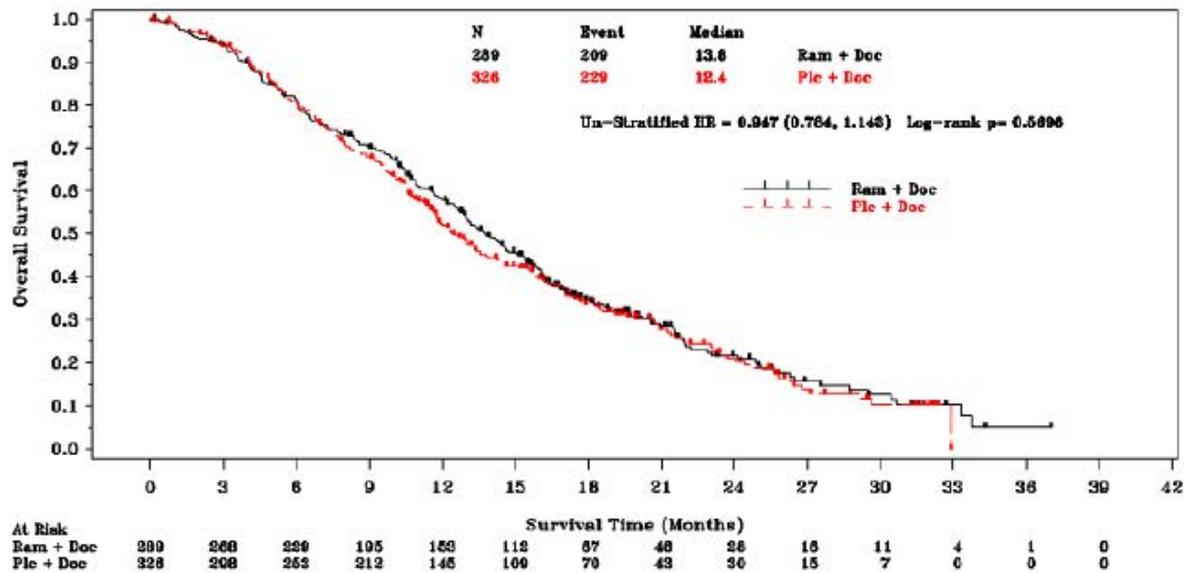


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

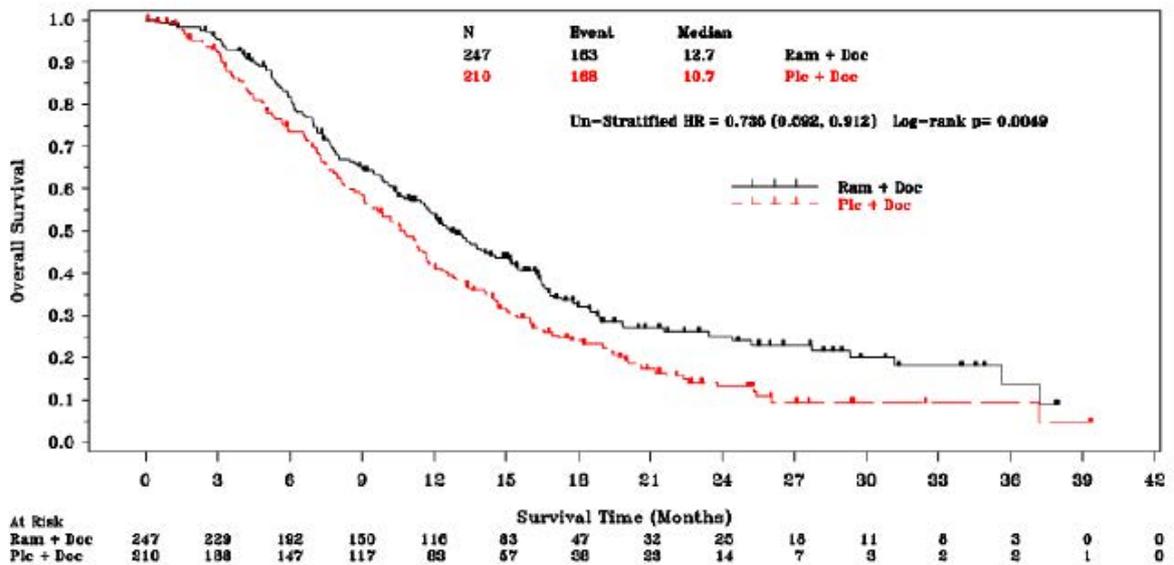


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Morbidität

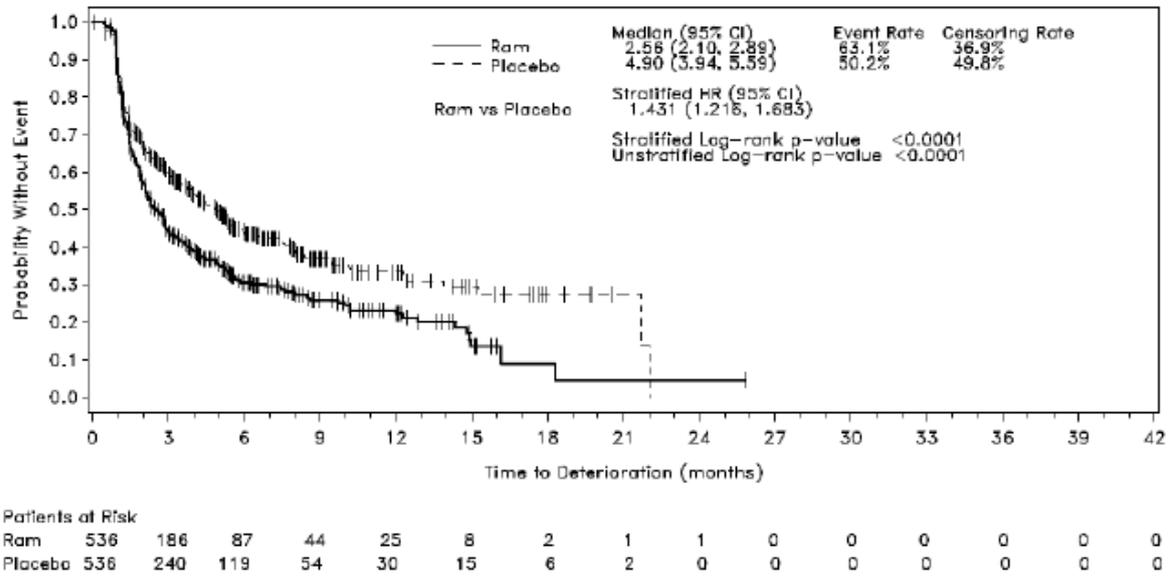


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

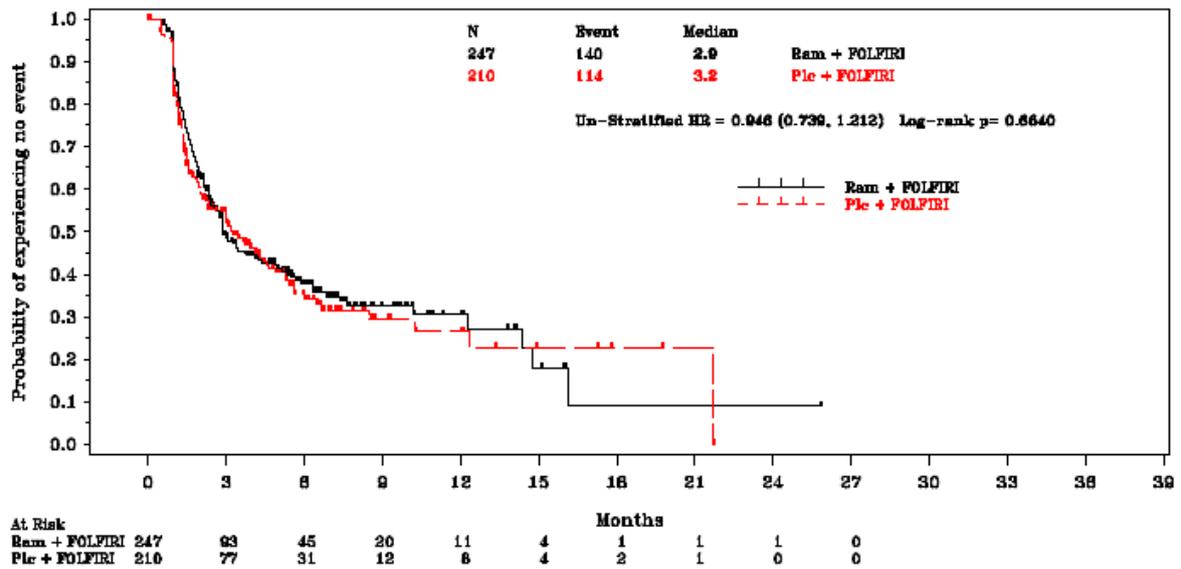


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

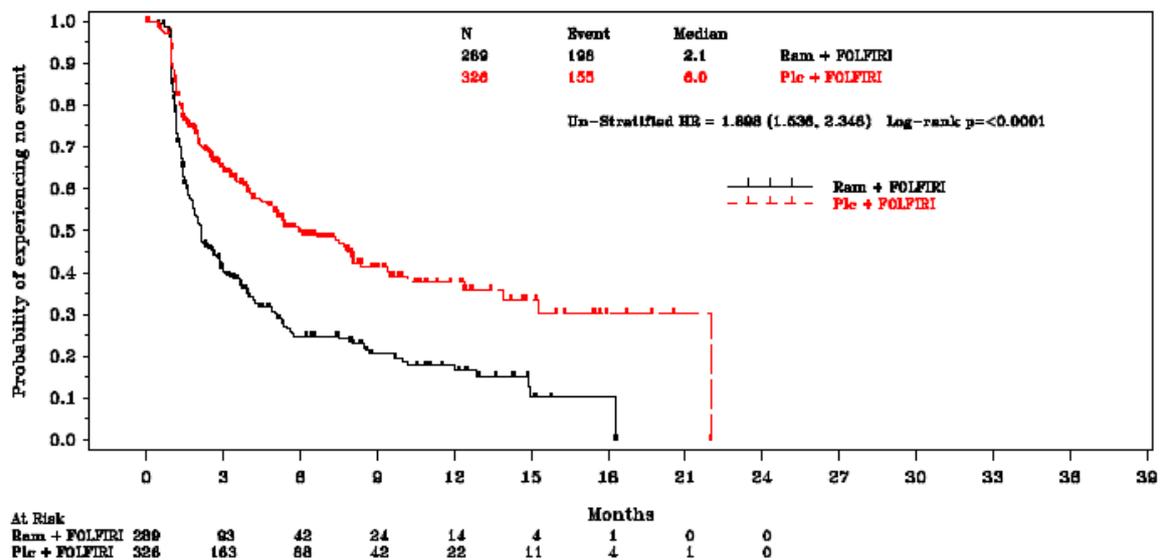


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

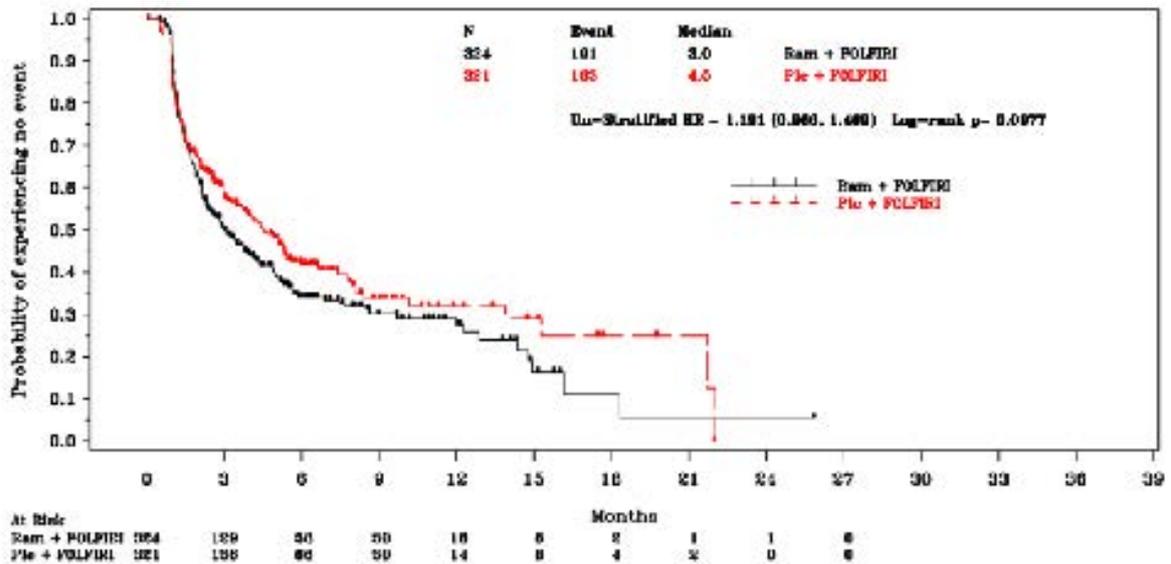


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, Subgruppe: < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

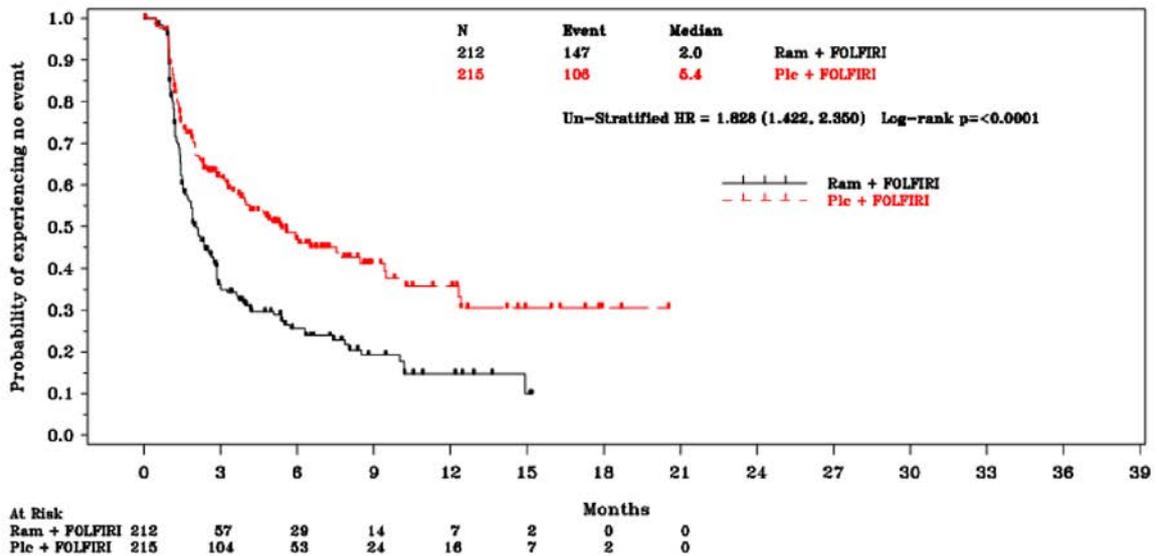


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

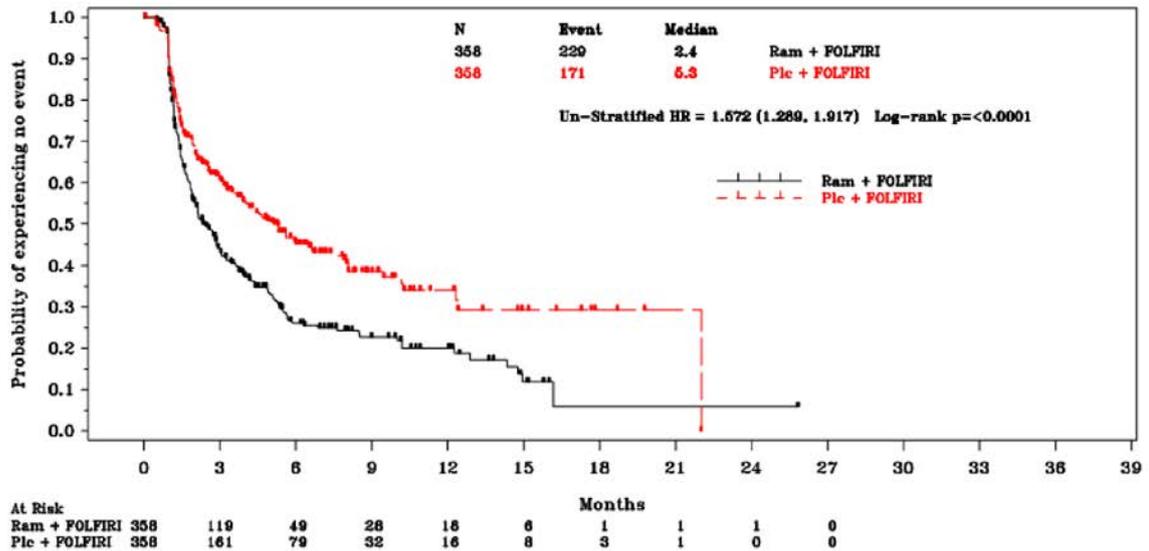


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Kolon, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

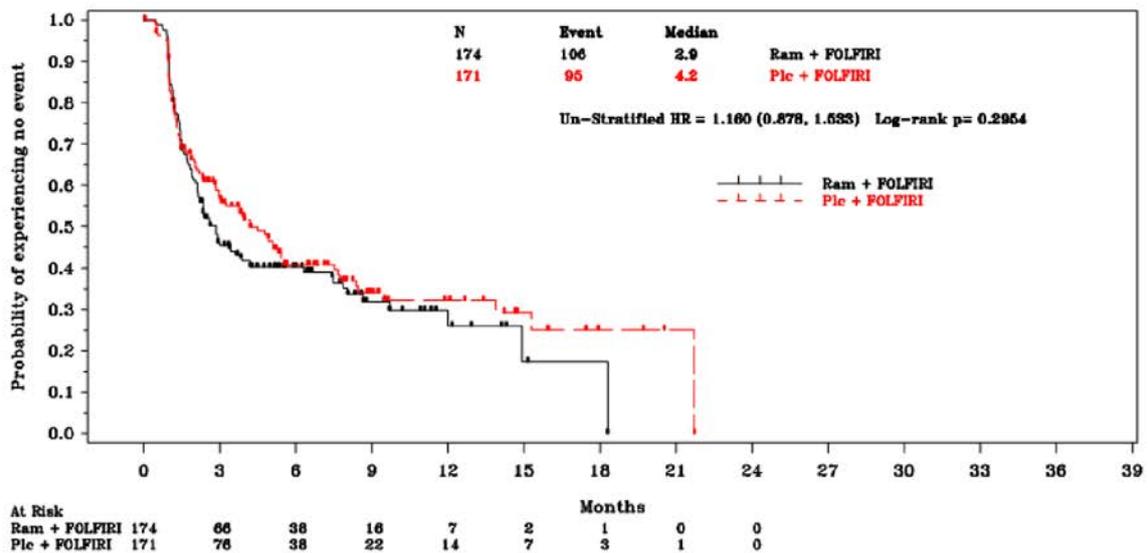


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust – RCT, Subgruppe: Lokalisation Primärtumor: Rektum, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

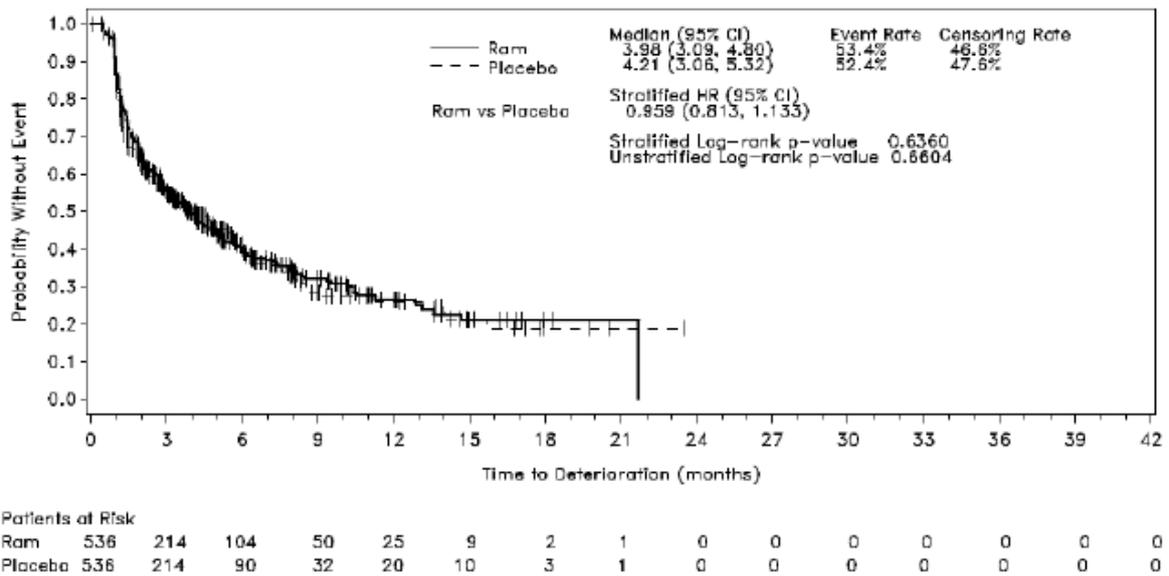


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

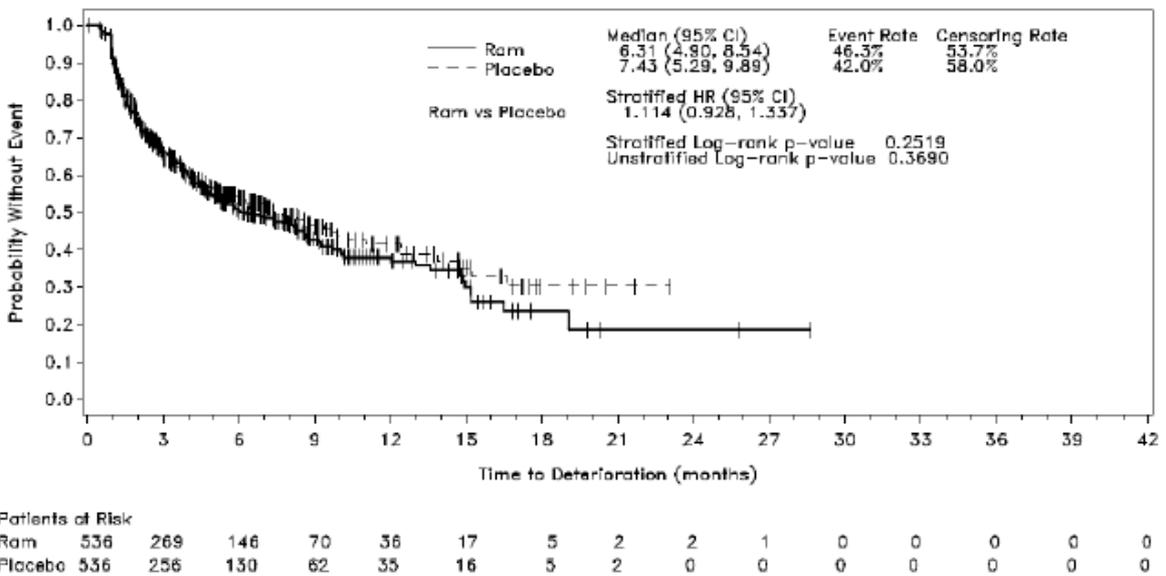


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

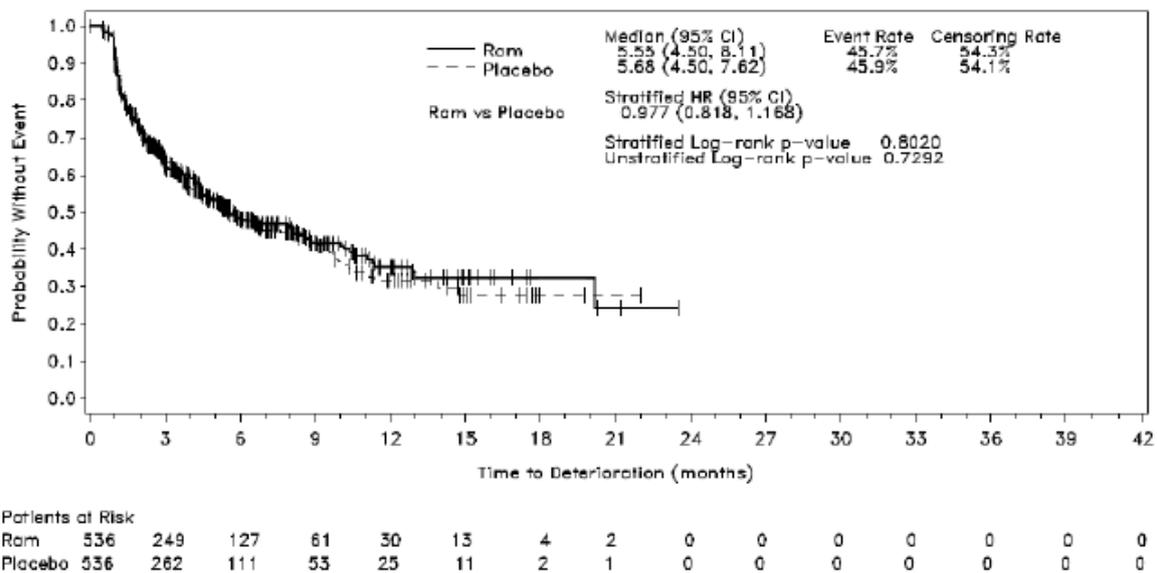


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

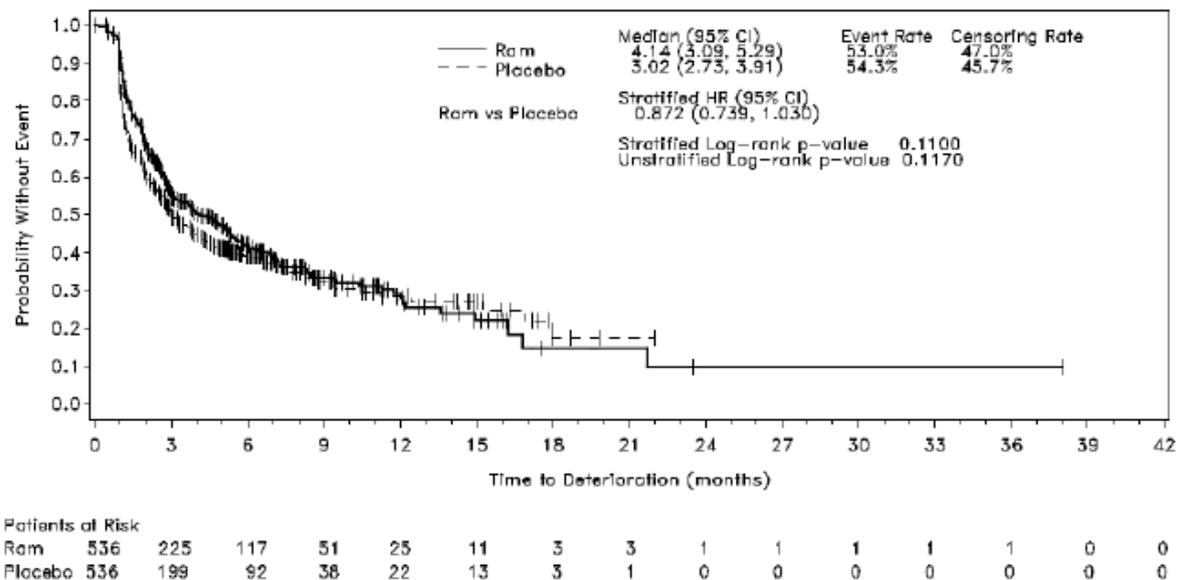


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

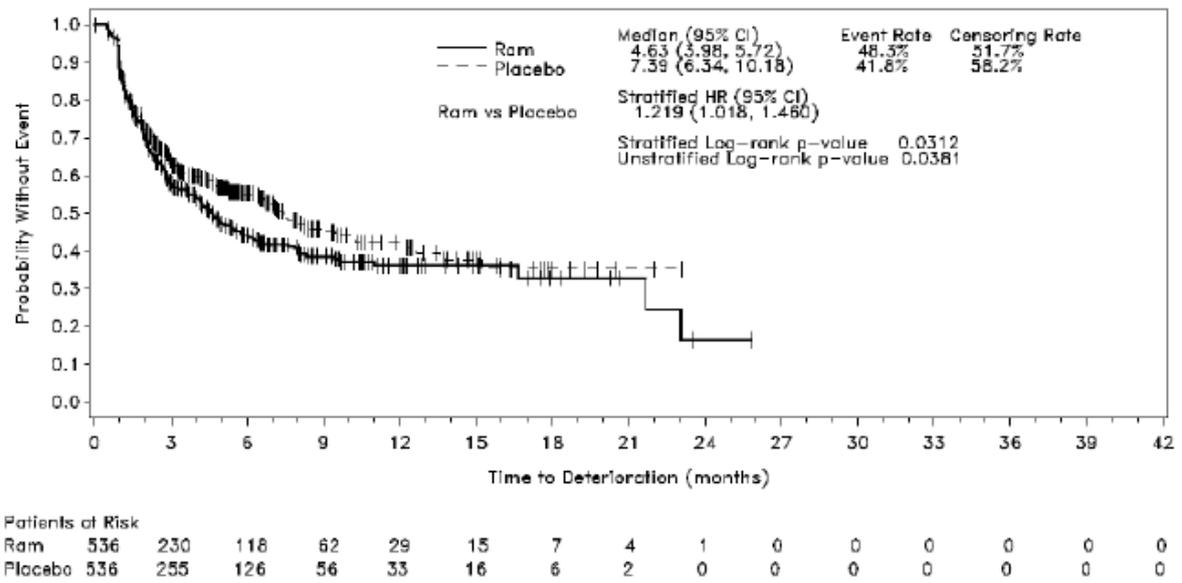


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

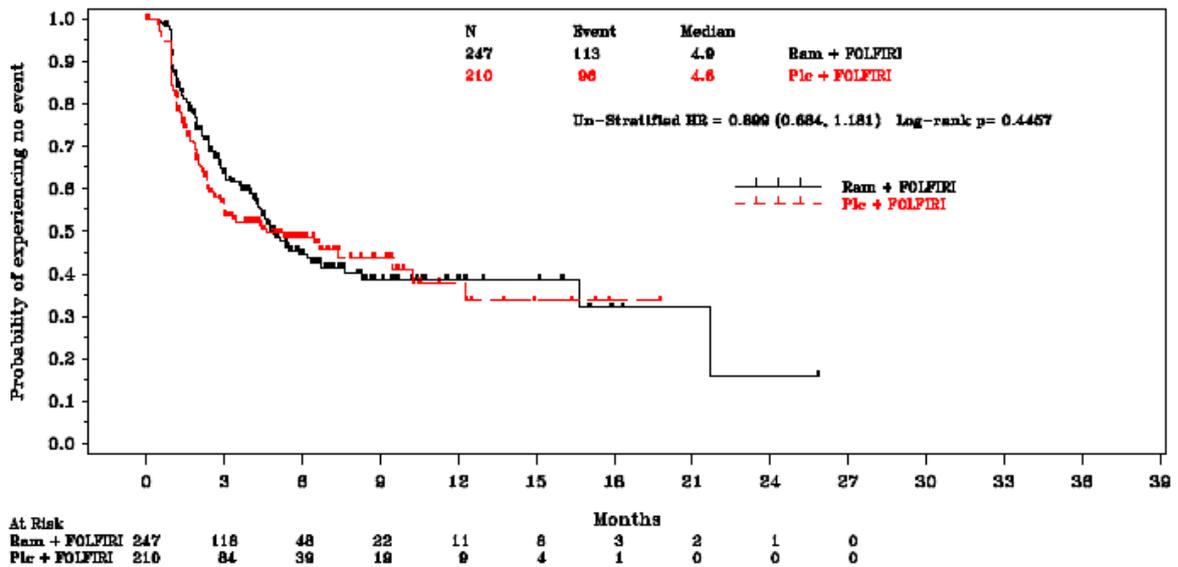


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

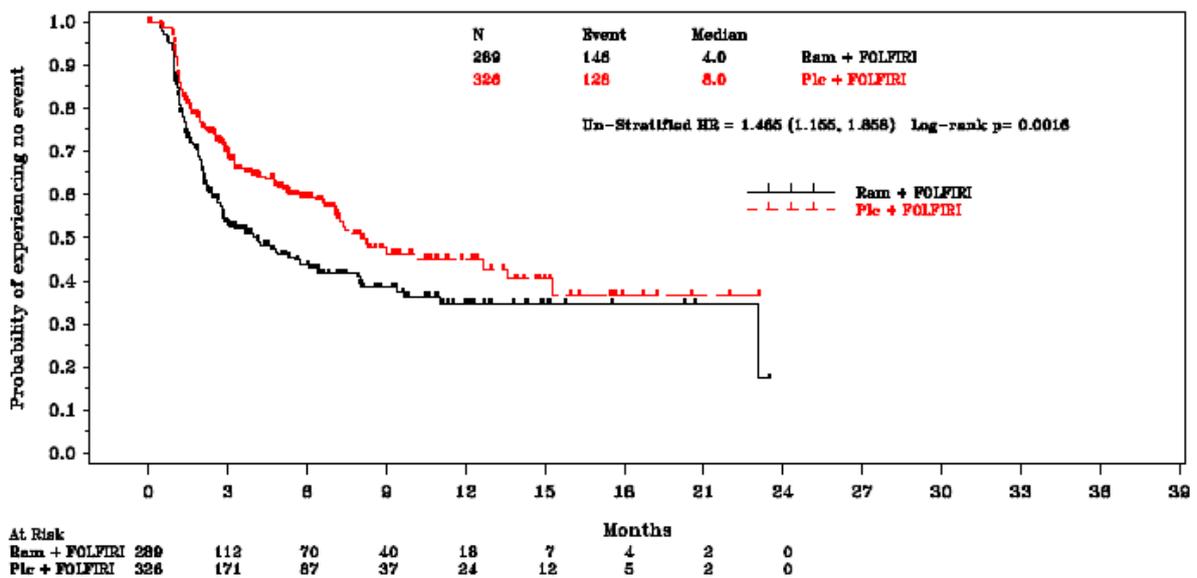


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

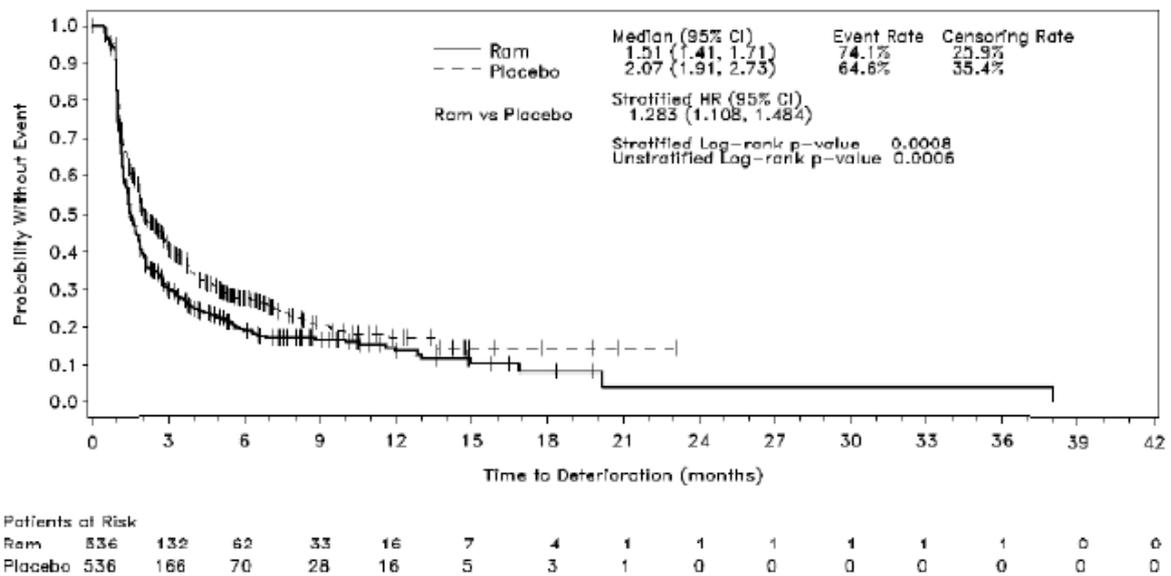


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

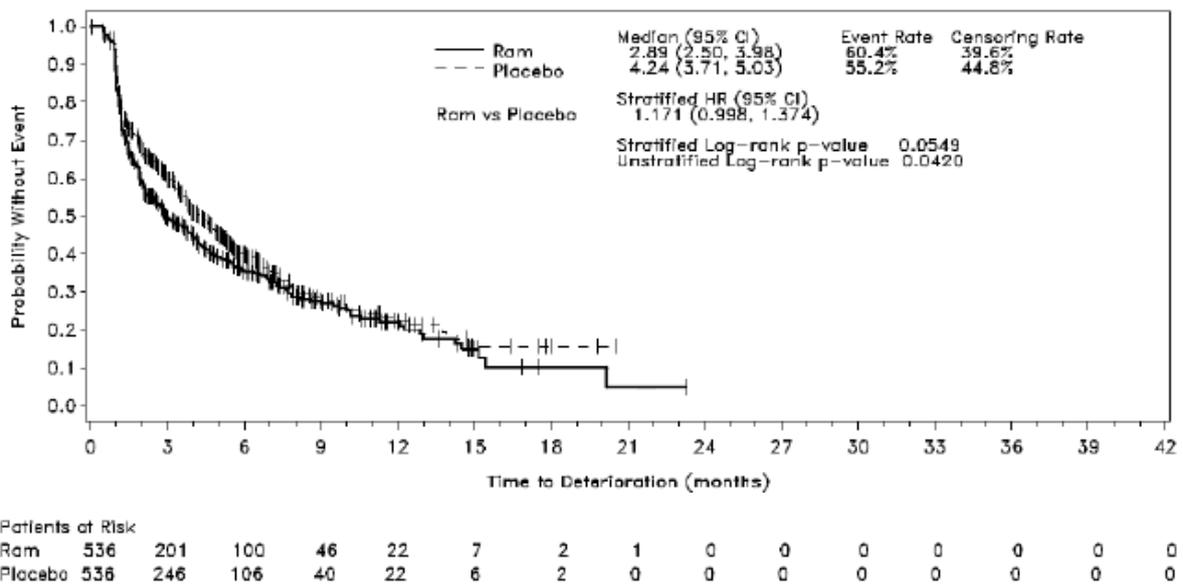


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

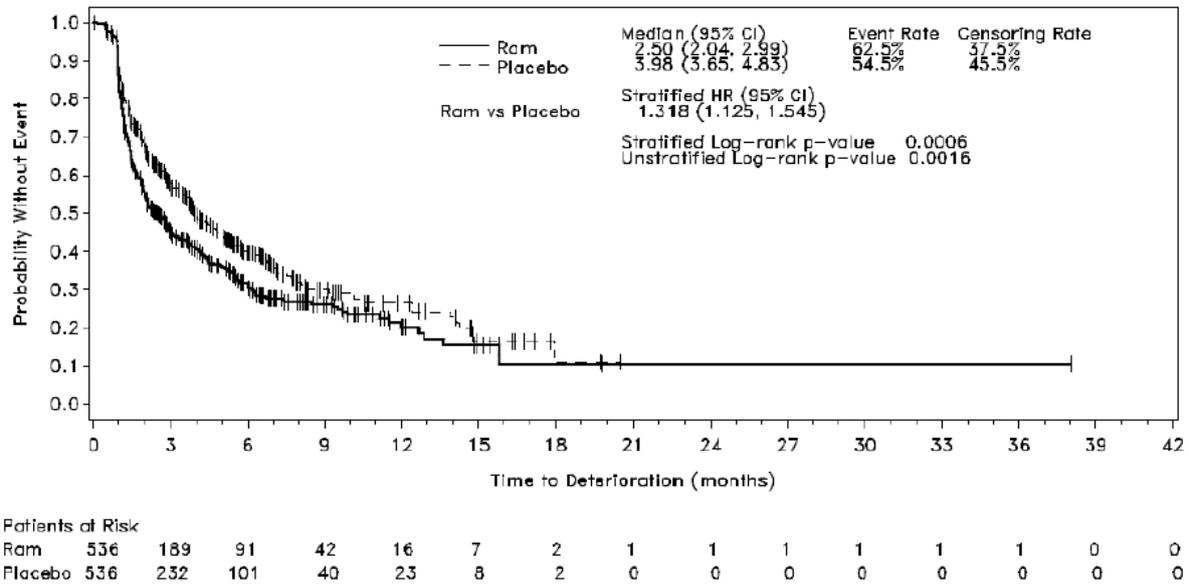


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globalen Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

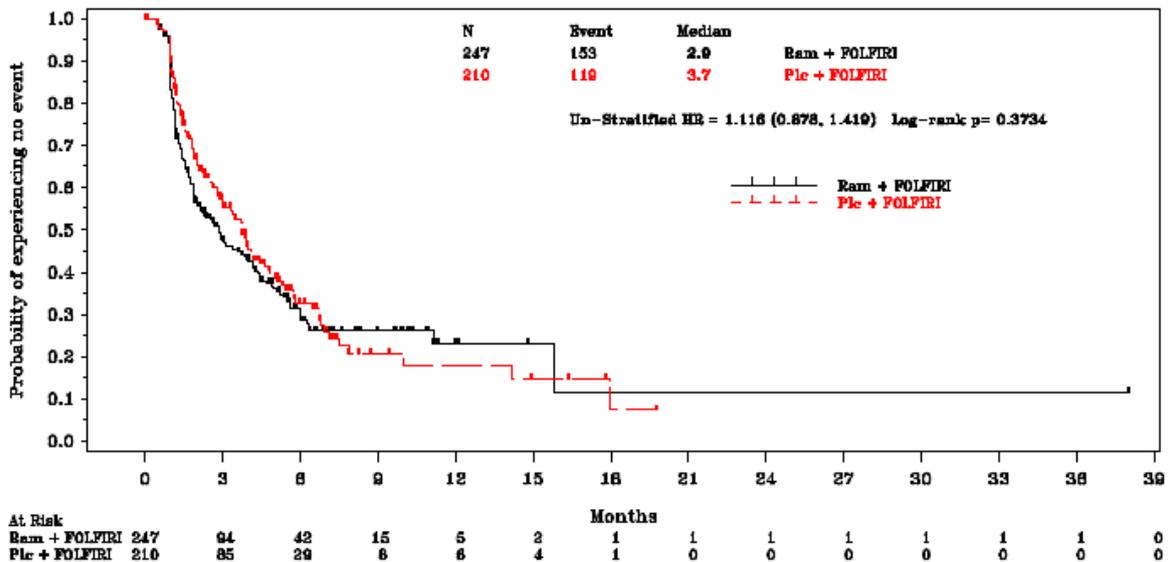


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globalen Gesundheitszustand – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

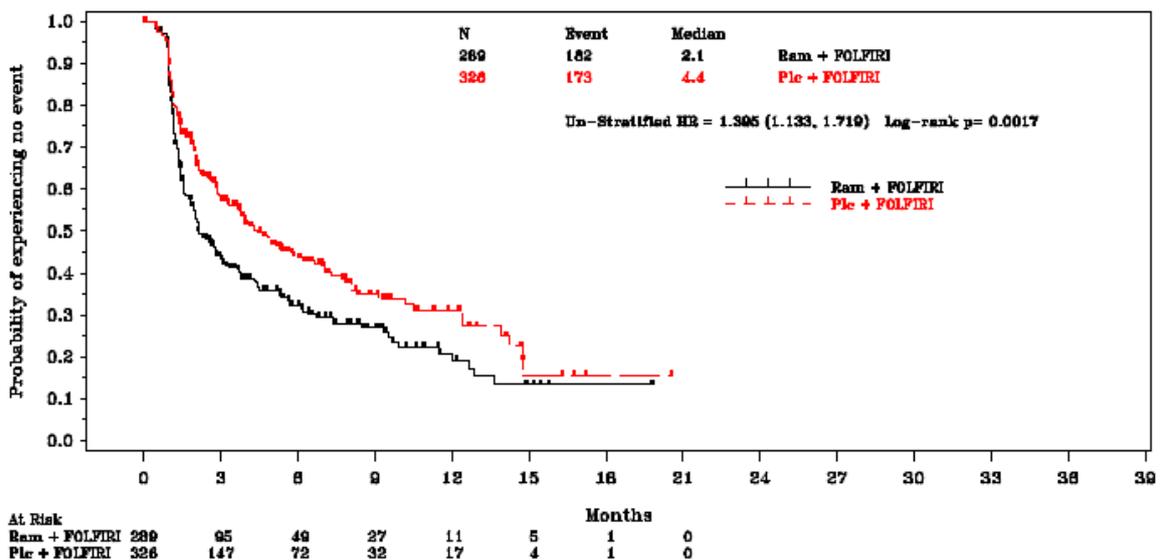


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globalen Gesundheitszustand – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

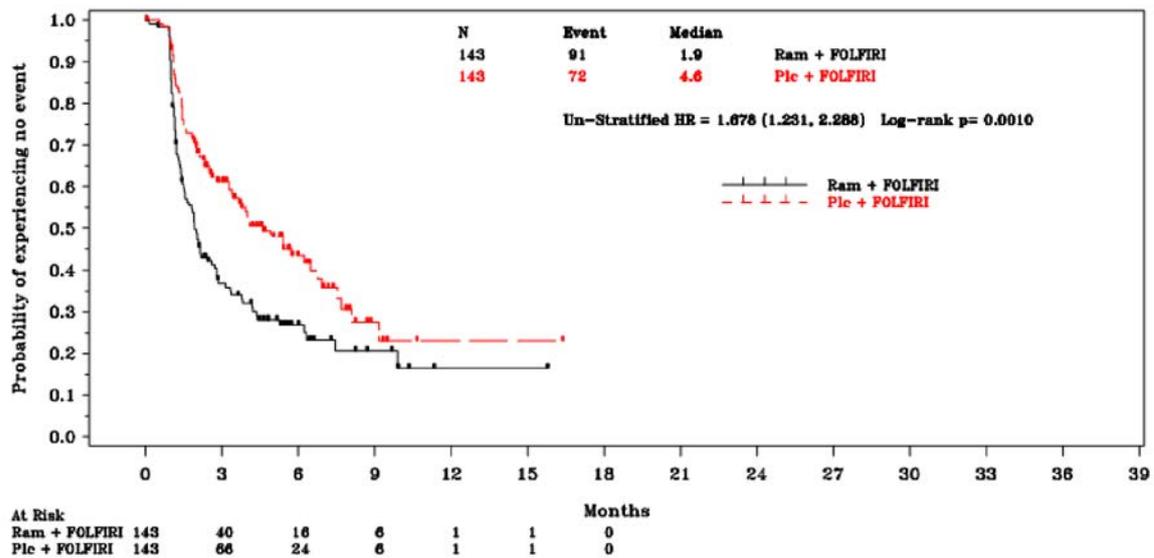


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globalen Gesundheitszustand – RCT, Subgruppe: Nordamerika, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

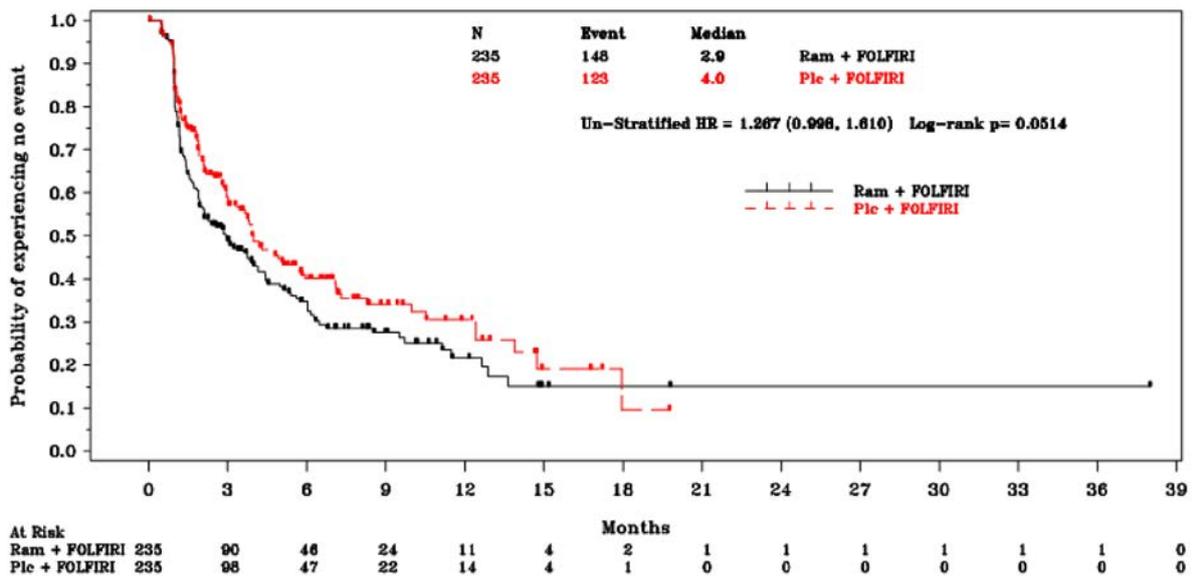


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globalen Gesundheitszustand – RCT, Subgruppe: Europa, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

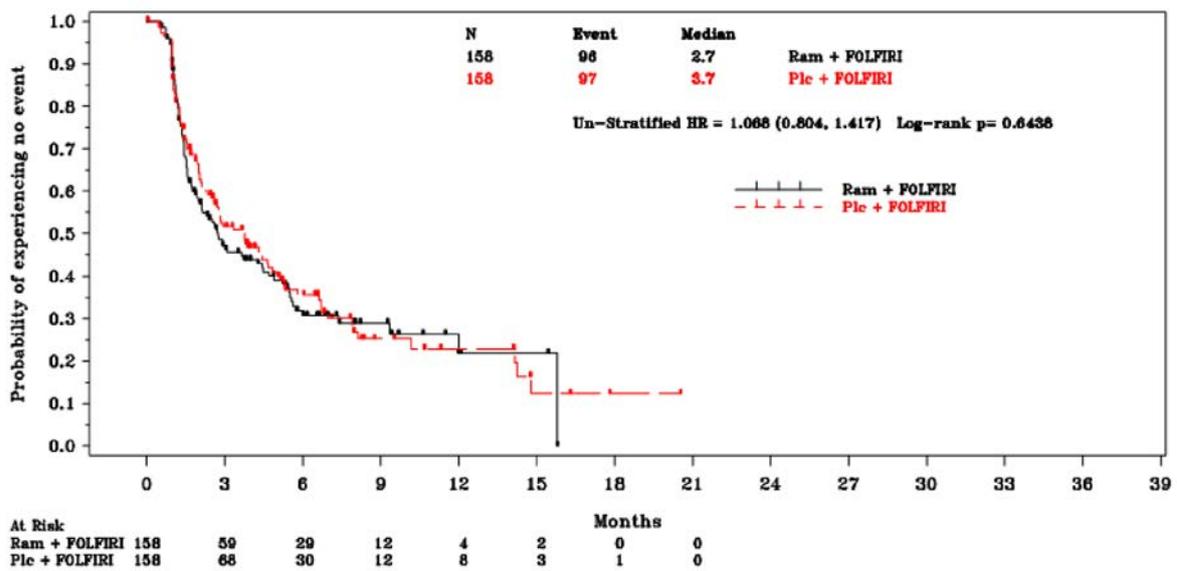
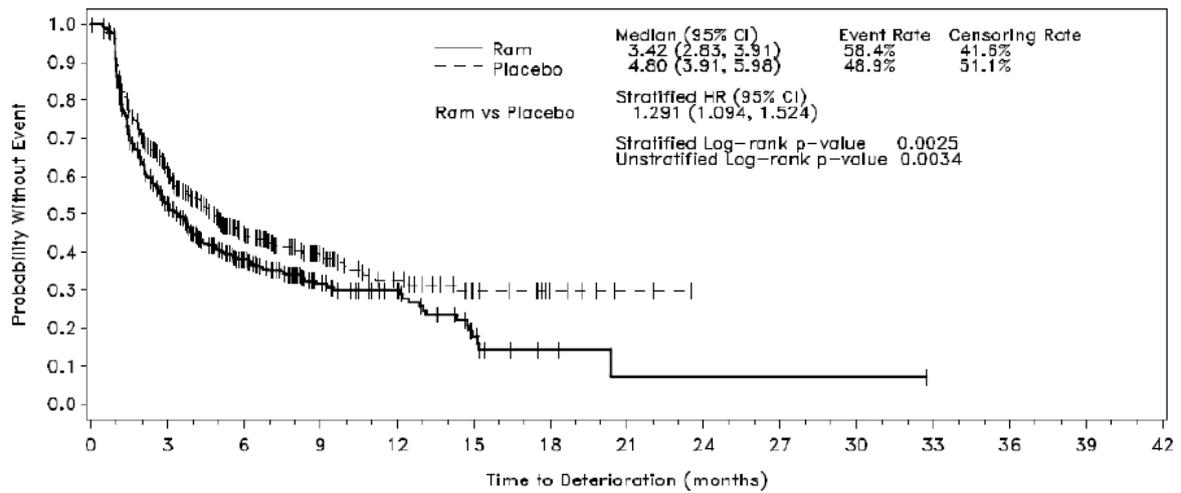


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globalen Gesundheitszustand – RCT, Subgruppe: Rest der Welt, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI



Patients at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Ram	536	229	113	54	33	11	3	1	1	1	1	0	0	0	0
Placebo	536	253	111	56	30	14	6	2	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

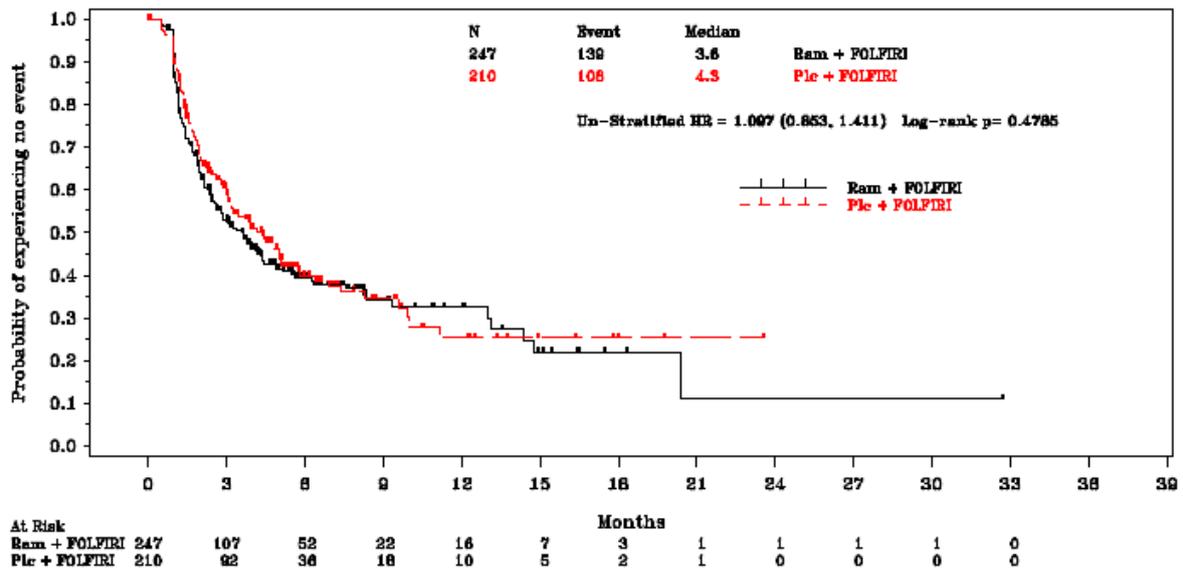


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

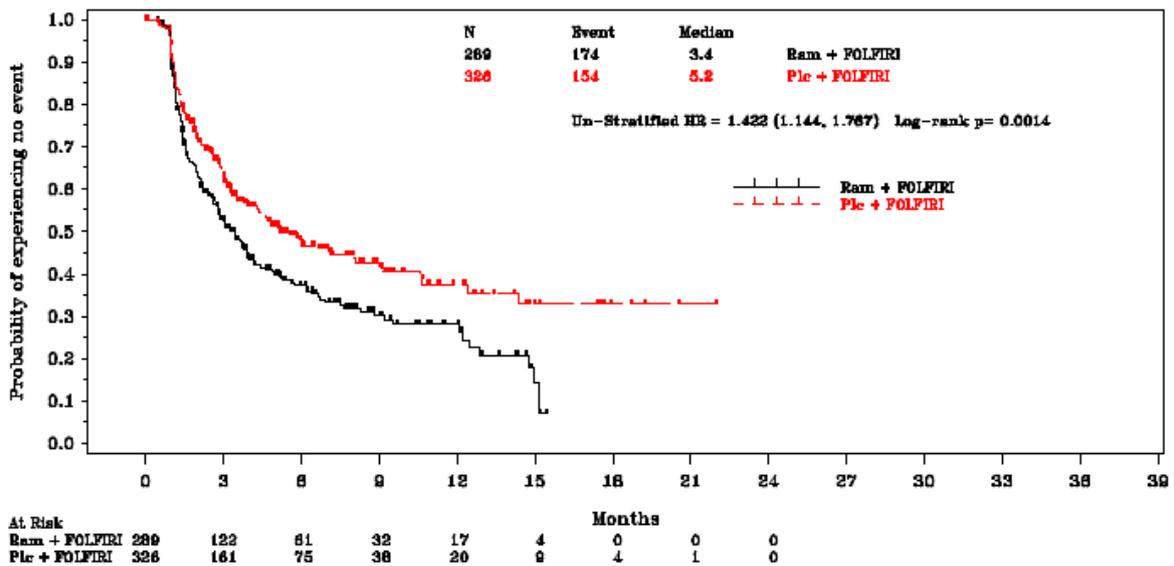


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

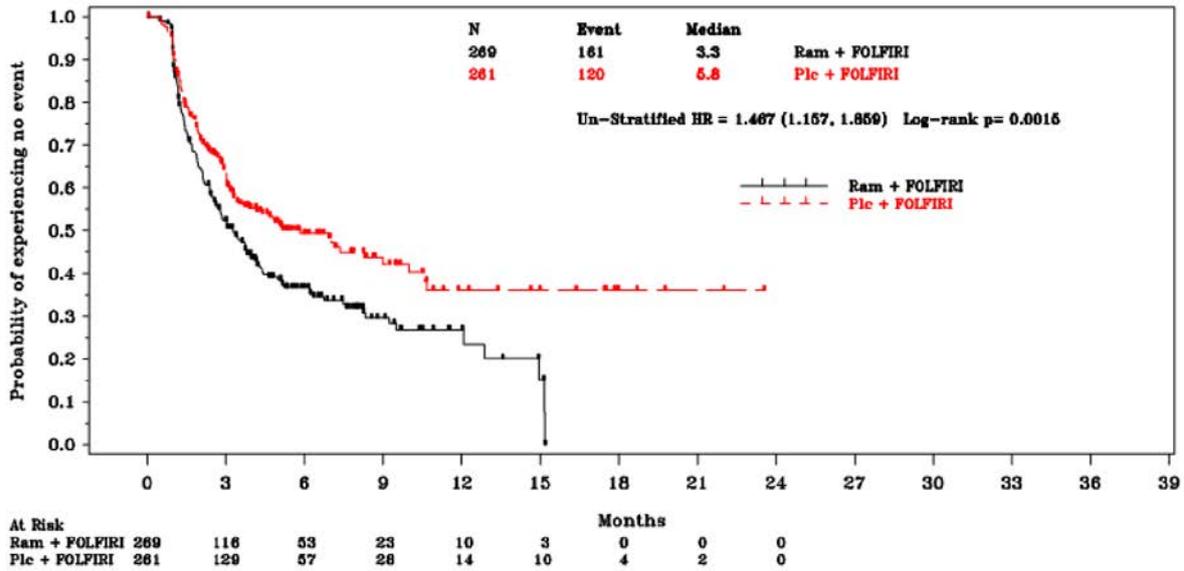


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: KRAS-Mutation, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

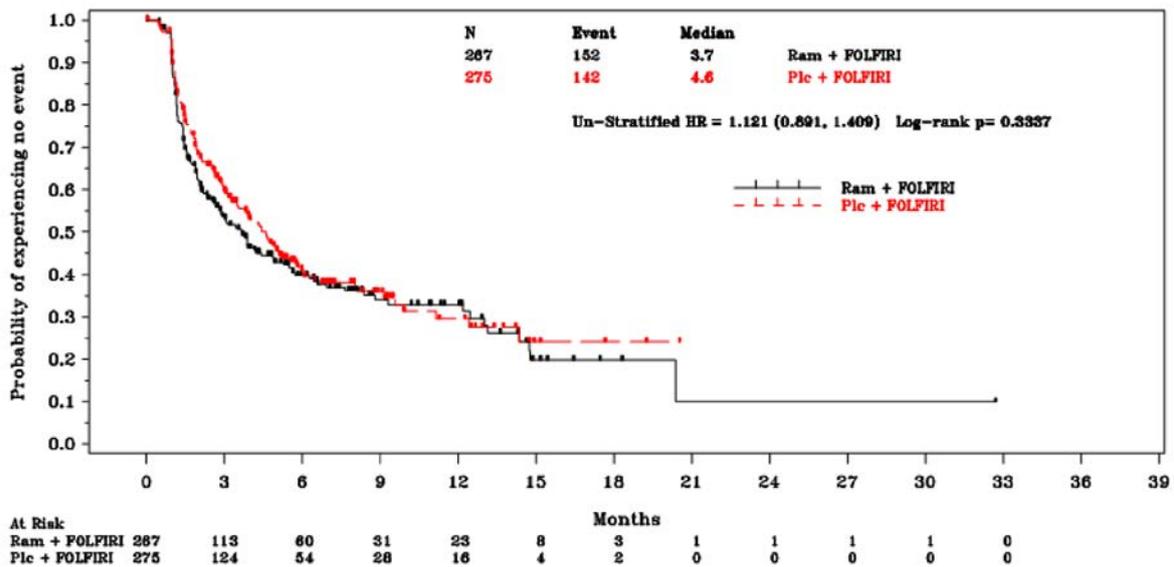


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: KRAS Wildtyp, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

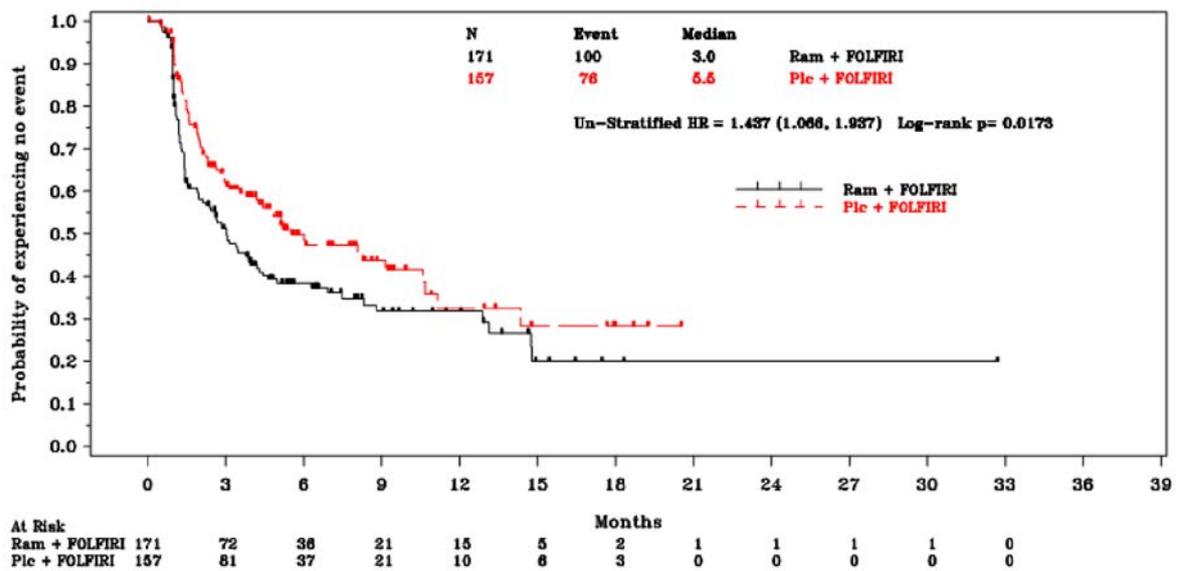


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

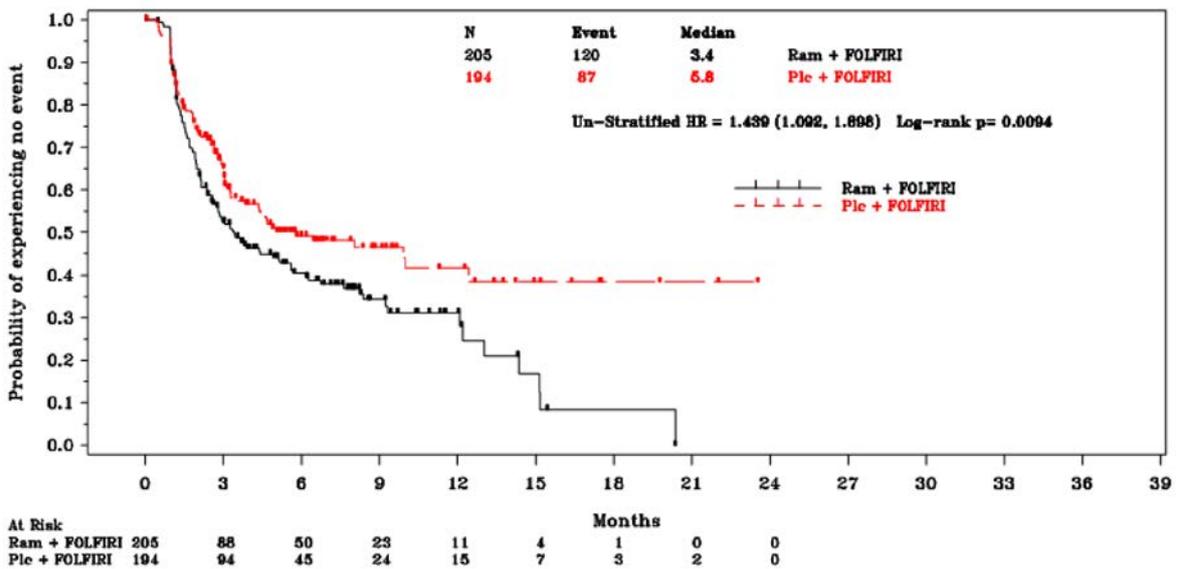


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

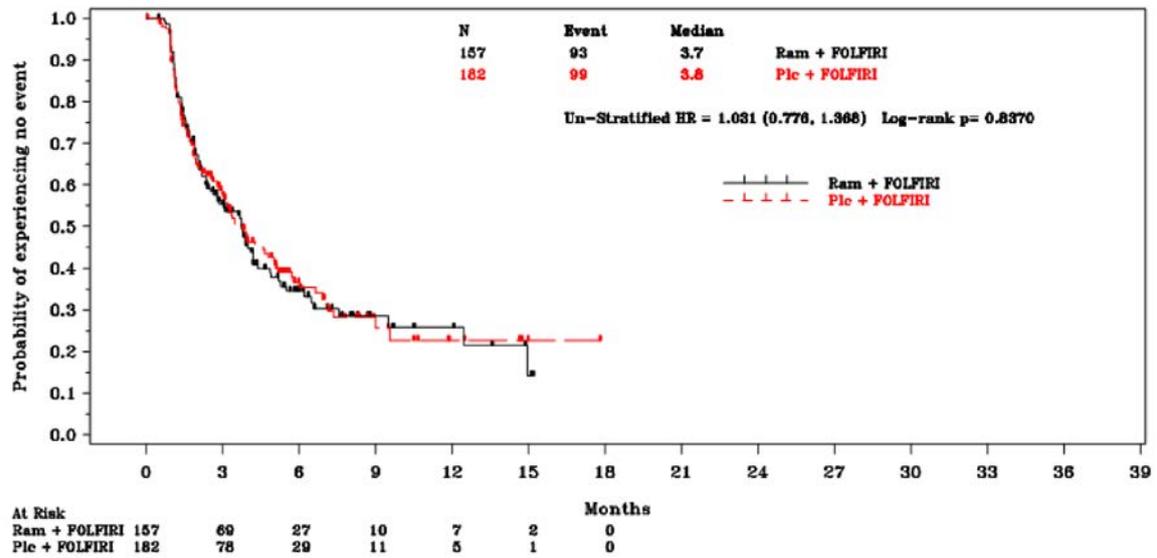


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 , direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

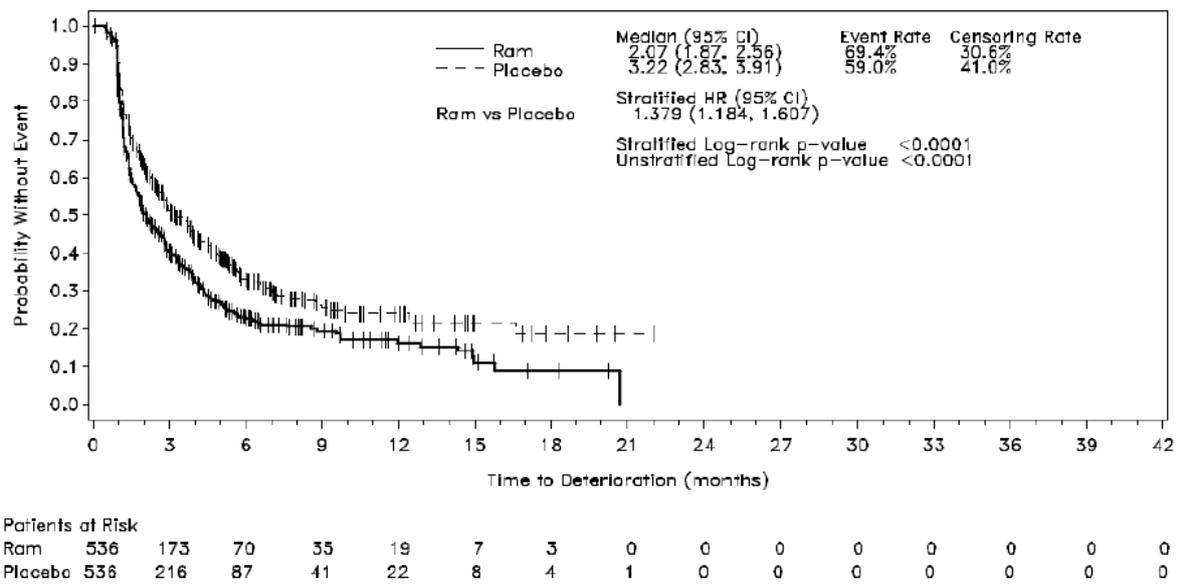


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

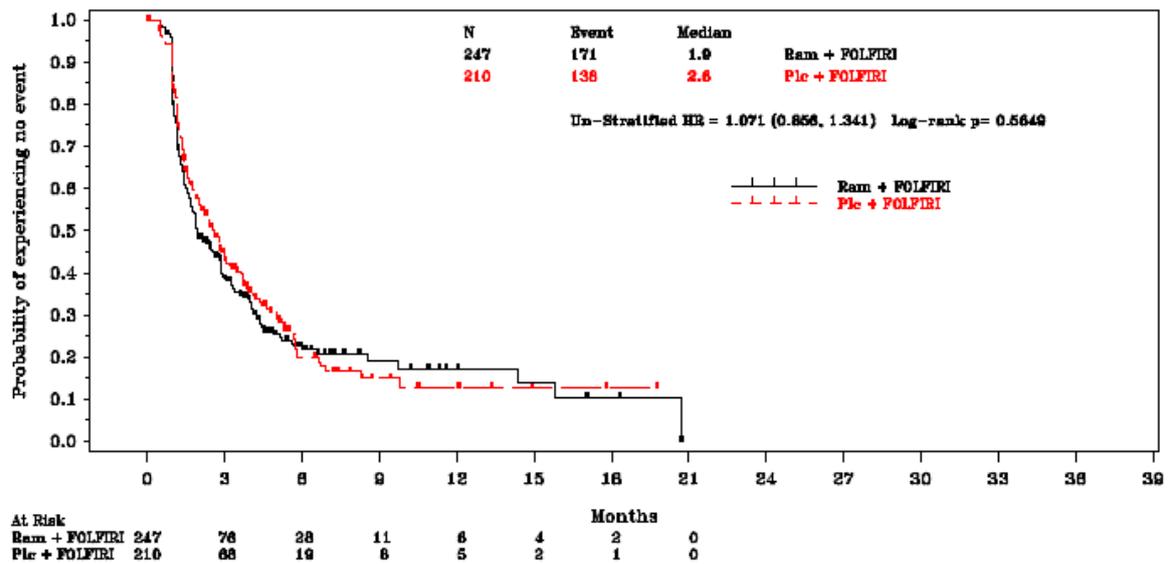


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

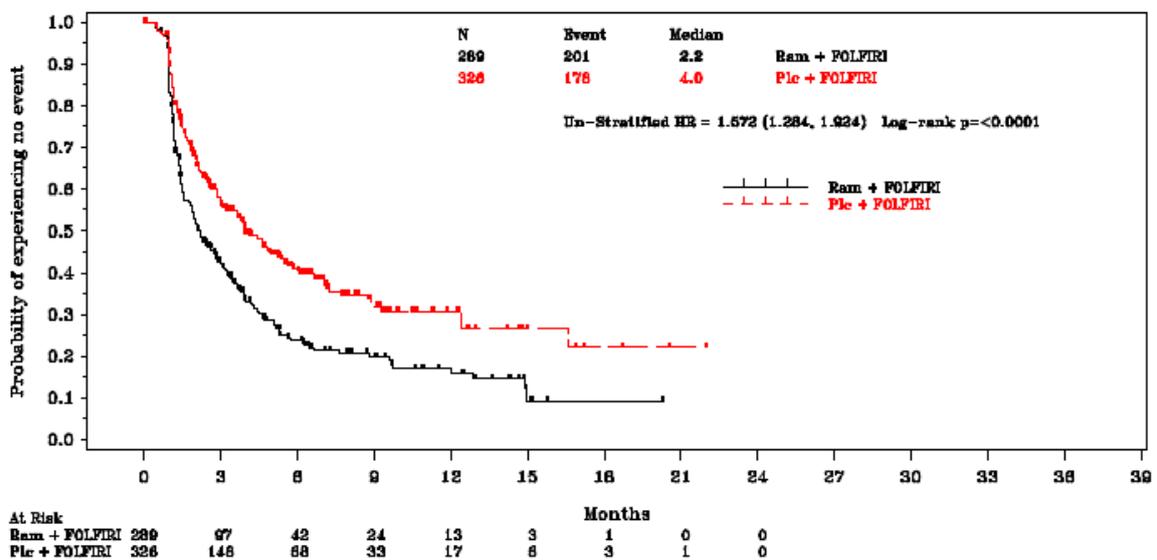


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

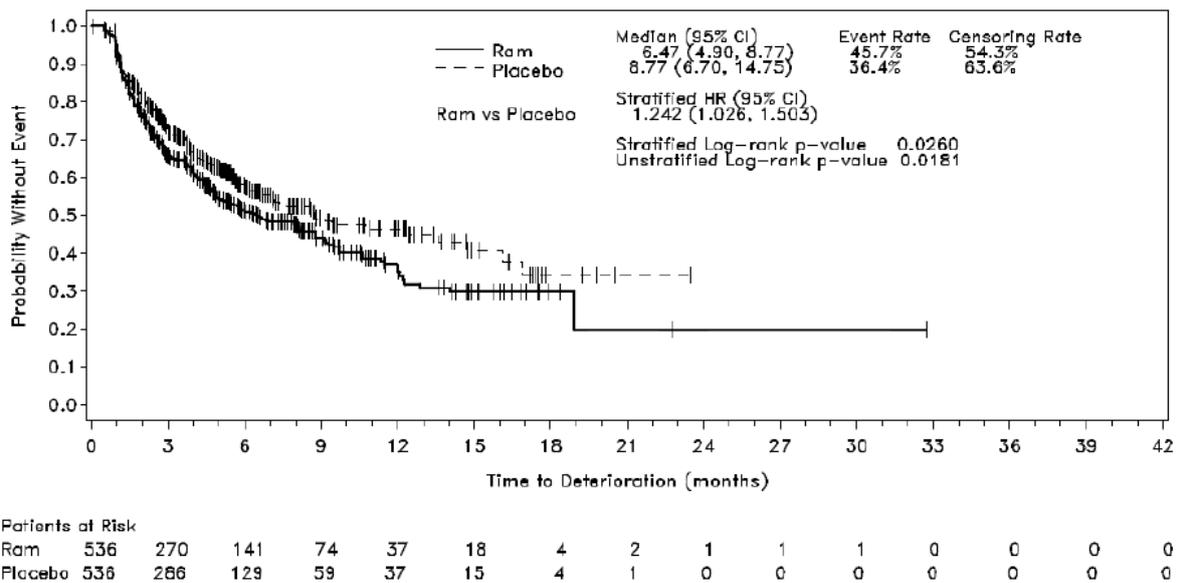


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

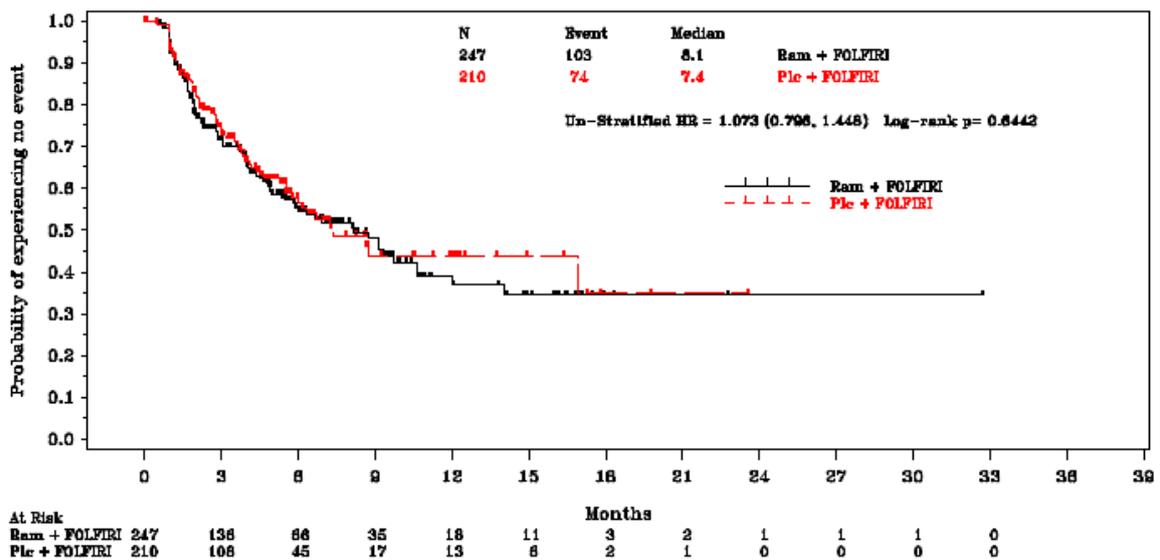


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

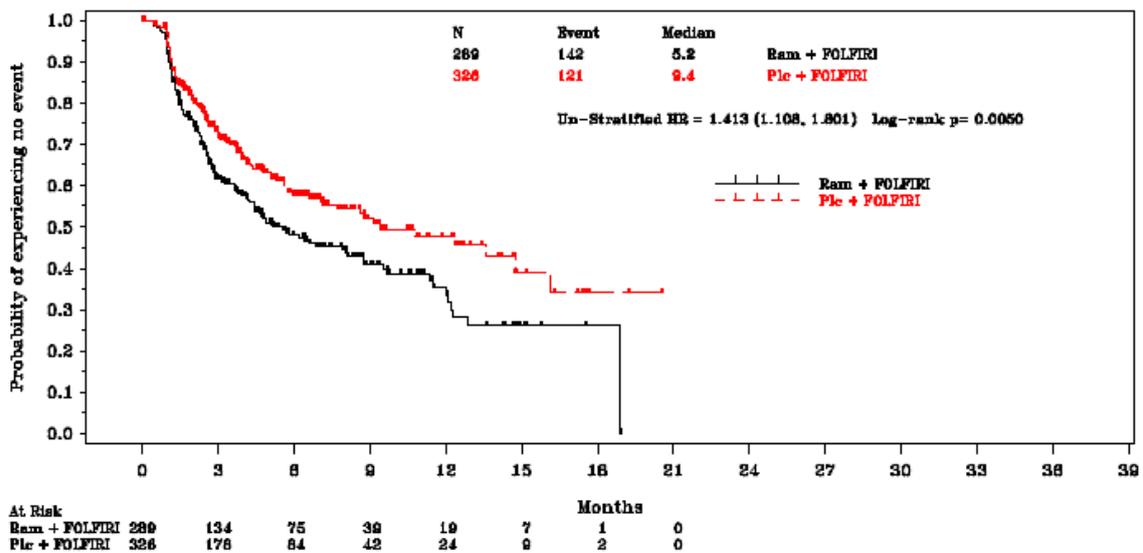


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

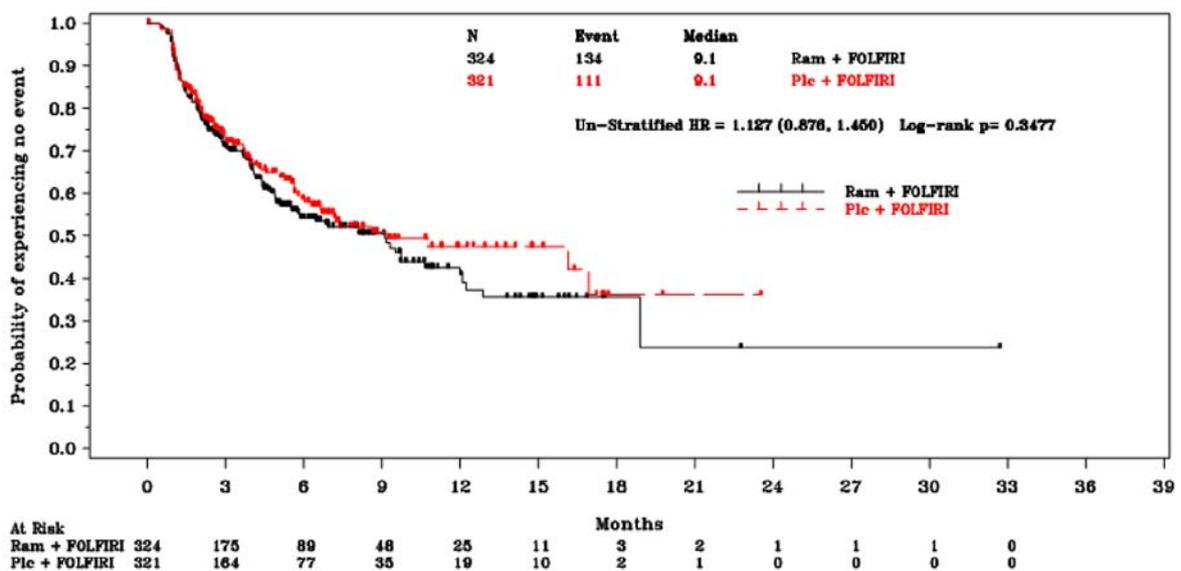


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

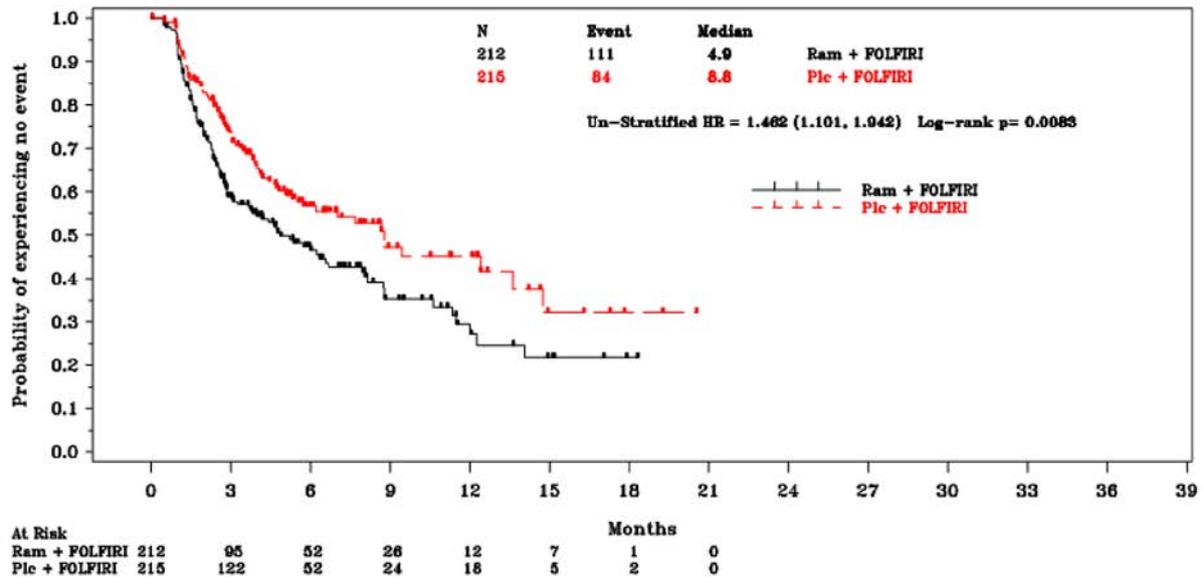


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

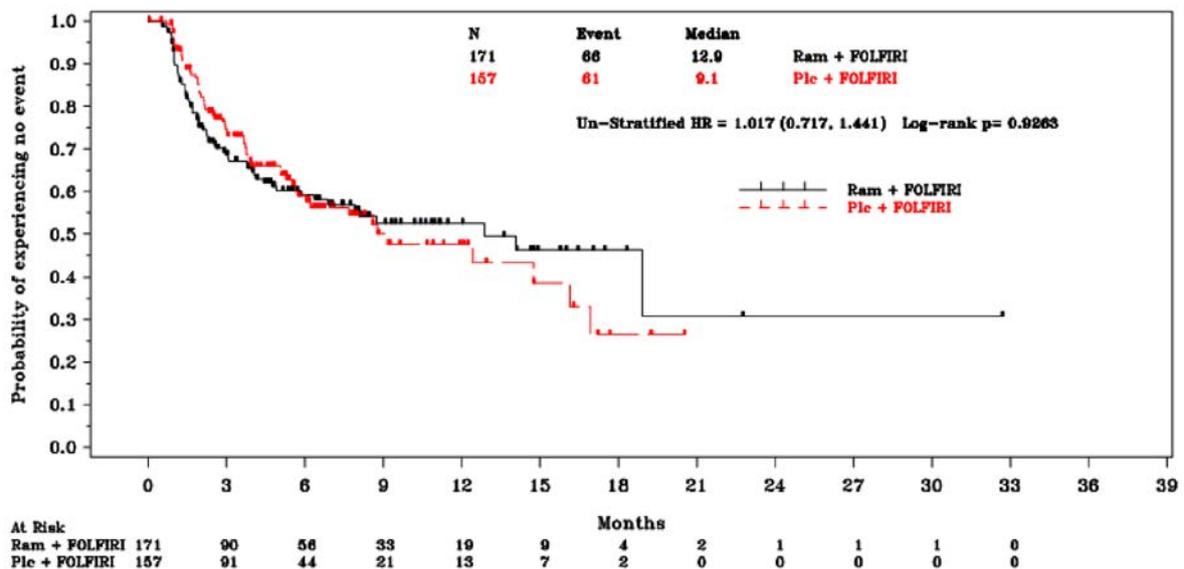


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

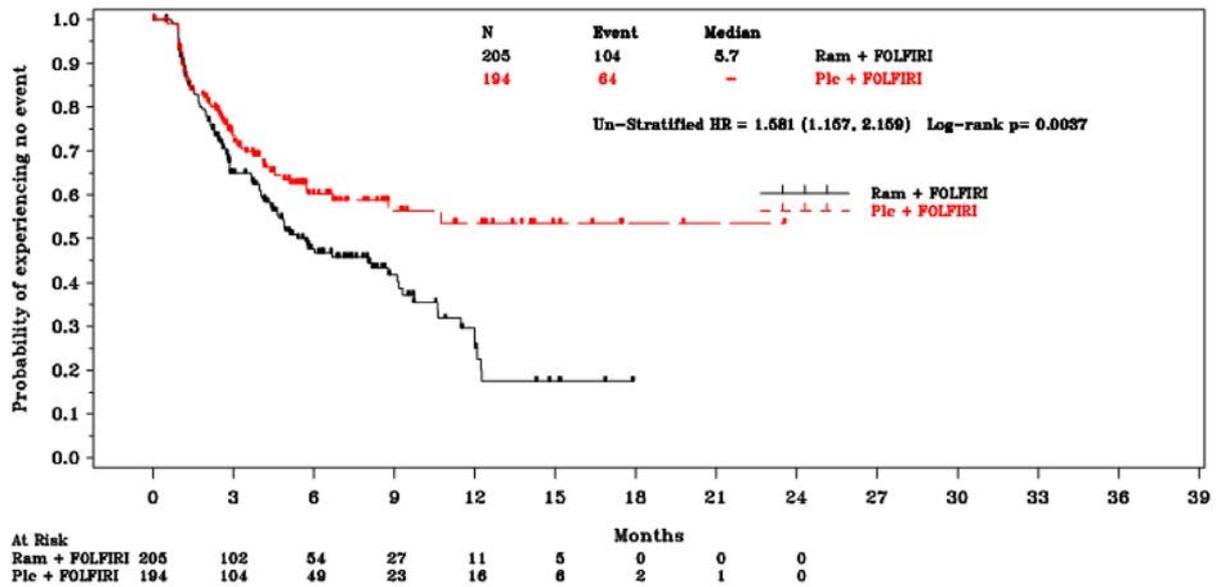


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

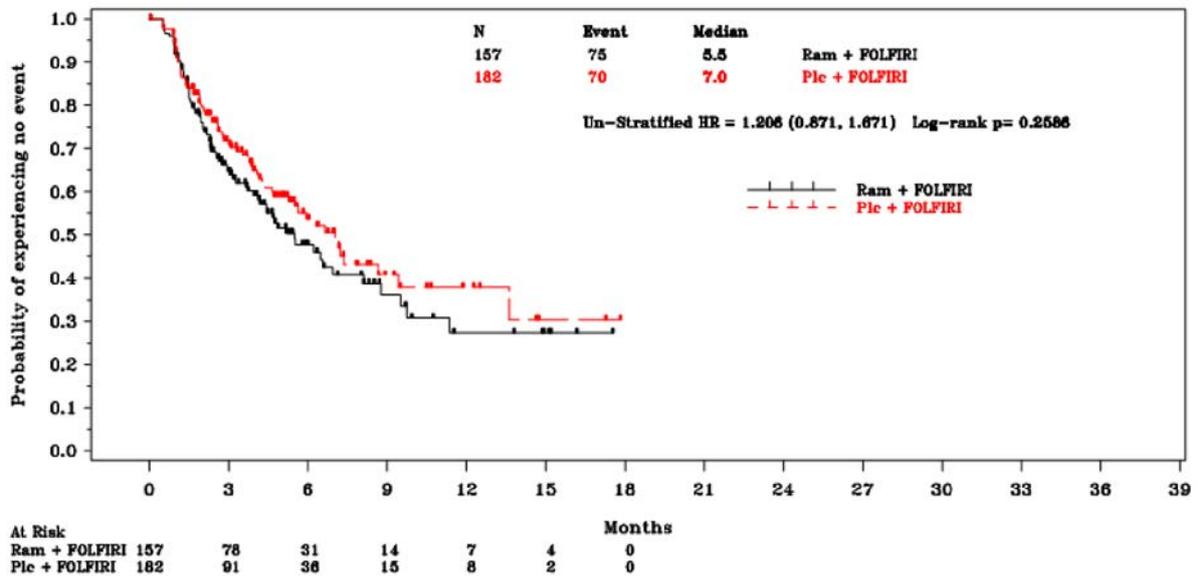


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

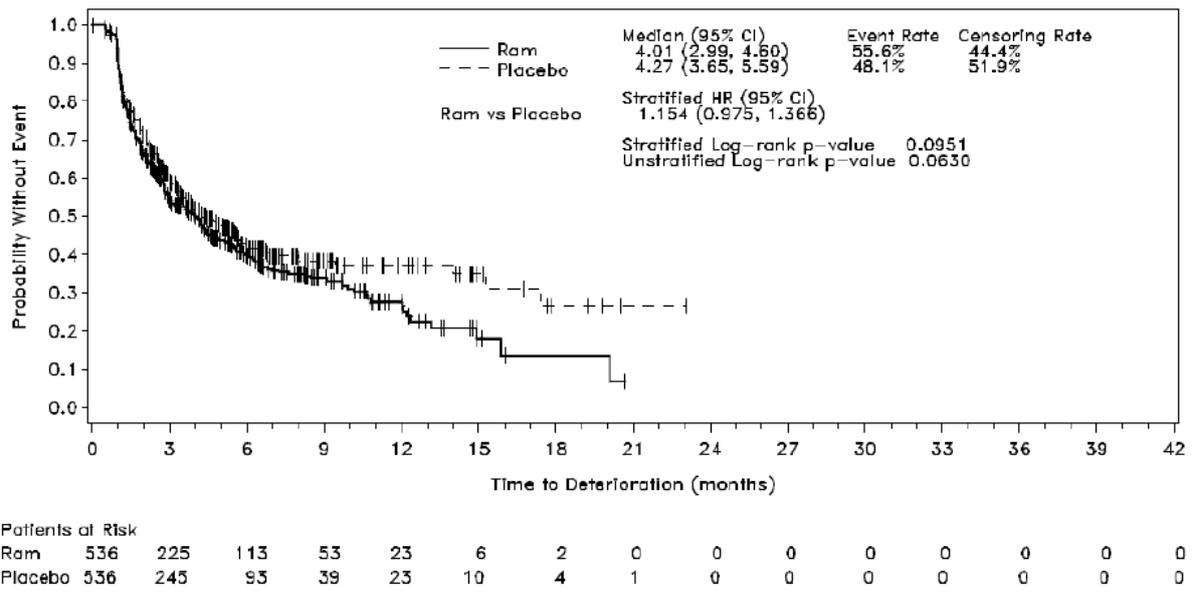


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

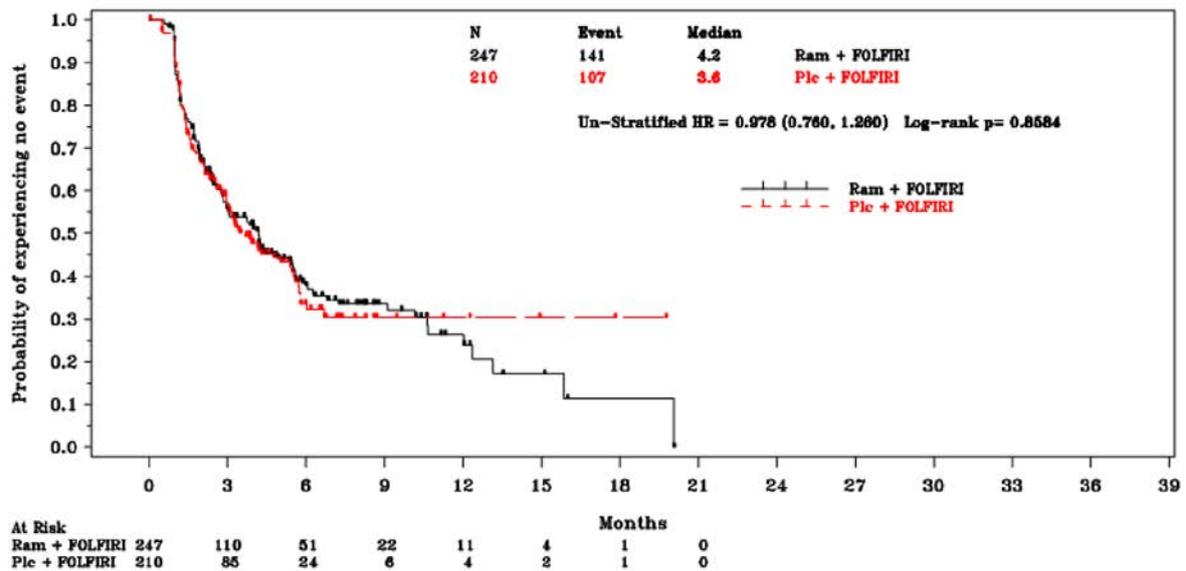


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Frauen, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

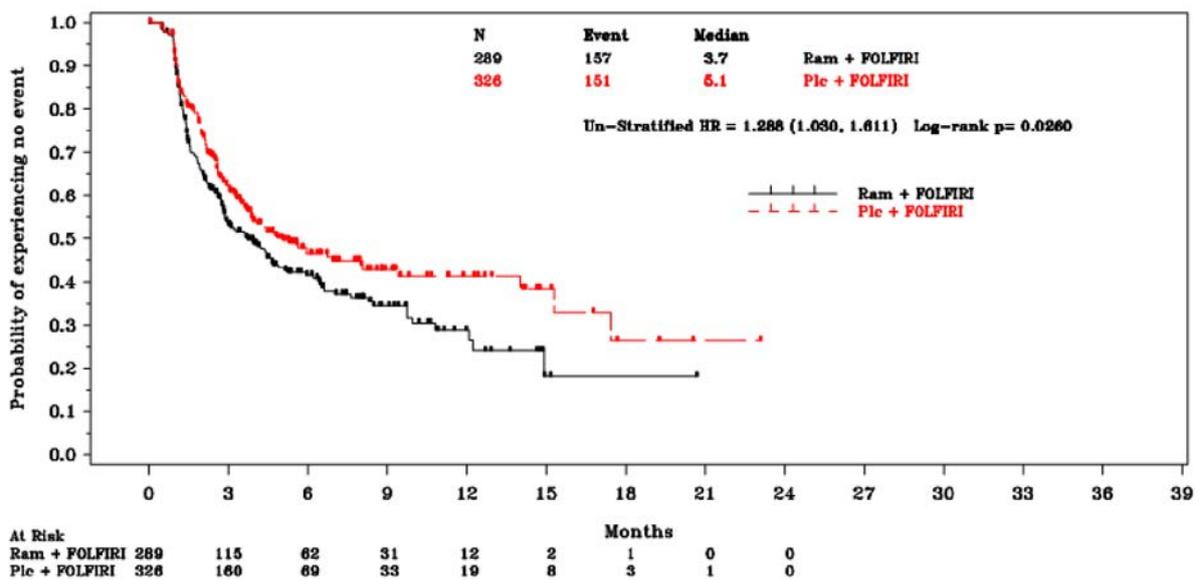


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Männer, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

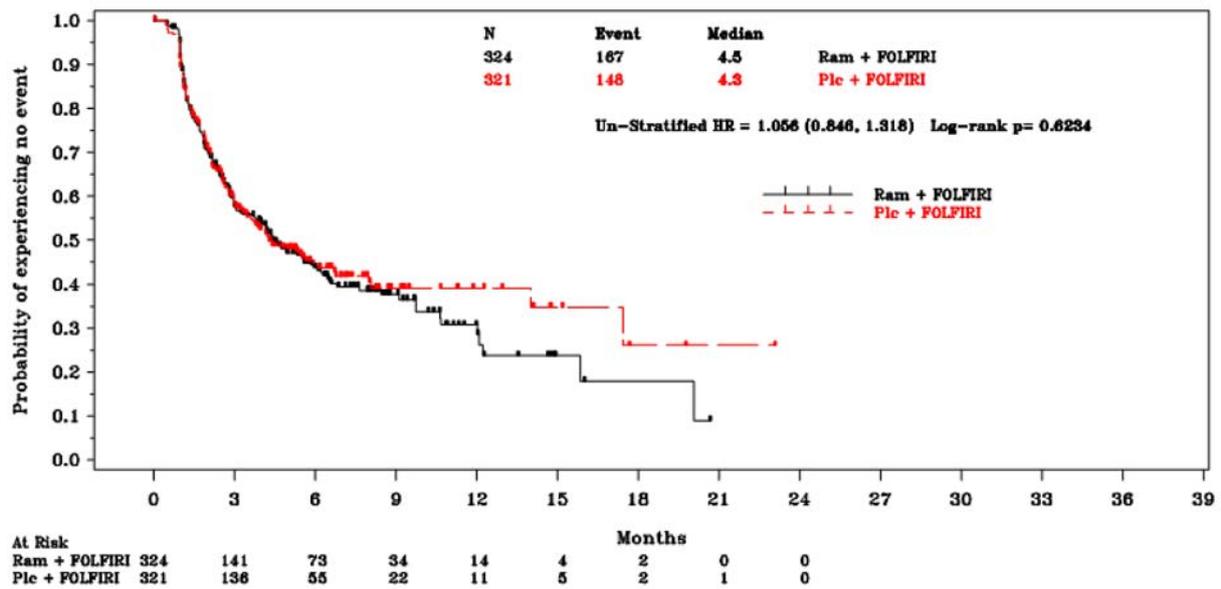


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

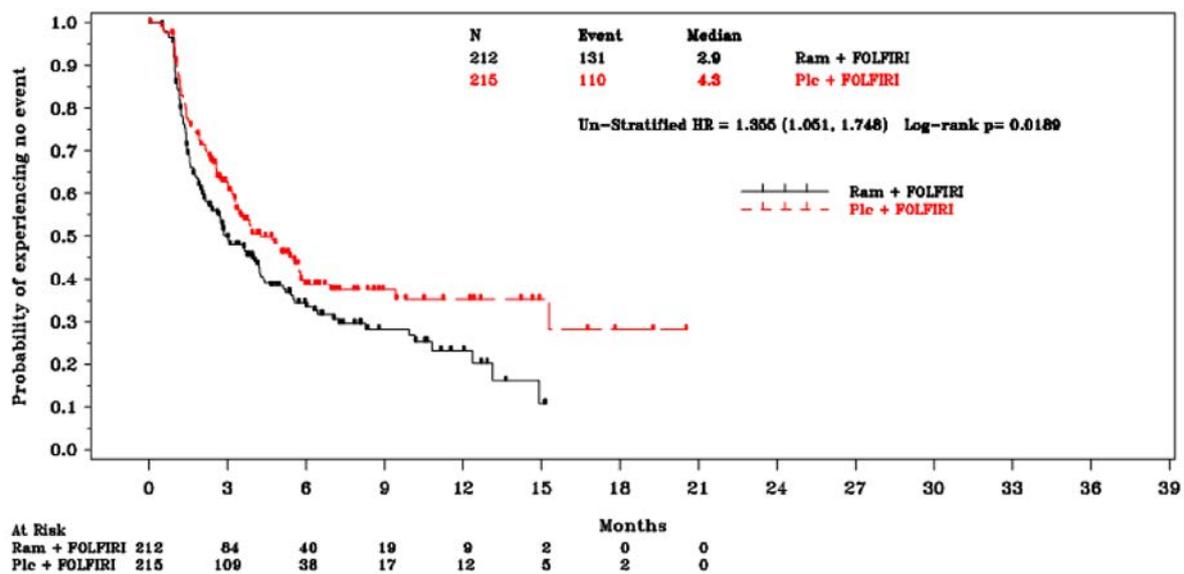


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

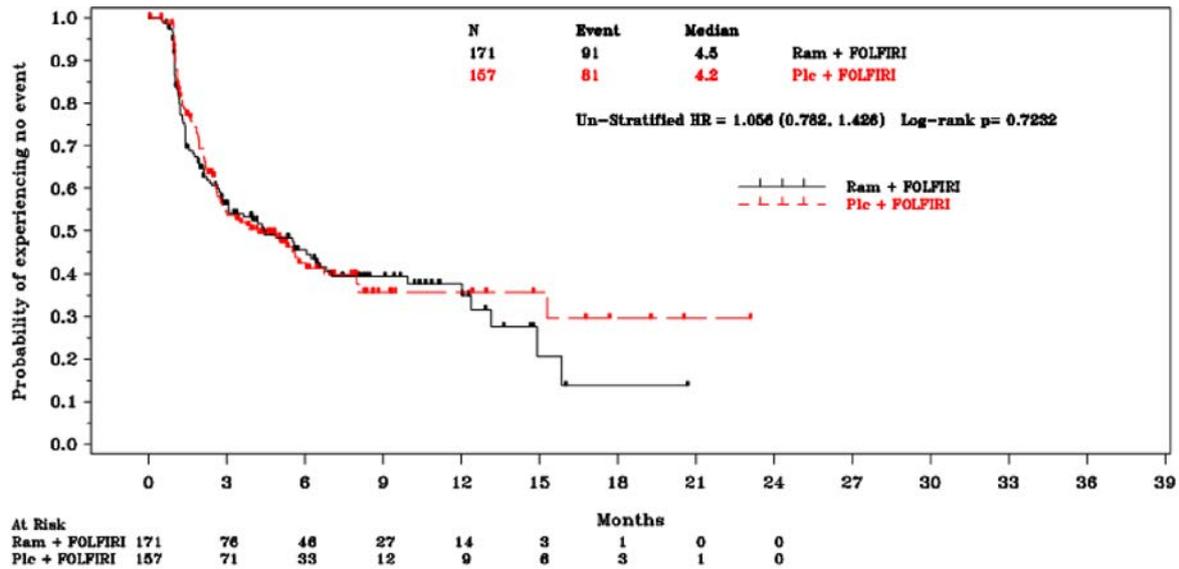


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

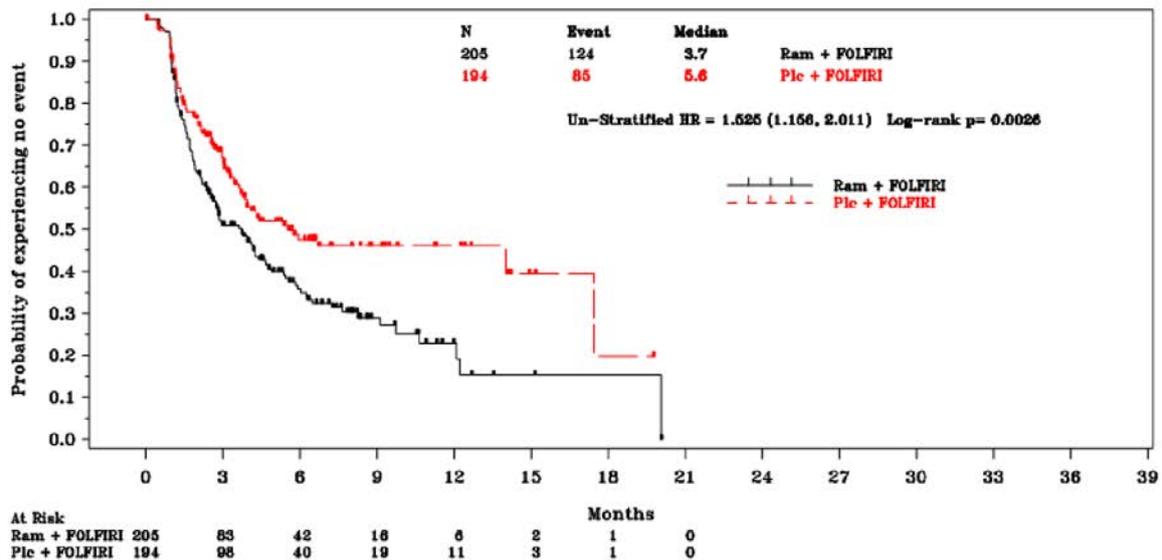


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

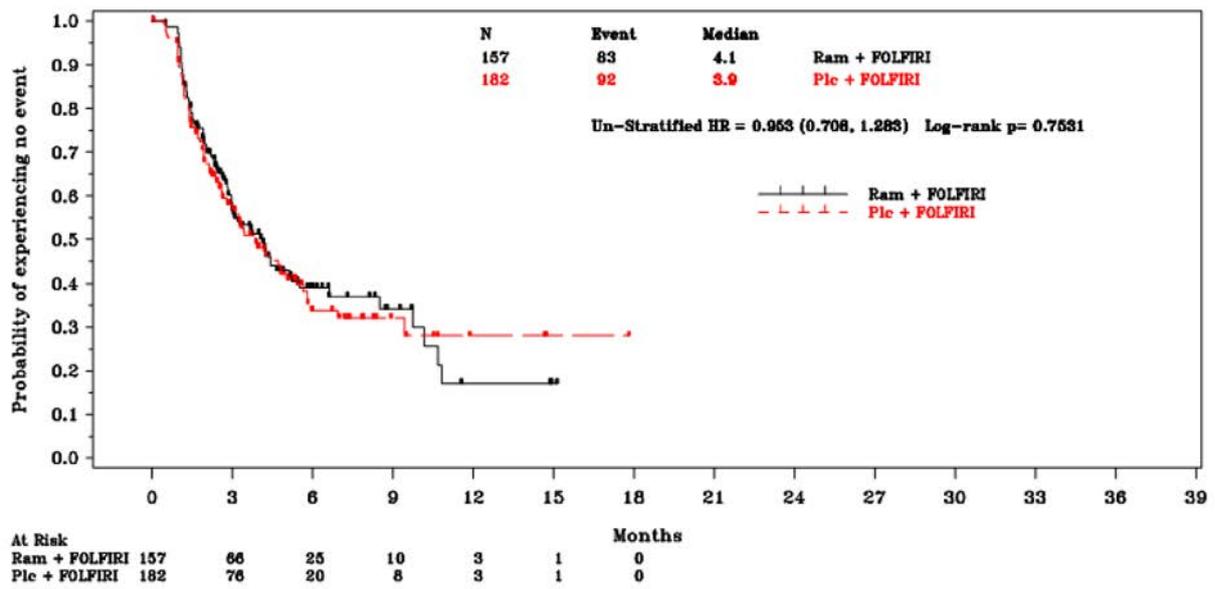


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3 , direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

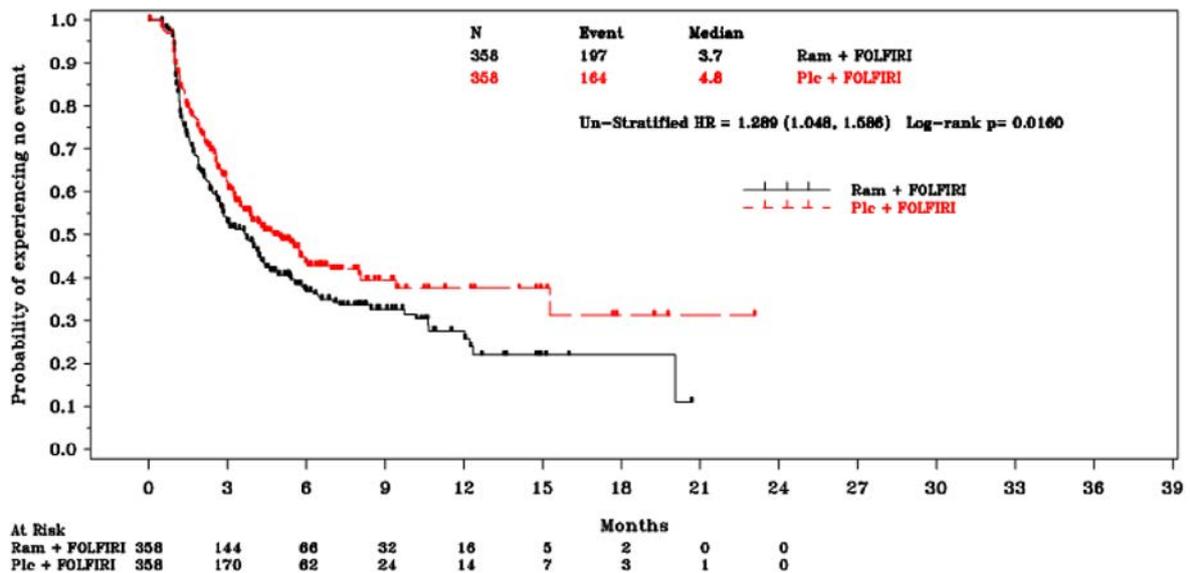


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Lokalisation des Primärtumors: Kolon, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

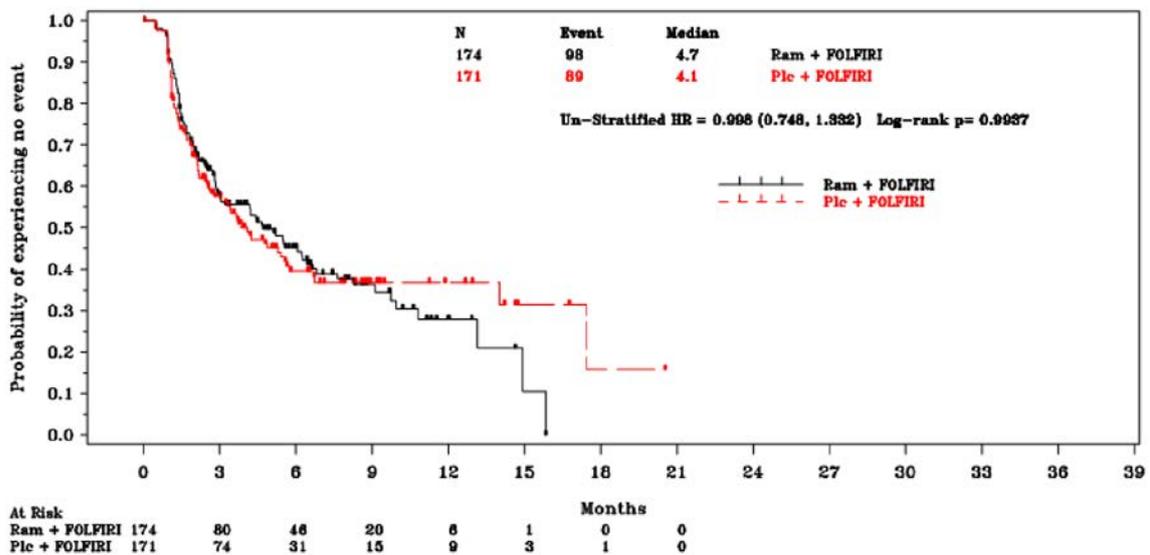


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion – RCT, Subgruppe: Lokalisation des Primärtumors: Rektum, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

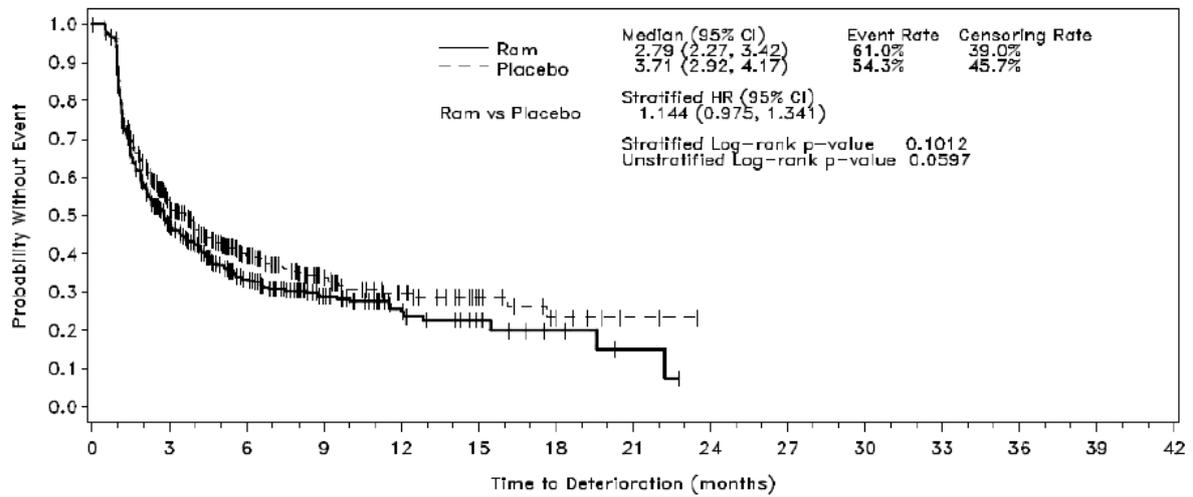


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

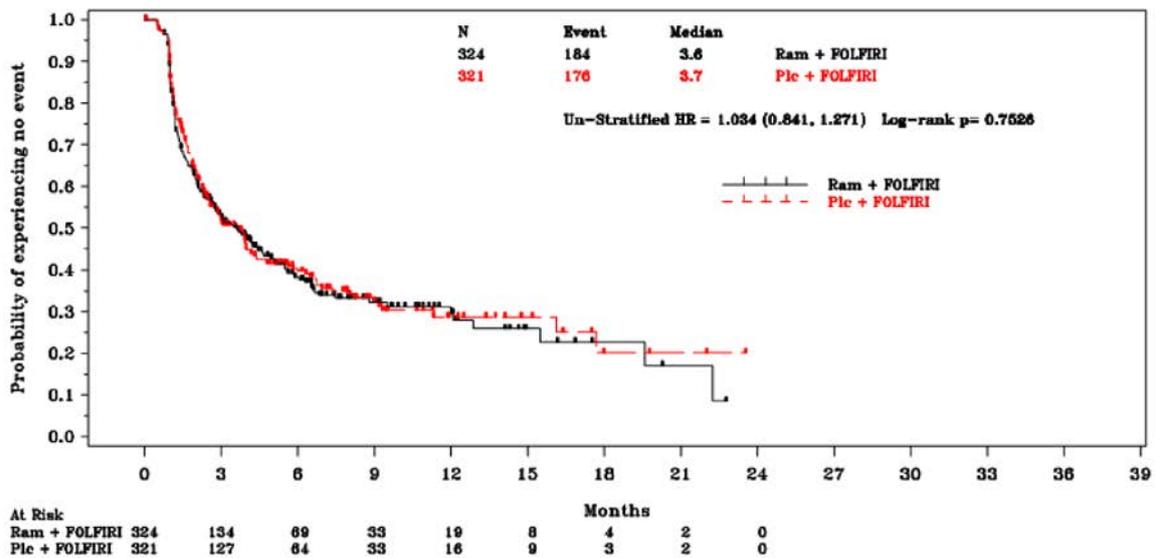


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

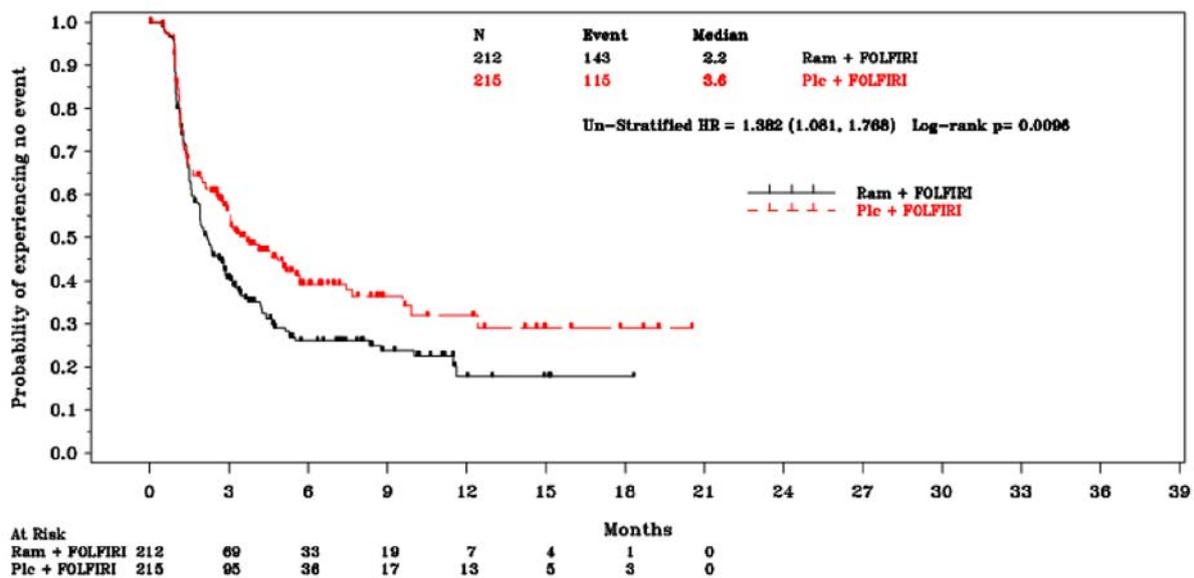


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

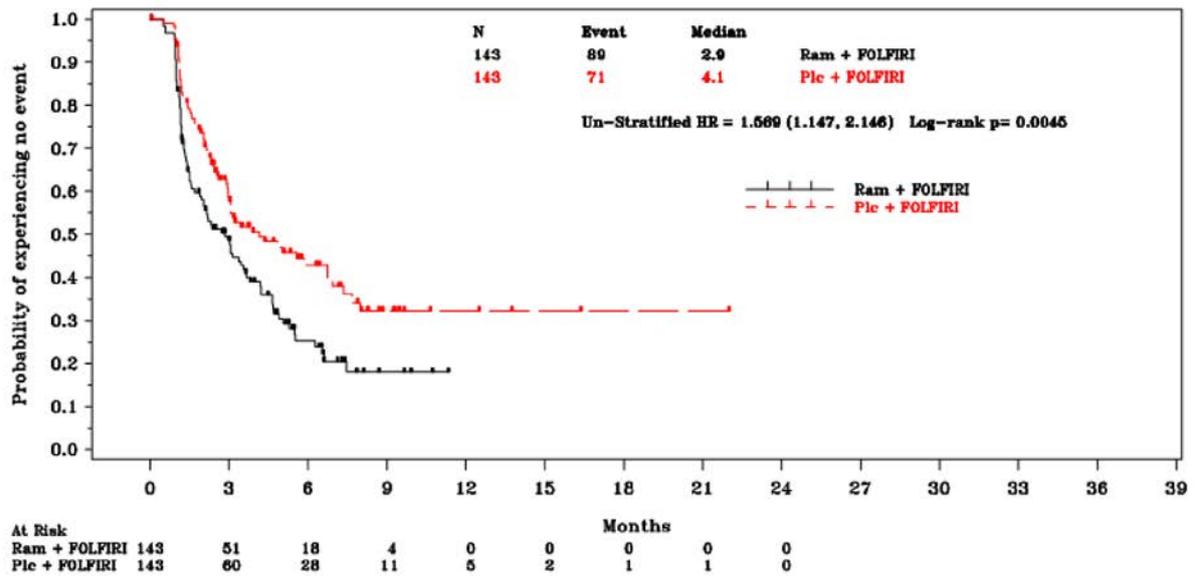


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: Nordamerika, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

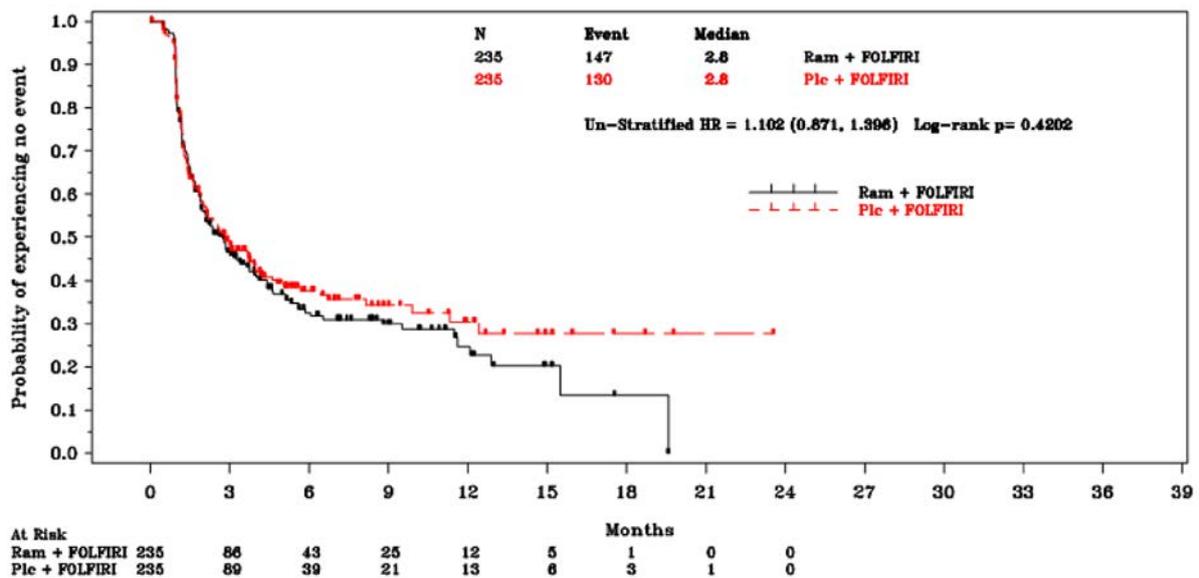


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: Europa, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

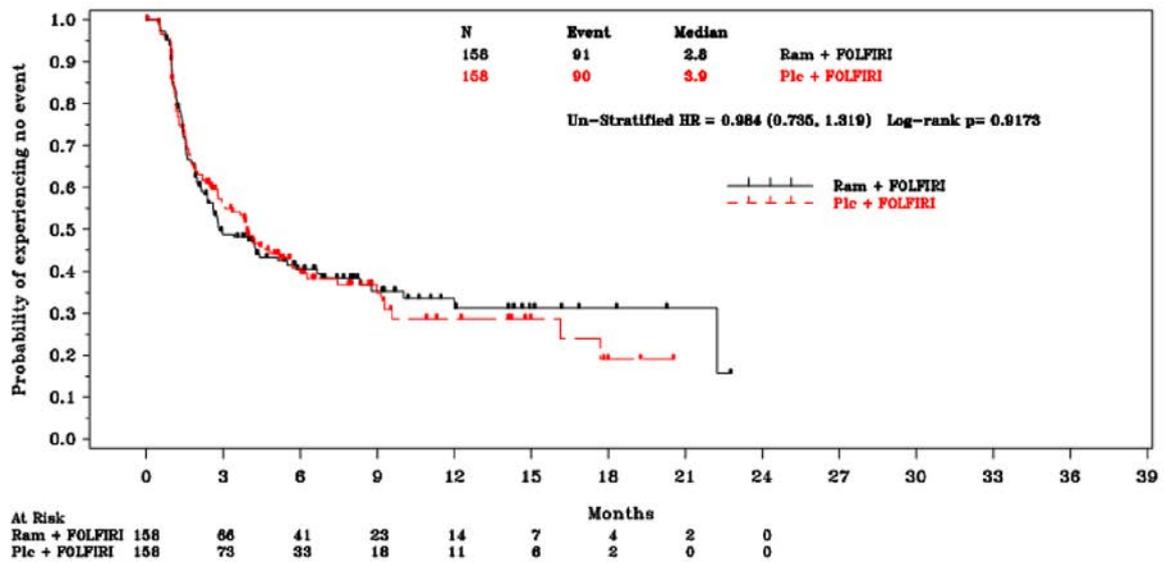


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: Rest der Welt, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

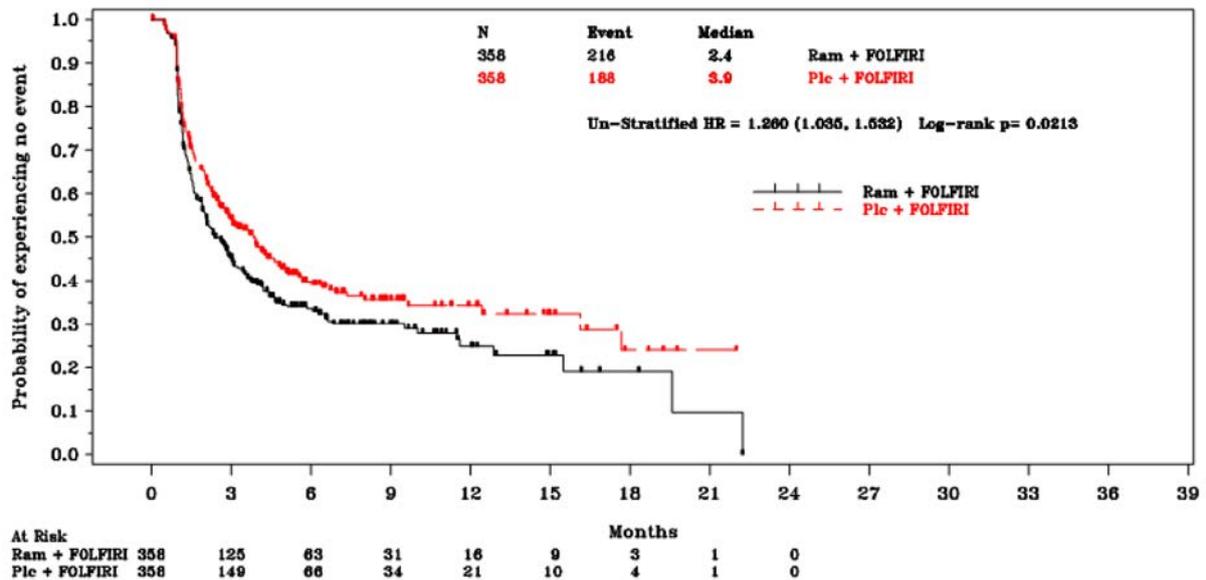


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: Lokalisation des Primärtumors: Kolon, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

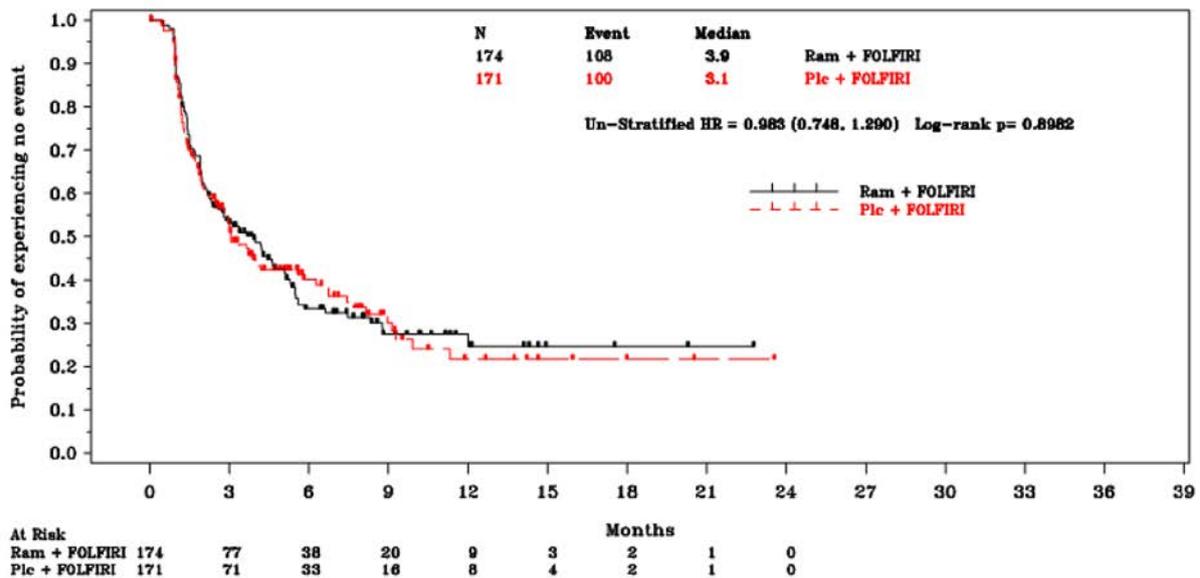


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion – RCT, Subgruppe: Lokalisation des Primärtumors: Rektum, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Nebenwirkungen

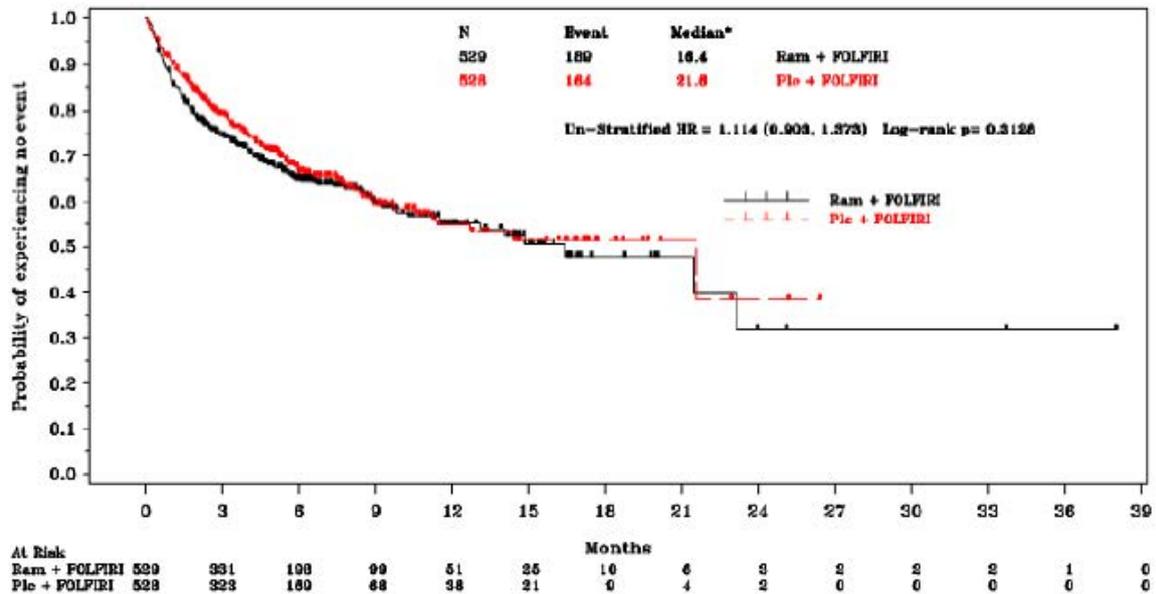


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

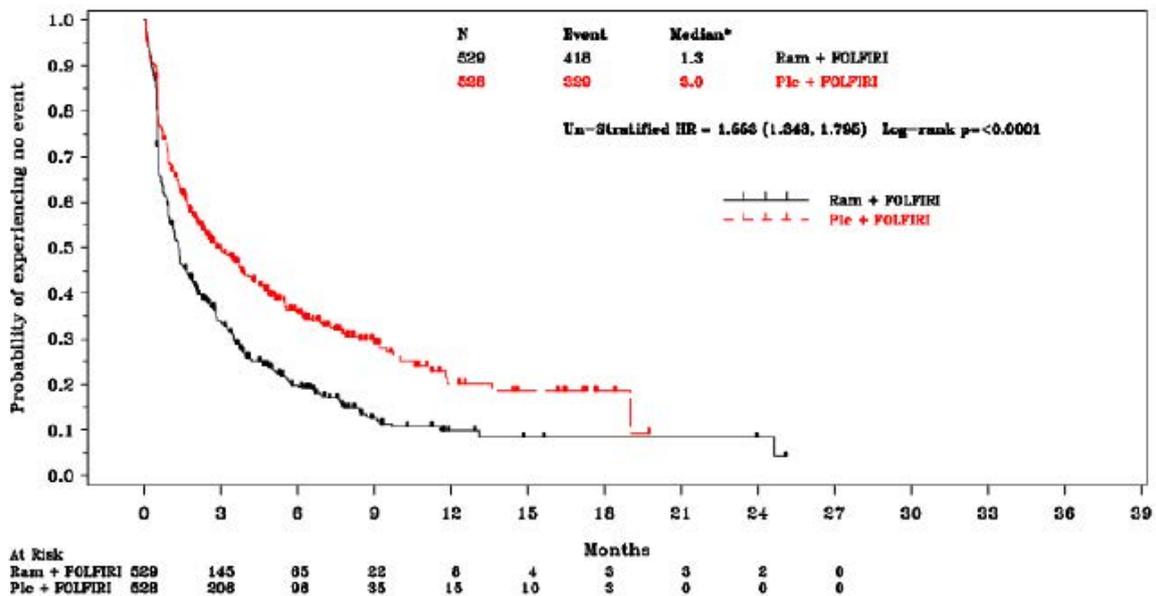


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

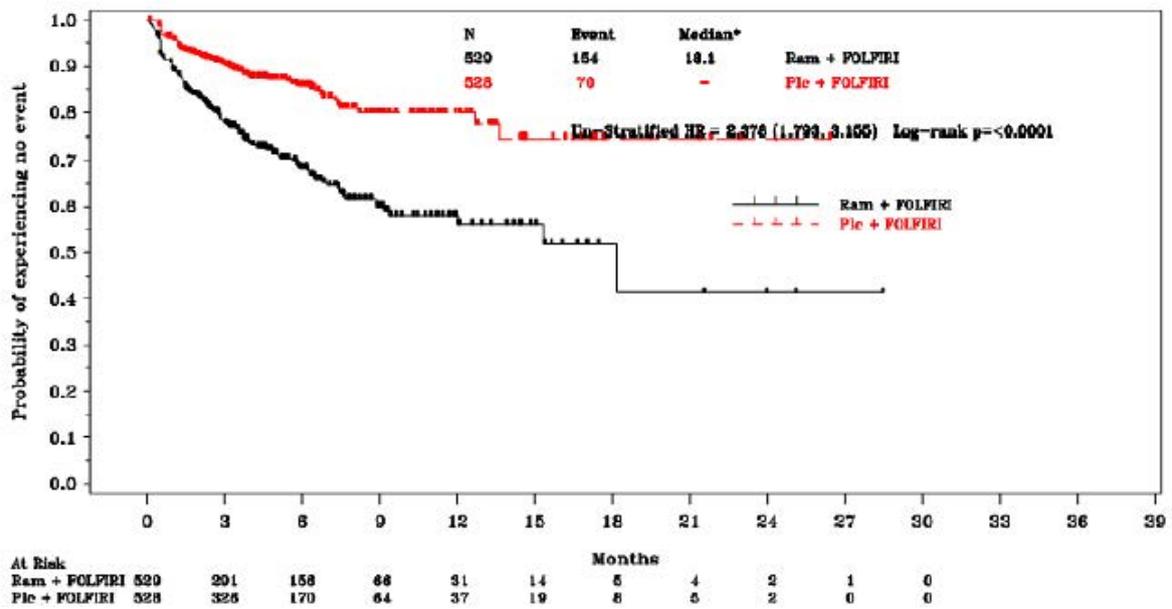


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

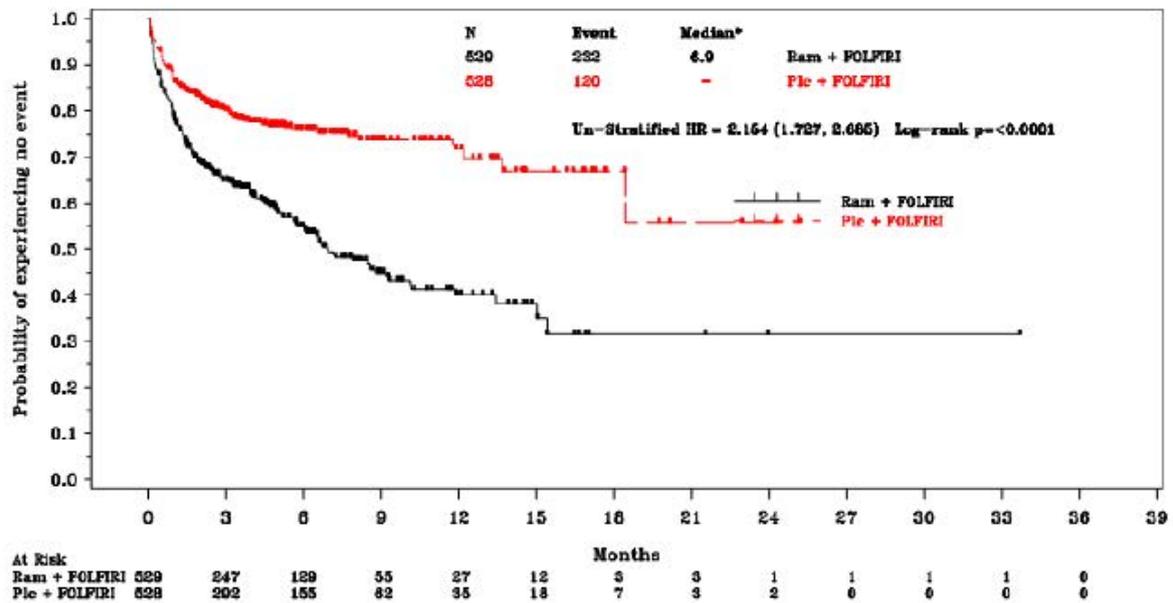


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

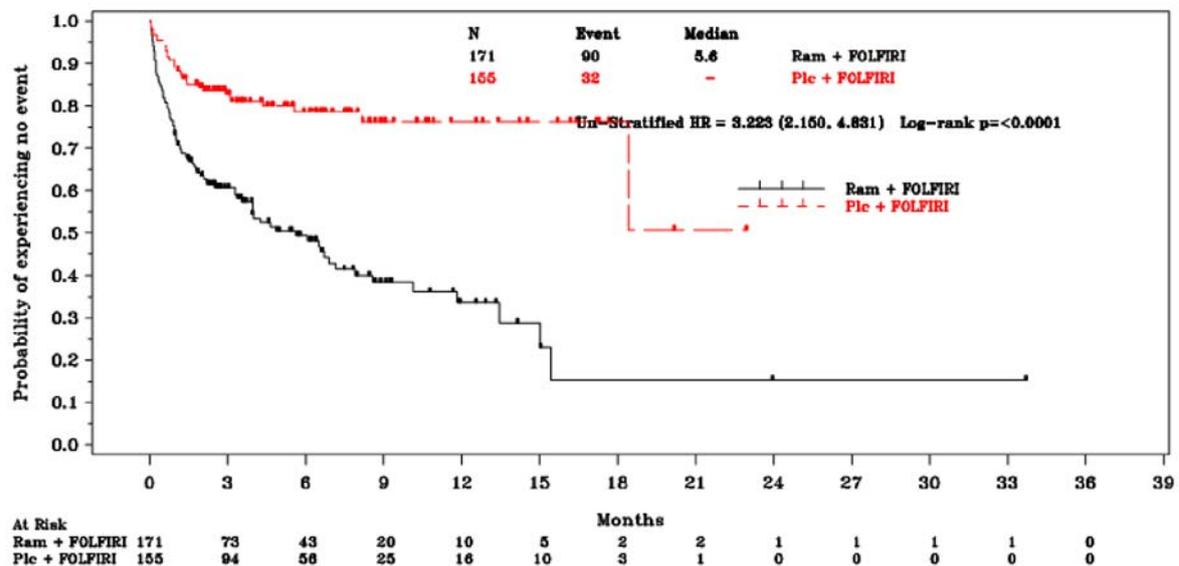


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

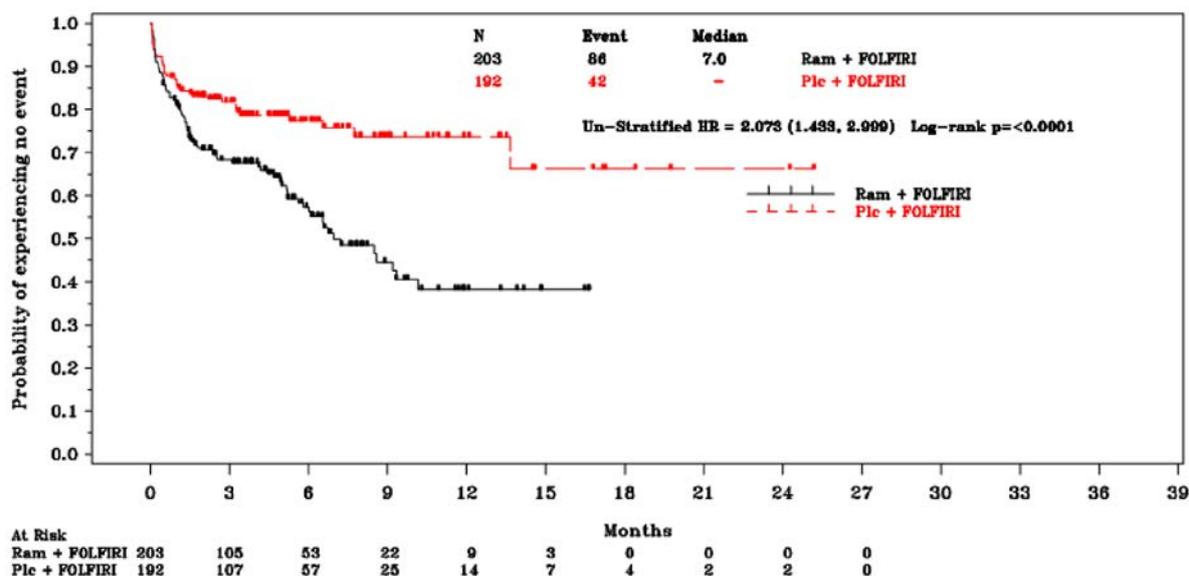


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

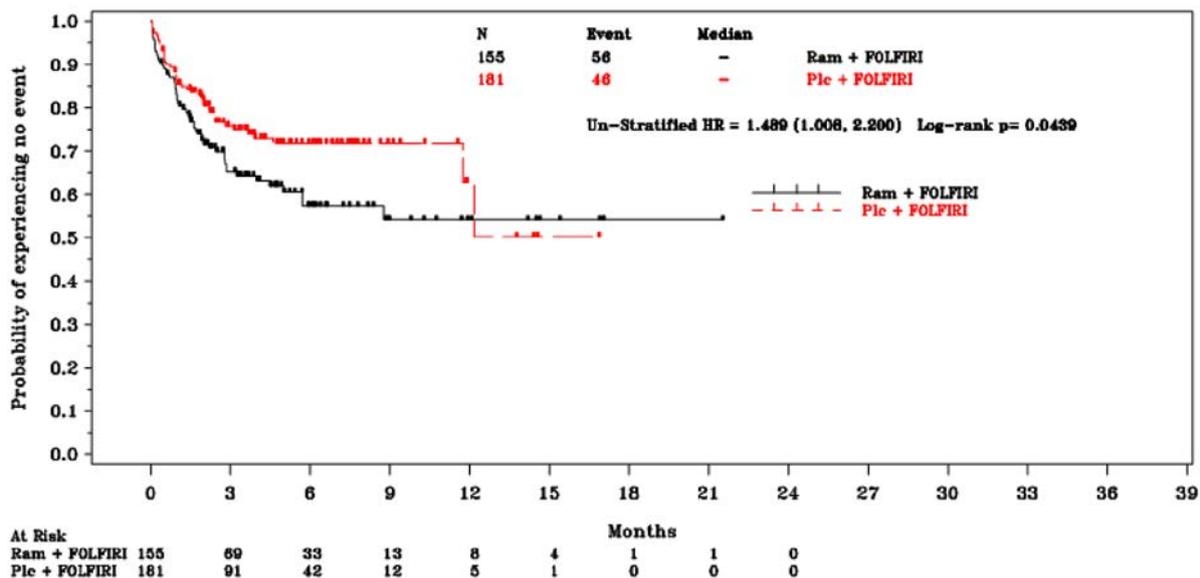


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

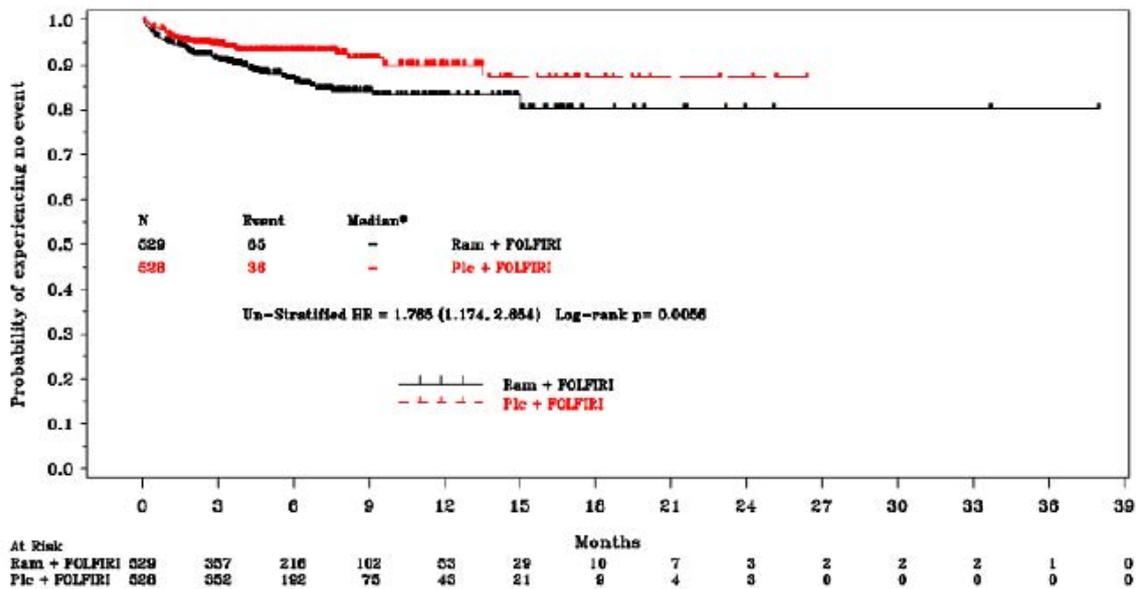


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

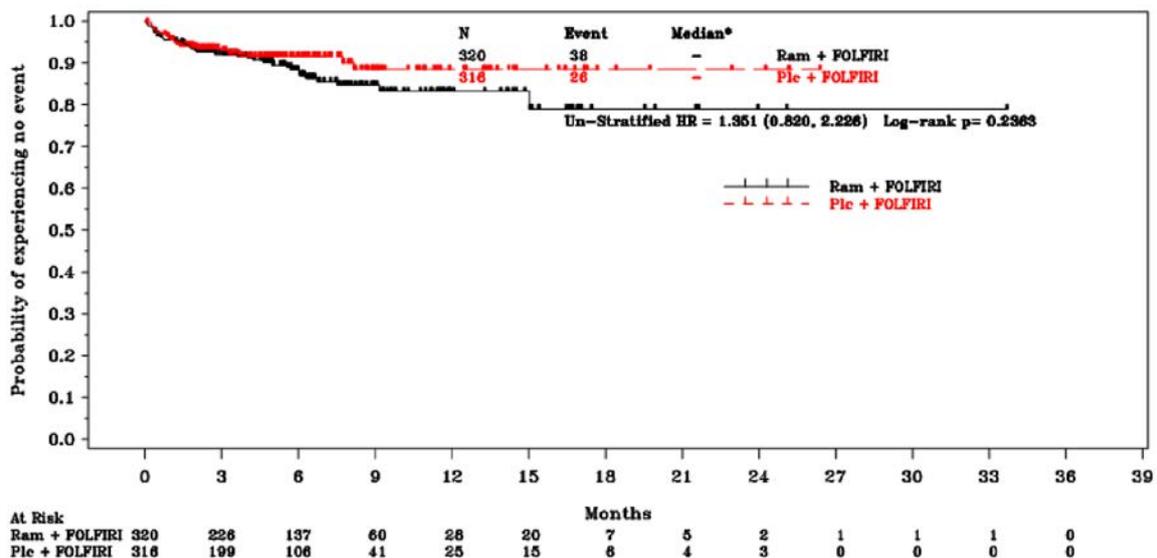


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen – RCT, Subgruppe: < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

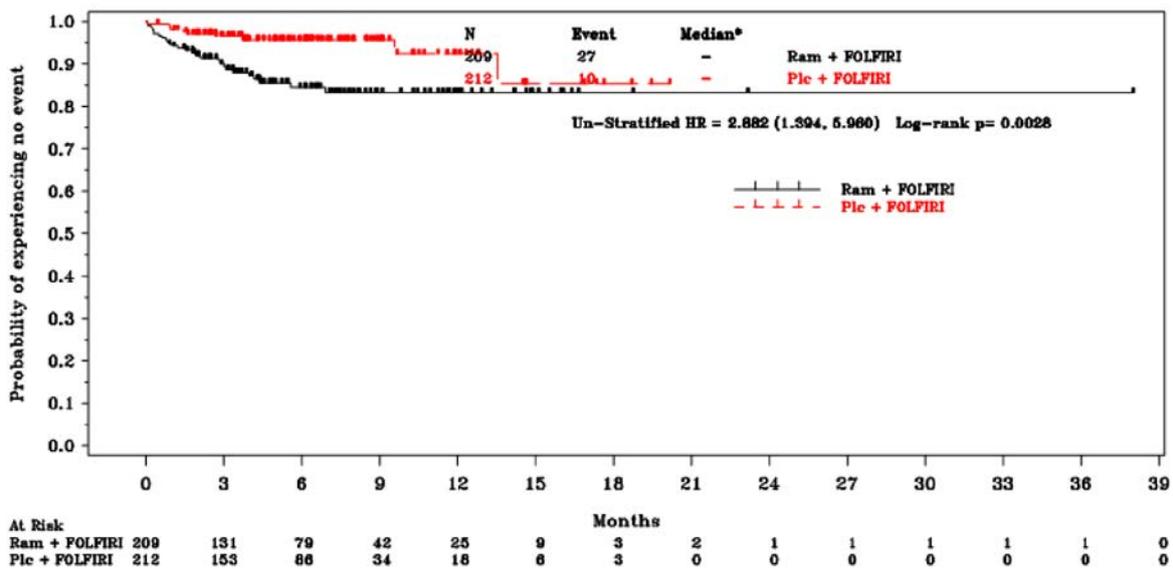


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen – RCT, Subgruppe: ≥ 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

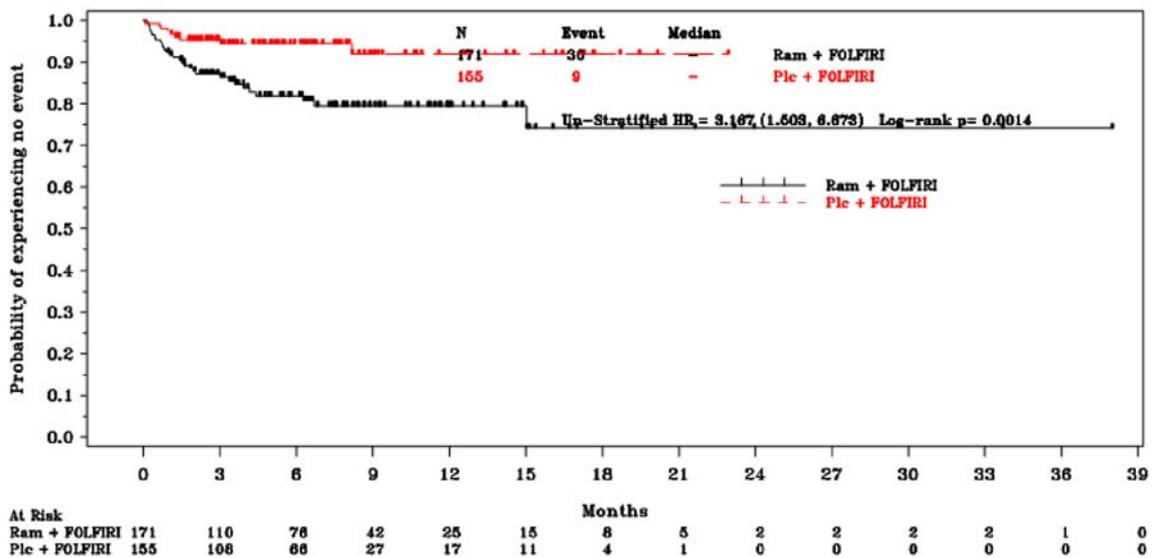


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 1, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

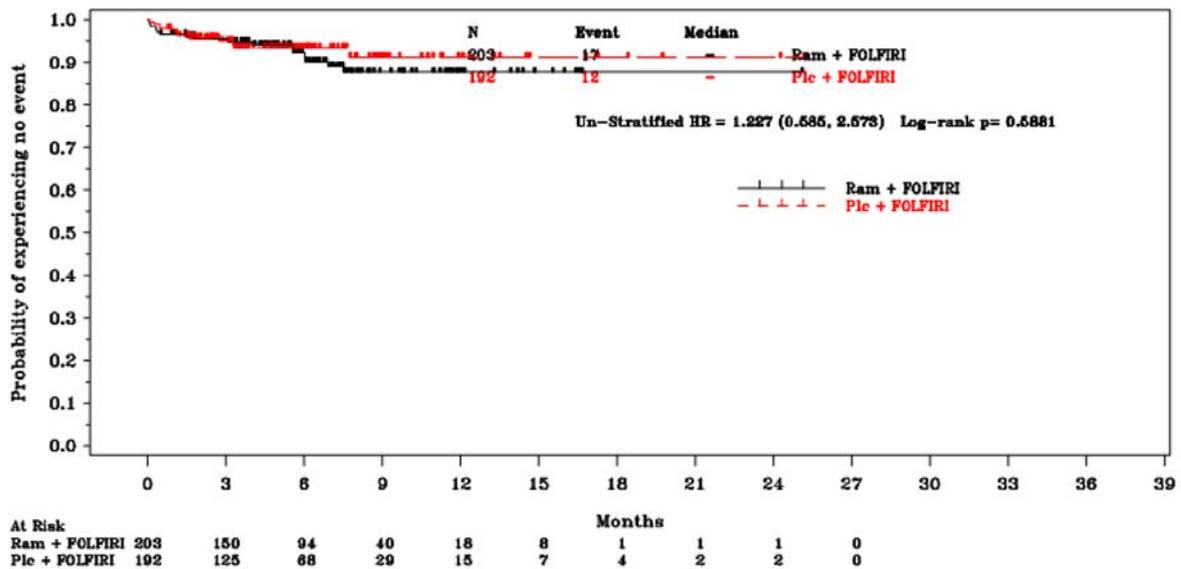


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: 2, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

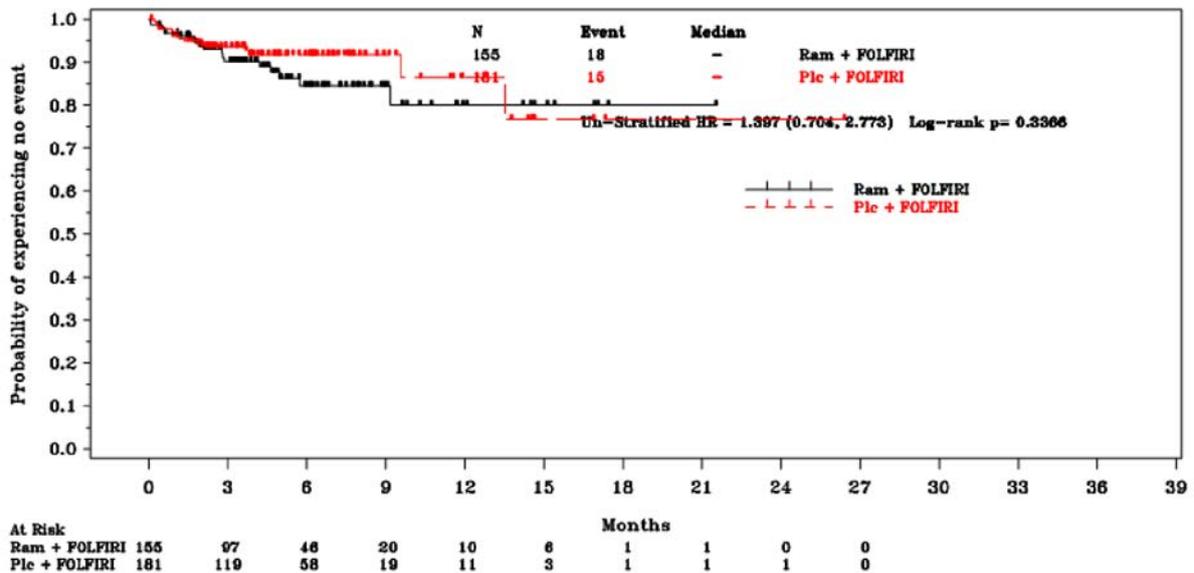


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen – RCT, Subgruppe: Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe: ≥ 3, direkter Vergleich Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen von Patienten mit Ereignissen

Tabelle 30: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529	Placebo + FOLFIRI N = 528
RAISE		
Gesamtrate UE	522 (98,7)	519 (98,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	470 (88,8)	456 (86,4)
Diarrhoe	316 (59,7)	271 (51,3)
Übelkeit	262 (49,5)	271 (51,3)
Stomatitis	163 (30,8)	110 (20,8)
Erbrechen	154 (29,1)	144 (27,3)
Obstipation	151 (28,5)	120 (22,7)
Abdominalschmerz	118 (22,3)	112 (21,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	402 (76,0)	362 (68,6)
Ermüdung	247 (46,7)	219 (41,5)
Ödem peripher	108 (20,4)	48 (9,1)
Schleimhautentzündung	92 (17,4)	52 (9,8)
Fieber	80 (15,1)	56 (10,6)
Asthenie	77 (14,6)	63 (11,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	290 (54,8)	196 (37,1)
Epistaxis	177 (33,5)	79 (15,0)
Husten	66 (12,5)	42 (8,0)
Dyspnoe	53 (10,0)	48 (9,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	277 (52,4)	248 (47,0)
Alopezie	155 (29,3)	165 (31,3)
palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	68 (12,9)	29 (5,5)
Untersuchungen	266 (50,3)	211 (40,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	137 (25,9)	115 (21,8)
Thrombozytenzahl vermindert	78 (14,7)	35 (6,6)
Gewicht erniedrigt	69 (13,0)	40 (7,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529	Placebo + FOLFIRI N = 528
SOC^a		
PT^a		
RAISE		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	265 (50,1)	227 (43,0)
Neutropenie	188 (35,5)	131 (24,8)
Anämie	84 (15,9)	109 (20,6)
Thrombozytopenie	77 (14,6)	39 (7,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	262 (49,5)	226 (42,8)
Appetit vermindert	198 (37,4)	144 (27,3)
Erkrankungen des Nervensystems	202 (38,2)	171 (32,4)
Kopfschmerz	78 (14,7)	41 (7,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	198 (37,4)	154 (29,2)
Gefäßerkrankungen	180 (34,0)	99 (18,8)
Hypertonie	136 (25,7)	45 (8,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	151 (28,5)	138 (26,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	132 (25,0)	50 (9,5)
Proteinurie	89 (16,8)	24 (4,5)
Psychiatrische Erkrankungen	83 (15,7)	87 (16,5)
Schlaflosigkeit	44 (8,3)	53 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	70 (13,2)	47 (8,9)
Augenerkrankungen	56 (10,6)	39 (7,4)
a: MedDRA Version 17.0		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 31: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529	Placebo + FOLFIRI N = 528
RAISE		
Gesamtrate SUE	189 (35,7)	164 (31,1)
Diarrhoe	19 (3,6)	17 (3,2)
febrile Neutropenie	15 (2,8)	8 (1,5)
Erbrechen	12 (2,3)	6 (1,1)
Lungenembolie	10 (1,9)	6 (1,1)
Abdominalschmerz	7 (1,3)	12 (2,3)
Appetit vermindert	7 (1,3)	3 (0,6)
Darmobstruktion	7 (1,3)	9 (1,7)
Übelkeit	6 (1,1)	5 (0,9)
Neutropenie	6 (1,1)	1 (0,2)
Pneumonie	6 (1,1)	6 (1,1)
Dünndarmobstruktion	6 (1,1)	2 (0,4)
Sepsis	4 (0,8)	7 (1,3)
Dehydratation	3 (0,6)	6 (1,1)
Fieber	3 (0,6)	6 (1,1)
a: MedDRA Version 17.0 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 32: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529	Placebo + FOLFIRI N = 528
RAISE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	154 (29,1)	70 (13,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	37 (7,0)	18 (3,4)
Neutropenie	29 (5,5)	10 (1,9)
Diarrhoe	12 (2,3)	7 (1,3)
Thrombozytenzahl vermindert	12 (2,3)	1 (0,2)
Stomatitis	12 (2,3)	6 (1,1)
Schleimhautentzündung	10 (1,9)	3 (0,6)
Thrombozytopenie	10 (1,9)	3 (0,6)
Proteinurie	8 (1,5)	2 (0,4)
a: MedDRA Version 17.0 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 33: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529	Placebo + FOLFIRI N = 528
RAISE		
Gesamtrate UE mit CTCAE^b- Grad ≥ 3	418 (79,0)	329 (62,3)
Diarrhoe	57 (10,8)	51 (9,7)
Übelkeit	13 (2,5)	14 (2,7)
Ermüdung	42 (7,9)	27 (5,1)
Appetit vermindert	13 (2,5)	10 (1,9)
Neutropenie	115 (21,7)	59 (11,2)
Stomatitis	20 (3,8)	12 (2,3)
Erbrechen	15 (2,8)	13 (2,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	92 (17,4)	64 (12,1)
Hypertonie	57 (10,8)	15 (2,8)
Abdominalschmerz	16 (3,0)	18 (3,4)
Schleimhautentzündung	14 (2,6)	9 (1,7)
Proteinurie	15 (2,8)	1 (0,2)
Anämie	8 (1,5)	18 (3,4)
Asthenie	20 (3,8)	14 (2,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	11 (2,1)	12 (2,3)
febrile Neutropenie	18 (3,4)	13 (2,5)
Lungenembolie	16 (3,0)	9 (1,7)
a: MedDRA Version 17.0 b: CTCAE Version: 4.0 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Hass, Maria; Deutsche ILCO e.V.- Bundesverband	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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