



Beratung für Hersteller von Arzneimitteln,
Diagnostika und Medizinprodukten

Relative Effectiveness Assessment versus frühe Nutzenbewertung am Beispiel von Ramucirumab

Chancen und Herausforderungen einer europäischen Nutzenbewertung
aus Sicht eines Praktikers

Verena Baecke
62. GMDS-Jahrestagung
18.09.2017



Agenda

Frühe Nutzenbewertung (fNB)

- Verfahrensüberblick
- Ergebnisse

Rapid Relative Effectiveness Assessment (REA)

- Timelines
- Methodik
- Ergebnisse

Zusammenfassung



Zwei Nutzenbewertungen zu Ramucirumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Magenkarzinoms

Positive Opinion	Zulassung	Start Nutzen- Bewertung	Abschluss Nutzen- Bewertung	Zusatznutzen (Slice 1/ Slice2)
25.09.2014	19.12.2014	1. 01.02.2015	1. 16.07.2015	✓/✓
		2. 01.05.2016	2. 20.10.2016	✓/✗

Zwei Nutzenbewertungen von Ramucirumab

- Erstbewertung als Orphan-Drug mit **Beleg für geringen Zusatznutzen** für beide Slices
- Aufgrund der Zulassung in weiteren Anwendungsgebieten Aufhebung des Orphan-Drug-Status
- **Nachfolgend 2. Nutzenbewertung bei gleicher Studienlage**



2. Nutzenbewertung mit patientenindividueller Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie

Evidenzlage von Ramucirumab (D-224)

Anwendungsgebiet

- Ramucirumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem **fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs** mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger **Chemotherapie**.
- **in Kombination mit Paclitaxel**
- **als Monotherapie**, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit **Paclitaxel nicht geeignet** sind.

Slice 1

Slice 2

Geplante zVT

- **Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Zulassung**
- Best-Supportive-Care

Studiensituation

Pivotaler Zulassungsstudie **RAINBOW**

- Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie
- Interventionsgruppe: Ramucirumab + Paclitaxel
Kontrollgruppe: **Placebo + Paclitaxel**
- Primärer Endpunkt: OS

Pivotaler Zulassungsstudie **REGARD**

- Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie
- Interventionsgruppe: Ramucirumab + BSC
Kontrollgruppe: Placebo + BSC
- Primärer Endpunkt: OS

Endpunkte zur Begründung des Zusatznutzens

- Mortalität
- Morbidität: Symptomatik, Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse: Schwerwiegende UE, Schwere UE (Grad 3-4)

Beschluss des G-BA:

- Zusatznutzen nicht belegt, Studie REGARD bildet nicht die relevante Patientenpopulation ab

Slice 2

Formale Ablehnung der RAINBOW-Studie

Nutzenbewertung durch das IQWiG

- Das IQWiG **empfiehlt die Ablehnung der Studie RAINBOW** anhand von zwei Argumenten
 1. Studienkomparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
 - Bei einer patientenindividuellen Therapie muss anhand objektiver Kriterien eine **Therapie aus mehreren Optionen gewählt** werden – Alle Patienten des Kontroll-Arms erhielten Placebo + Paclitaxel
 2. Die Vergleichstherapie muss in Deutschland zugelassen sein:
 - Paclitaxel ist in der Monotherapie des Magenkarzinoms **nicht in Deutschland zugelassen.**

Das Dilemma des G-BA:

- Können zwei Nutzenbewertungen desselben Medikaments bei identischer Evidenzlage zu unterschiedlichem Zusatznutzen führen?



Von der Verfahrensordnung abweichende Vorgehensweise des G-BA zur Rechtfertigung des Zusatznutzens aus der Orphan-Bewertung

Nutzenbewertung durch den G-BA

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- G-BA ändert geplante zVT „**patientenindividuelle** Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Zulassung“ auf „Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Zulassung“
- Auf diese Weise war es formal möglich, dass alle Patienten im Kontrollarm dieselbe Therapie erhielten

Studienkomparator

- Keine europäische Zulassung für Paclitaxel als Monotherapie im Magenkarzinom
- **G-BA akzeptierte Vergleichstherapie ohne europäische Zulassung**

Zusatznutzen

- G-BA akzeptiert Studie RAINBOW zur Bewertung des Zusatznutzens in Anbetracht der „besonderen Therapie- und Versorgungssituation“

Der G-BA weist darauf hin, dass er **auch künftig an** den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) **festgelegten Grundsätzen festhält**, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, **dass die Vergleichstherapie** in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie **zulassungskonform eingesetzt wird**.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Kein Präzedenzfall:

- Vergleichstherapie muss zulassungskonform angewendet werden
- Akzeptanz von Paclitaxel in Monotherapie in Nutzenbewertung bedeutet keine Erweiterung der Zulassung

Überlebensvorteil von 2,2 Monaten ausreichend für Zusatznutzen

Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel (D-224)

Endpunkte

Bewertung des G-BA

Slice 1

Mortalität

- **Statistisch signifikanter Unterschied** zwischen den Behandlungsgruppen **von 2,2 Monaten** (9,6 Monate unter Ramucirumab + Paclitaxel vs. 7,4 Monate Paclitaxel + Placebo)

„Angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und einer insgesamt schlechten Prognose wird die unter Ramucirumab + Paclitaxel erzielte Verlängerung der Überlebenszeit als **klinisch relevante und mehr als nur geringfügige Verbesserung** gewertet.“

Morbidität

- Symptomatik
- Gesundheitszustand
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

} Insgesamt weder Vorteil noch Nachteil

- **Teilweise statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ramucirumab + Paclitaxel** bei zugleich keinen statistisch signifikanten negativen Ergebnissen

Unerwünschte Ereignisse

- In Anbetracht aller Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen **Nachteil für Ramucirumab + Paclitaxel**

GBA-Beschluss: Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Vorteil Überlebenszeit

Positives Ergebnis in
gesundheitsbezogener LQ

>

Nachteil in UE

Symptomatik und Gesundheits-
zustand „vergleichbar“

Agenda

Frühe Nutzenbewertung (fNB)

- Verfahrensüberblick
- Ergebnisse

Rapid Relative Effectiveness Assessment (REA)

- Timelines
- Methodik
- Ergebnisse

Zusammenfassung



Beteiligte Health Technology Assessment Bodies beim REA zu Ramucirumab

PILOT TEAM

Author(s)	Norwegian Knowledge Centre for Health Services, Norway
Co-Author(s)	Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare, Croatia
Dedicated Reviewer(s)	1. Slovak Ministry of Health, Slovakia 2. FIMEA, Finland 3. GYMSZI, Hungary 4. A.Gemelli Teaching Hospital, Italy 5. HAS, France

CONSULTATION OF THE DRAFT RAPID ASSESSMENT

The following WP5 Strand A members have provided comments during WP5 consultation [v 1.4]	HAS, France FIMEA, Finland Ministry of Health, Slovakia Scottish Medicine Consortium, Scotland Ministry of Energy and Health, Malta Ministry of Health, Czech Republic AETSA, Spain ZIN, The Netherlands AIFA, Italy
Manufacturer/ Marketing Authorisation Holder	Eli Lilly and Company Ltd., United Kingdom



Die Berücksichtigung des REA wäre erst bei der 2. Bewertung von Ramucirumab möglich gewesen

Sich ergänzende Timelines von G-BA und EUnetHTA

Positive Opinion	Zulassung	Start Nutzen-Bewertung	Abschluss Nutzen-Bewertung	Zusatznutzen (Slice 1/ Slice2)
25.09.2014	19.12.2014	1. 01.02.2015	1. 16.07.2015	✓/✓
		2. 01.05.2016	2. 20.10.2016	✓/✗

Zwei Nutzenbewertungen von Ramucirumab

- Erstbewertung als Orphan-Drug mit **Beleg für geringen Zusatznutzen** für beide Slices
- Aufgrund der Zulassung in weiteren Anwendungsgebieten Aufhebung des Orphan-Drug-Status
- **Nachfolgend 2. Nutzenbewertung bei gleicher Studienlage**

DOCUMENT HISTORY

Version	Date	Description
V1.0	08.12.2014	First draft.
V1.1	23.01.2015	Input from dedicated reviewers has been processed.
V1.2	09.02.2015	Input from medical editor has been processed.
V1.3	06.03.2015	Input from WP5/Marketing Authorisation Holder review has been processed.
V1.4	20.03.2015	Final technical editing and layout



Keine Standardtherapie im fortgeschrittenen Magenkarzinom verfügbar

Fokus und Relevanz der Bewertung im Rahmen eines REA

Health problem

In the EU there is currently no standard second-line treatment for patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma following progression despite prior chemotherapy.

Scope

In short, we examined the clinical effectiveness and safety of ramucirumab in combination with paclitaxel compared to other treatments for adults with advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy and with good performance status (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] score of 0 or 1).

Patientenpopulation:

- **Nur als Kombinationstherapie mit Paclitaxel** bei Patienten mit ECOG0/1
- **Keine Bewertung der Monotherapie** (Patienten für eine Kombinationstherapie mit **Paclitaxel nicht geeignet**)



Evidenzdarstellung des Herstellers im *evidence submission template* ähnelt der Darstellung im Nutzendossier

Grundlage der Bewertung im REA

Methods

We mainly used 3 sources of information, submitted by the marketing authorisation holder (MAH): the **submission dossier**, the draft and published European public assessment report (**EPAR**) for ramucirumab and a **meta-analysis report**. The MAH performed a systematic literature search as a part



Contents

- Abbreviations
- 1 Description and technical characteristics of the technology
- 1.1 Characteristics of the technology
- 1.2 Regulatory status of the technology
- 2 Health problem and current clinical practice
- 2.1 Overview of the disease or health condition
- 2.2 Target population
- 2.3 Clinical management of the disease or health condition
- 2.4 Comparators in the assessment
- 3 Current use of the technology
- 3.1 Current use of the technology
- 3.2 Reimbursement and assessment status of the technology
- 4 Investments and tools required
- 4.1 Requirements to use the technology
- 4.2 Investments, disinvestments and changes in service organisation
- 5 Clinical effectiveness and safety
- 5.1 Identification and selection of relevant studies
- 5.2 Relevant studies
- 5.3 Main characteristics of studies
- 5.4 Individual study results (clinical outcomes)
- 5.5 Individual study results (safety outcomes)
- 5.6 Conclusions
- 5.7 Strengths and limitations
- References
- Example presentation of a search strategy

Evidence submission templates to support production of core HTA information and rapid assessments:
Pharmaceuticals evidence submission template short version

Version 1.1 December 2016



Verwendung der vorliegenden direkten Evidenz unter Ergänzung indirekter Evidenz

Vergleichstherapien im REA

Available evidence

For the patients and intervention of interest in this assessment, there is **direct evidence** from one randomised study only. The RAINBOW study (N = 665) compared ramucirumab plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel in relevant patient population. Other studies were used to make an **evidence network** and **indirect comparisons** for ramucirumab.

The following comparisons were identified:

- Ramucirumab plus paclitaxel vs placebo plus paclitaxel
- Irinotecan vs paclitaxel
- Docetaxel vs active symptom control
- Irinotecan vs best supportive care
- Irinotecan vs docetaxel (used only to connect the evidence network for selected outcomes)



Wahl der Vergleichstherapie anhand von Leitlinien – Off-Label Use wird jedoch vernachlässigt

Vergleichstherapien im REA konkreter gefasst

- Das IQWiG **empfiehlt die Ablehnung der Studie RAINBOW** anhand von zwei Argumenten
 1. Studienkomparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
 - Bei einer patientenindividuellen Therapie muss anhand objektiver Kriterien eine **Therapie aus mehreren Optionen gewählt** werden – Alle Patienten des Kontroll-Arms erhielten Placebo + Paclitaxel
 2. Die Vergleichstherapie muss in Deutschland zugelassen sein:
 - Paclitaxel ist in der Monotherapie des Magenkarzinoms **nicht in Deutschland zugelassen.**

Comparison	<ul style="list-style-type: none">• Docetaxel monotherapy• Paclitaxel monotherapy• Irinotecan monotherapy• Best supportive care <p>At present there are no other technologies (pharmaceuticals) than ramucirumab with marketing authorisation for the intended patient population. The off-label comparators were chosen based on information in published guidelines [ESMO-ESSO-ESTRO, 2013; EUnetHTA, 2013]</p>
-------------------	---



PFS und ORR werden auf Basis der EMA und EUnetHTA Guidelines in die Bewertung eingeschlossen

Endpunkte im REA

Outcomes	<p>Efficacy</p> <ul style="list-style-type: none">• Overall survival (OS);• Progression-free survival (PFS);• Objective response rate (ORR);• Health-related quality of life (HRQoL);• Adverse events (AEs) of treatment (Any AEs, serious AE [SAE], discontinuation due to AE, AE of special interest, most frequent, death as SAE) <p>Rationale for choosing the outcomes: commonly used outcomes in cancer studies and outcomes important for relative effectiveness assessment; based on recommendations from the EUnetHTA methods guideline on clinical and surrogate endpoints and safety.</p>
-----------------	--

Qualitätskriterien vergleichbar

Bewertung der internen und externen Validität der Evidenz im REA

According to EUnetHTA guidelines, we used the **Cochrane risk of bias** tool to assess **internal validity**. It includes evaluation of how the study was performed regarding randomisation, allocation concealment, blinding of participants, blinding of personnel and outcome assessments, data reporting (incomplete outcome data and selective reporting) and other potential risks of bias [9,10].

We assessed **external validity** using **GRADE** (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, www.gradeworkinggroup.org) only for the following outcomes: OS, PFS, QoL of direct evidence. The GRADE method involves an evaluation of factors influencing our confidence in the reported estimates. It includes an evaluation of **study type, study quality** (risk of bias), consistency of results between trials, directness (how similar the population, intervention, and outcomes are among the trials and the objectives of this report), precision of the estimates and publication bias. GRADE may also take into account whether there are strong associations between the intervention and the outcome such as a very large effect, whether there are dose–response associations or whether all confounding variables would have reduced the effect. Results are as far as possible presented as absolute and relative terms. Finally, the overall quality, or confidence in the estimate, was categorised as high, moderate, low or very low.



Vergleichbare Einschätzung der methodischen Qualität

Bewertung der Qualität der RAINBOW Studie im REA und Beschluss

Summary table of relative effectiveness of ramucirumab plus paclitaxel

Adults with advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy and with good performance status (ECOG score of 0 or 1)

	Health benefit			Harm		
	Overall mortality HR (95% CI)	Progression-free survival HR (95% CI)	Quality of life (end of treatment) RR (95% CI)	Adverse events (any type, all severity grades) RR (95% CI)	Serious adverse events RR (95% CI)	Withdrawal due to adverse events OR (95% CI)
Ramucirumab plus paclitaxel	0.81 (0.68 to 0.96) ^{1,2}	0.64 (0.54 to 0.75)	0.92 (0.74 to 1.14)	1.01 (0.98 to 1.03)	1.11 (0.93 to 1.32)	1.05 (0.65 to 1.68)
Placebo plus paclitaxel						
Quality of body of evidence*	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der Endpunkte wird, mit Ausnahme eines hohen Verzerrungspotenzials bei den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen, als niedrig eingeschätzt.

Abbreviations: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HR=hazard ratio; CI=confidence interval; RR=risk ratio; QoL=quality of life.
 *We present the absolute risk for ramucirumab plus paclitaxel.
 *Quality of the Body of Evidence was rated using GRADE. The interpretation is: High = We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect; Moderate = We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different; Low = Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect; Very Low: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.

1. Single study, thus results not confirmed /shown consistently across different studies
2. Confidence interval include both no difference and clear harm or benefit
3. Based on indirect evidence. Limited evidence network with only one study for each comparison.

Überlebensvorteil von 2,2 Monaten auch im REA klinisch relevant

Bewertung der Ergebnisse im Beschluss und REA

Endpunkte

Bewertung des G-BA

Slice 1

Mortalität

- **Statistisch signifikanter Unterschied** zwischen den Behandlungsgruppen **von 2,2 Monaten** (9,6 Monate unter Ramucirumab + Paclitaxel vs. 7,4 Monate Paclitaxel + Placebo)

„Angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und einer insgesamt schlechten Prognose wird die unter Ramucirumab + Paclitaxel erzielte Verlängerung der Überlebenszeit als **klinisch relevante und mehr als nur geringfügige Verbesserung** gewertet.“

Defining the **size of clinically meaningful outcomes is challenging**. There are no published recommendations for what effect size on overall survival or progression-free survival is acceptable as clinically meaningful for this particular patient population, even though the topic has been discussed for example by the American Society of Oncology (ASCO). The **difference of approximately 2 months in median overall survival** achieved in RAINBOW **seems a good result** in this poor-prognosis population since patients whose disease progresses after first-line treatment can expect median survival under 6



PFS und ORR wird im REA als klinisch relevante Endpunkte gewertet

Bewertung der Ergebnisse im Beschluss und REA

Endpunkte	Bewertung des G-BA	Slice 1
PFS	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Für die Behandlung mit Ramucirumab + Paclitaxel zeigt sich gegenüber Paclitaxel eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS): 4,4 Monate versus 2.9 Monate im Median (Hazard Ratio: 0.635 [0.536; 752]. $p < 0.0001$).</p> <p>symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>	

The treatment difference in median progression-free survival was 1.5 month in favour of the ramucirumab and paclitaxel group compared with the placebo and paclitaxel group (4.4 vs 2.9 months) with a statistically significant lower hazard of disease progression HR 0.64 (95% CI 0.54 to 0.75 [D0006]. A greater proportion of patients reported an objective response to treatment in the ramucirumab and paclitaxel group compared with the placebo and paclitaxel group (odds ratio (OR) = 2.1 (95% CI 1.45 to 3.16)) [D0005].

🌀 Fokus auf den Vorteil im Global Health Status

Bewertung der Ergebnisse im Beschluss und REA

Endpunkte	Bewertung des G-BA	Slice 1
Morbidity	} Insgesamt weder Vorteil noch Nachteil	
<ul style="list-style-type: none">• Symptomatik• Gesundheitszustand• Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none">• Teilweise statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ramucirumab + Paclitaxel bei zugleich keinen statistisch signifikanten negativen Ergebnissen	

months. The submitted disease specific global health status measures (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30) indicate more favourable results for patients treated with ramucirumab plus paclitaxel compared with those treated with placebo plus paclitaxel. **Quality of life was maintained for a longer duration and more patients had stable or improved EORTC QLQ-C30 Global Health status** compared to the placebo plus paclitaxel arm at each visit during the treatment. By the end of treatment, a higher proportion in the placebo plus paclitaxel arm had a stable or improved global health status.



Kein UE-Nachteil aufgrund abweichender Methodik

Bewertung der Ergebnisse im Beschluss und REA

Endpunkte

Bewertung des G-BA

Slice 1

Unerwünschte Ereignisse

- In Anbetracht aller Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen **Nachteil für Ramucirumab + Paclitaxel**

Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE)

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Behandlungsgruppen werden **zudem die zeitadjustierten bzw. Time-to-Event-Analysen** herangezogen. In der Analyse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Endpunkte UE (gesamt), schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch aufgrund eines UE. Dagegen zeigt sich **in der Time-to-Event-Analyse eine statistisch signifikante Zunahme von schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3** unter Ramucirumab + Paclitaxel gegenüber Paclitaxel.

Adverse events (any type, all severity grades)	Serious adverse events	Withdrawal due to adverse events
RR (95% CI)	RR (95% CI)	OR (95% CI)
1.01 (0.99 to 1.03)	1.11 (0.93 to 1.31)	1.05 (0.65 to 1.68)
Absolute risk*: 989 per 1000 (969 to 1000)	Absolute risk* 469 per 1000 (393 to 553)	Absolute effect* 123 per 1000 (80 to 188)
[C0008a][2]	[C0008c][2]	[C0008b][4]

The direct comparison of ramucirumab plus paclitaxel compared with placebo plus paclitaxel indicated that nearly all patients can expect to experience adverse events with both treatment combinations.

We did not find differences between the groups for withdrawals due to adverse events, frequency of serious adverse events or adverse events leading to death.



Zusammenfassung des Vergleichs von REA und fNB

Ähnlich...

...aber nicht gleich

Datengrundlage

- Evidenzdarstellung des Herstellers im *evidence submission template*, EPAR

Evidenzbewertung

- Im REA verwendete GRADE-Methodik liefert annähernd vergleichbare Ergebnisse der methodischen Qualität der Studien

Relevanzbewertung

- OS-Vorteil von 2,2 Monaten klinisch relevant

Timelines

- Verfügbarkeit des REA erst zur 2. NB
- Veröffentlichung des REA im JA3 grundsätzlich parallel zum EPAR angestrebt

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- In Leitlinien empfohlene Therapien; im REA wird der Off-label use vernachlässigt

Patientenpopulation

- Im REA Fokus auf Patienten, für die noch tumorspezifische Therapien zur Verfügung stehen

Endpunkte

- PFS und ORR werden auf Basis der EMA und EUnetHTA Guidelines im REA eingeschlossen

Methodik

- UE werden im REA mittels RR bewertet und zeigen keinen Unterschied; HR-Betrachtung in fNB zeigt hingegen Schaden