

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	22. Juni 2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab, Nr. 398, A16-11, Version: 1.0, Stand: 30. Mai 2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität von Bronchialkarzinomen steigen weltweit an (1). 2012 wurden in Deutschland 52.520 neue Fälle von Bronchialkarzinom diagnostiziert (Männer: 34.490; Frauen: 18.030). Bronchialkarzinome waren 2012 für 44.465 Todesfälle (Männer: 29.713; Frauen: 14.752) verantwortlich und somit die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen. Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten nahmen in den letzten Jahren bei Männern ab, bei Frauen zu. Sie folgten damit den veränderten Rauchgewohnheiten bei beiden Geschlechtern. Für das Jahr 2016 wird mit etwa 55.300 Neuerkrankungen gerechnet (2). Bronchialkarzinome haben eine insgesamt ungünstige Prognose mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 21 % bei Frauen und 16 % bei Männern (2).</p> <p>Rauchen gilt als der wichtigste Risikofaktor für Bronchialkarzinome und wird für über 80 % der Fälle verantwortlich gemacht (1). Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist mit 85–90 % aller Fälle der häufigste histologische Typ (1).</p> <p>Bei Patienten mit NSCLC ohne genetische Aberrationen und in gutem Allgemeinzustand ist eine platinbasierte Chemotherapie die medikamen-</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>töse Behandlung erster Wahl. Als Mittel zweiter Wahl stehen je nach Histologie und molekulargenetischen Faktoren weitere Wirkstoffe, unter anderem Docetaxel, zur Verfügung (1;3–5).</p> <p>Der monoklonale Antikörper Ramucirumab bindet an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2). Die Bindung von VEGF-A, -C und -D an den Rezeptor wird verhindert und so die nachgeschalteten Signalkaskaden blockiert. Dadurch werden die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert (6).</p> <p>Ramucirumab ist seit 2014 zur Behandlung von Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sowie seit Anfang 2016 zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms zugelassen (s. Stellungnahme der AkdÄ vom 22.06.2016 (7)).</p> <p>Ebenfalls seit Anfang 2016 wird es darüber hinaus in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie verwendet (6).</p> <p>Docetaxel ist neben anderen Indikationen zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie zugelassen. Ferner kann es in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angewendet werden (8).</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Nutzen von Ramucirumab in der Indikation NSCLC beurteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung, S. 9, Tab. 4	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie beurteilt werden.</p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="293 932 1126 1265"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie</td> <td>Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> </tr> <tr> <td>Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der pU wählt Docetaxel als ZVT für alle Patienten im Anwendungsgebiet.</p>	Anwendungsgebiet	ZVT	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)	ODER	Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)	ODER		Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)	
Anwendungsgebiet	ZVT										
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)										
	ODER										
	Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)										
	ODER										
	Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)										

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Einschätzung der AkdÄ ist dem aktuellem Wissensstand entsprechend eine Behandlung aller Patienten der Zielpopulation mit Docetaxel nicht adäquat. Es hätte eine Unterteilung der Zielpopulation nach histologischen und molekulargenetischen Aspekten erfolgen und eine entsprechende ZVT definiert werden müssen. Die AkdÄ erkennt jedoch an, dass gerade in der Onkologie der Wissenszuwachs oft rasch voranschreitet und Studien, die zum Zeitpunkt ihrer Planung und Durchführung eine adäquate Kontrollgruppe hatten, zum Zeitpunkt des AMNOG-Verfahrens bereits überholt sind. Dennoch kann auf der aktuellen Datenbasis zu Ramucirumab nur eine eingeschränkte Bewertung erfolgen, da es nicht mehr der klinisch gängigen Praxis entspricht, alle NSCLC-Patienten in der Zweitlinienbehandlung mit Docetaxel zu behandeln.</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 69 f.; IQWiG Dossierbewertung, S. 10–11</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 78 f. Tab. 4-</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pU berücksichtigt in seiner Analyse Daten aus der REVEL-Studie (9) und stellt darüber hinaus Daten aus der Studie JVCG (10) dar.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt in der Dossierbewertung neben Daten aus der REVEL-Studie auch die Daten aus der JVCG-Studie.</p> <p><u>REVEL</u></p> <p>Bei der REVEL-Studie handelt es sich um eine multizentrische (216 Zentren in zahlreichen Ländern auf verschiedenen Kontinenten),</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7, 4-8, 4-9, 4-10; IQWiG Dossierbewertung, S. 11 f., Tab. 6, 7, 9, 11	<p>randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit Progress nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie und einem ECOG-Status von 0 oder 1. Es erfolgte eine randomisierte Zuteilung zu zwei Studienarmen: Ramucirumab + Docetaxel (RD; n = 628, mittleres Alter 61 Jahre) versus Placebo + Docetaxel (PD; n = 625, mittleres Alter 61 Jahre).</p> <p>Die RD-Patienten erhielten in dreiwöchigen Zyklen Ramucirumab 10 mg/kg intravenös sowie Docetaxel 75 mg/m² intravenös. Die PD-Patienten erhielten in dreiwöchigen Zyklen Docetaxel in der oben beschriebenen Dosierung sowie Placebo. Ramucirumab sowie Docetaxel wurden zulassungskonform angewandt (6;8).</p> <p>Die Behandlung wurde fortgeführt bis zum Progress, Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, fehlender Compliance, Rücknahme der Einwilligung oder bis zur Entscheidung des Prüfarztes. Die mediane Behandlungsdauer mit Ramucirumab bzw. Placebo betrug 15,0 bzw. 12,0 Monate, mit Docetaxel im RD-Arm 14,1 Monate, im PD-Arm 12,0 Monate. Primärer Endpunkt war Gesamtüberleben (OS), sekundäre Endpunkte unter anderem progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Ansprechraten, Lebensqualität, Sicherheit.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>JVCG</u></p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische (28 Zentren in Japan), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit Progress nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie und ECOG-Status von 0 oder 1. Die Patienten wurden randomisiert auf zwei Studienarme: RD (n = 98, mittleres Alter 64 Jahre) versus PD (n = 99, mittleres Alter 64 Jahre).</p> <p>RD-Patienten erhielten in dreiwöchigen Zyklen Ramucirumab 10 mg/kg intravenös sowie Docetaxel 60 mg/m² intravenös. PD-Patienten erhielten in dreiwöchigen Zyklen Placebo sowie Docetaxel in der oben beschriebenen Dosierung sowie Placebo.</p> <p>Gemäß Fachinformation von Ramucirumab wird bei ostasiatischen Patienten empfohlen, „eine reduzierte Docetaxel-Startdosis von 60 mg/m² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus in Erwägung“ zu ziehen (6). In der Fachinformation zu Docetaxel wird diese Population nicht gesondert adressiert (8). Die Behandlung wurde fortgeführt bis zum Krankheitsprogress, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, fehlender Compliance, Rücknahme der Einwilligung oder bis zu einer Entscheidung des Prüfarztes.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer mit Ramucirumab bzw. Placebo betrug 13,0 bzw. 13,5 Monate, mit Docetaxel im RD-Arm 12,4 Monate, im PD-Arm 13,0 Monate. Primärer Endpunkt war PFS, sekundäre</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 15	<p>Endpunkte unter anderem OS, objektive Ansprechrate, Lebensqualität, Sicherheit.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Einbeziehung der Daten aus der JVCG-Studie problematisch: Zunächst wurden ausschließlich japanische Patienten eingeschlossen (Kommentar s. unten). Wegen einer erhöhten Rate febriler Neutropenien bei ostasiatischen Patienten wurde nach einem Amendment die Docetaxel-Dosis in der REVEL-Studie bei diesen Patienten von 75 auf 60 mg/m² reduziert. In der JVCG-Studie wurde bei allen Patienten die niedrigere Docetaxel-Dosis verwendet. Die niedrigere Dosierung bei dieser Subpopulation entspricht zwar der Fachinformation zu Ramucirumab (6), nicht jedoch der Fachinformation zu Docetaxel (8). Eine geringere Wirksamkeit von Docetaxel in dieser Dosierung ist nicht auszuschließen, wodurch möglicherweise die Ergebnisse (eher zugunsten des RD-Armes) verzerrt werden.</p>	
	<p><u>Population</u></p> <p>In die beiden Studien REVEL und JVCG wurden Patienten mit NSCLC im Stadium IV eingeschlossen, die einen Tumorprogress nach vorangegangener platinbasierter Chemotherapie erlitten haben. Zum Einschluss in die Studie mussten sie einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Wie bereits mehrfach von der AkdÄ kritisiert, entspricht es nicht der klinischen Realität, nur Patienten in gutem Allgemeinzustand in onkologische Studien einzubeziehen. NSCLC-Pa-</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 92</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 15</p>	<p>tienten im Stadium IV (Fernmetastasen) und mit platinhaltiger Vorbehandlung weisen nach klinischer Erfahrung in der Regel einen schlechteren Allgemeinzustand auf. Die Patienten in den Studien REVEL und JVCG waren zudem im Mittel 61 bzw. 64 Jahre alt. Nach Angaben des pU ist das mittlere Erkrankungsalter dieses Patientenkollektivs jedoch im epidemiologischen Schnitt deutlich höher (Männer 70 Jahre, Frauen 68 Jahre).</p> <p>Die Studie JVCG wurde darüber hinaus ausschließlich mit japanischen Patienten durchgeführt. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass sich die Ergebnisse auf eine europäische/deutsche Population übertragen lassen. Die erhöhte Rate febriler Neutropenien unter der Standarddosierung von Docetaxel, die zu einer Dosisreduktion bei ostasiatischen Patienten geführt hat, ist ein Hinweis auf ein unterschiedliches Ansprechen der ostasiatischen Population.</p> <p>Insgesamt sieht die AkdÄ verschiedene Probleme hinsichtlich der Übertragbarkeit der Daten aus den Studien REVEL und JVCG auf die Zielpopulation und würde, anders als das IQWiG, die JVCG-Studie nicht in die Bewertung einbeziehen.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 24–25, S. 56 f.</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG schließt folgende Endpunkte in seine Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Gesamtüberleben • Morbidität: Symptomatik, gemessen mit dem Average Symptom Burden Index (ASBI) des Fragbogens Lung Cancer Symptom 	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Scale (LCSS); Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)</p> <ul style="list-style-type: none"> • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE); Schwere UE (CTCAE ≥ 3); ggf. weitere spezifische UE <p>Die AkdÄ stimmt dieser Auswahl zu, möchte aber darauf hinweisen, dass die Angabe des Hazard Ratios für die Bewertung des Schadenspotenzials nicht ausreichend ist. Vielmehr wäre die Darstellung von kumulativen Inzidenzen wünschenswert (7).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 28 f., Tab. 15, 16, 17</p>	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Gesamtüberleben</p> <p><u>REVEL</u></p> <p>Mediane Überlebenszeit (Monate (95 % Konfidenzintervall, CI)): RD: 10,51 (9,53–11,24) PD: 9,13 (8,44–10,02) Hazard Ratio (HR) 0,86 (95 % CI 0,75–0,98), p = 0,023.</p> <p><u>JVCG</u></p> <p>Mediane Überlebenszeit (Monate (95 % CI)):</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>RD: 16,95 (13,34 – nicht erreicht) PD: 14,65 (11,93–24,18) HR 0,77 (95 % CI 0,52–1,15) p = 0,275.</p> <p>Morbidität LCSS, ASBI: Kein signifikanter Unterschied in REVEL; keine Angabe in JVCG. VAS des EQ-5D: Keine verwertbaren Daten in REVEL; JVCG: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von RD, allerdings nicht sicher oberhalb der Irrelevanzschwelle.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität Keine verwertbaren Daten.</p> <p>Nebenwirkungen In der REVEL-Studie liegen signifikante Unterschiede zuungunsten von RD vor für die Endpunkte schwere UE (CTCAE ≥ 3), Abbruch wegen UE, Stomatitis (CTCAE ≥ 3), Blutungen/Hämorrhagien, febrile Neutropenien (CTCAE ≥ 3), die sich überwiegend auch in der JVCG-Studie sowie in der Metaanalyse des IQWiG finden.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 34 f., Tab. 18, 19	<p><u>Subgruppen</u></p> <p>Das IQWiG bezieht folgende Subgruppenmerkmale in seine Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre) • Geschlecht • geographische Region • Raucherverhalten • Histologie (Nicht-Plattenepithel-Ca / Plattenepithel-Ca) • Vorliegen von Hirnmetastasen <p>Der Darstellung des IQWiG zufolge liegen Belege für folgende Interaktionen vor:</p> <p>Subgruppenmerkmal Alter</p> <p>Positiver Effekt zugunsten RD für jüngere Patienten beim Endpunkt Gesamtüberleben, kein Effekt bei älteren Patienten:</p> <p>Mediane Überlebenszeit (Monate (95 % CI)):</p> <p>< 65 Jahre: RD: 11,33 (10,28–12,55); PD: 8,90 (7,36–10,18); HR 0,74 (0,62–0,87), p < 0,001</p> <p>≥ 65 Jahre: RD: 9,20 (7,62–10,32); PD: 9,26 (8,54–10,97); HR 1,10 (0,89–1,36), p = 0,393.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 214</p> <p>IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 40</p>	<p>Geringerer Schaden für RD bei jüngeren Patienten beim Endpunkt SUE (HR 0,70 [95% CI 0,56 – 0,87], p=0,0013), höherer Schaden bei älteren Patienten (HR 1,54 [95 % CI 1,17 – 2,03], p=0,0018).</p> <p>Subgruppenmerkmal Histologie</p> <p>Höherer Schaden beim Endpunkt Blutungen/Hämorrhagien für RD bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, kein Effekt bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom.</p> <p>Der pU argumentiert, dass es beim Endpunkt Gesamtüberleben keine biologische oder medizinische Rationale gibt für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die AkdÄ sieht wie das IQWiG einen Zusatznutzen für RD gegenüber PD beim Endpunkt Gesamtüberleben nur für jüngere Patienten.</p> <p>Die AkdÄ hält hingegen die Ergebnisse für das Merkmal Alter beim Endpunkt SUE für wenig plausibel: Es liegt – statistisch – ein signifikanter Effekt zugunsten von RD gegenüber PD bei jüngeren Patienten vor. Es ist jedoch biologisch und/oder pharmakologisch schwer vorstellbar, dass die Zugabe von Ramucirumab zu Docetaxel quasi einen protektiven Effekt bei jüngeren Patienten hat. Auch das IQWiG sieht diese Ergebnisse „mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet“. Die Bedeutung dieses Befundes für die aktuelle Nutzenbewertung bleibt unklar.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 41 f., Tab. 20, 21	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Anders als das IQWiG hält die AkdÄ die Einbeziehung der Daten der JVCG-Studie in die Bewertung (insbesondere von Wirksamkeitsaspekten) nicht für sinnvoll und kann daher für keinen Endpunkt einen „Beleg“ für einen Zusatznutzen feststellen.</p> <p>Wie das IQWiG hält die AkdÄ angesichts der unterschiedlichen Effekte beim wichtigsten Endpunkt Gesamtüberleben eine Unterteilung der Gesamtpopulation in ältere (≥ 65 Jahre) und jüngere (< 65 Jahre) Patienten für die Bestimmung des Zusatznutzens für sinnvoll.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ liegt nur für jüngere Patienten ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Nach Einschätzung der AkdÄ stellt eine mediane Lebensverlängerung von 2,1 Monaten allerdings nur einen geringen Zusatznutzen dar. Dieser wird zudem geschmälert durch das erhöhte Schadenspotenzial von RD gegenüber PD sowie die fehlenden Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Insgesamt sieht die AkdÄ für diese Teilpopulation der unter 65-Jährigen Patienten daher einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Für ältere Patienten ergibt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen aus den Endpunkten zur Wirksamkeit. Aus den Schadensendpunkten könnte sich ein höheres Schadenspotenzial von RD im Vergleich zu PD ergeben. Allerdings sind die Daten zu Ne-</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>benwirkungen nur eingeschränkt verwertbar (keine Angabe von kumulativen Inzidenzen). Insgesamt ist nach Meinung der AkdÄ für diese Teilpopulation ein Zusatznutzen von RD gegenüber PD nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ weist nochmals darauf hin, dass aus den vorliegenden Daten nur eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel (formal korrekte Umsetzung der ZVT) möglich ist. Docetaxel kann jedoch heute nicht mehr als therapeutischer Standard für alle NSCLC-Patienten mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie gelten. Die AkdÄ empfiehlt daher die Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre und die Anforderung von Studiendaten unter Berücksichtigung einer nach dem aktuellen Wissensstand adäquaten, differenzierten ZVT.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Wie das IQWiG hält die AkdÄ eine Unterteilung der Zielpopulation in zwei Subpopulationen (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) für sinnvoll. Nur für die Population der jüngeren Patienten findet sich aus Sicht der AkdÄ bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Demgegenüber ist für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) ein Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre, um dann Daten unter Berücksichtigung einer nach dem aktuellen Wissensstand adäquaten, differenzierten ZVT einzubeziehen.	

Literaturverzeichnis

1. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: iii27-iii39.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten (Krebs in Deutschland): Lunge: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c33_c34_lunge.pdf?__blob=publicationFile. Zuletzt geprüft: 8. Juni 2016.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Februar 2016.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Non-Small Cell Lung Cancer: <http://www.nccn.org/index.asp>. Fort Washington, Version 2.2016, Stand: 23. November 2015.

5. Eberhardt WE, De RD, Weder W et al.: 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2015; 26: 1573-1588.
6. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Januar 2016.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Ramucirumab, Nr. 401, A16-10, Version 1.0, Stand: 30. Mai 2016. Berlin, 22. Juni 2016.
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Taxotere 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Taxotere 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Taxotere 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2015.
9. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al.: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014; 384: 665-673.
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703091?term=ramucirumab+docetaxel+nsccl+iv&rank=1>. Zuletzt geprüft: 10. Juni 2016.