

DGVS  
Olivaer Platz 7  
10707 Berlin  
Tel. 030.3198315000  
Fax 030.3198315009  
info@dgvs.de

Hauptstadtbüro der DGHO  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin  
Tel. 030.27 87 60 89 0  
Fax 030 27 87 60 89 18  
[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

23. Dezember 2019

## **Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

### **Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom)**

**veröffentlicht am 2. Dezember 2019**

**Vorgangsnummer 2019-09-01-D-474**

**IQWiG Bericht Nr. 839**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab (Cyramza®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit / Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Patient-Reported Outcome / Lebensqualität
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Ramucirumab (Cyramza®) ist das dritte Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des hepatozellulären Karzinoms und das zweite Verfahren ab der Zweitlinientherapie. Es ist das vierte Anwendungsgebiet für Ramucirumab nach dem kolorektalen Karzinom, dem Magenkarzinom und dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Beim hepatozellulären Karzinom ist Ramucirumab zugelassen in der „Monotherapie von Patienten mit fortgeschrittener oder inoperabler Erkrankung ohne kurative Therapieintention, für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von  $\geq 400$  ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden“. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	Best Supportive Care oder Cabozantinib	erheblich	Beleg	beträchtlich	Beleg

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist REACH-2, eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Ramucirumab versus Placebo. Weitere Daten liegen aus einer Subgruppenanalyse der vorangehenden Studie REACH vor.
- Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht mit Best Supportive Care oder Cabozantinib dem Stand des Wissens und der Versorgung.
- In REACH-2 führt Ramucirumab gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,71; Median 1,2 Monate) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.
- Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch für Angiogenese-Inhibitoren. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen liegt bei 10,7% vs. 3,2% im Kontrollarm.
- Daten zur Lebensqualität wurden nicht vorgelegt.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Ramucirumab gegenüber Placebo in der Studie REACH-2 den Grad 1 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Ramucirumab steht ein weiteres, wirksames und zugelassenes Arzneimittel zur Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Vorbehandlung mit Sorafenib zur Verfügung. Der Einfluss auf die mediane Verlängerung der Überlebenszeit in der gesamten Studienpopulation ist moderat. Umfassende Daten zum Einfluss auf die Lebensqualität wurden bisher nicht vorgelegt.

## 2. Einleitung

Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2016 wurden 9.500 neue Patienten mit primärem Leberkrebs erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs liegt für Frauen bei 74, für Männer bei 71 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]

Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankung ist neben dem Tumorstaging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Die S3 Leitlinie formuliert: „Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patienten sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden“ [3].

$\alpha$ -Fetoprotein (AFP) ist ein Tumormarker bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und als Verlaufsparmeter geeignet. Ein hoher Wert ist mit vermehrter Angiogenese und ungünstiger Prognose assoziiert. Die Höhe des AFP-Wertes war bisher nicht prädiktiv für die Therapie.

### 3. Stand des Wissens

Die systemische Therapie des fortgeschrittenen HCC hat sich 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie waren wenig wirksam. Sorafenib führte im Vergleich zu Placebo zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [4]. 2018 wurde für Lenvatinib eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib bezüglich der Überlebenszeit bei höherer Remissionsrate, längerem progressionsfreiem Überleben und unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum gezeigt [5].

In der Zweitlinientherapie nach Sorafenib wurden in den letzten 10 Jahren zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln durchgeführt. Diese Phase-III-Studien waren fast durchgehend nicht erfolgreich [6]. Das hat sich in den letzten Jahren erfreulicherweise geändert. Die Ergebnisse aktueller Studien mit systemischer Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC in der Zweit- oder Drittlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Ergebnisse randomisierter Studien in der systemischen Zweit- oder Drittlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC**

Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
Bruix, 2017 [7] RESORCE	Child-Pugh A	Placebo	Regorafenib	573	4 vs 11	1,5 vs 3,1 <sup>6</sup> 0,46 <sup>7</sup> p < 0,0001	7,8 vs 10,6 0,63 p < 0,0001
Zhu, 2015 [8] REACH	Child-Pugh A	Placebo	Ramucirumab	565	<1 vs 7	2,8 vs 5,5 0,58 p < 0,001	7,6 vs 9,2 0,87 p = 0,14
Zhu, 2017 [9], Dossier REACH	Child-Pugh A AFP $\geq$ 400	Placebo	Ramucirumab	565	<1 vs 7	1,5 vs 2,7 0,699 p < 0,001	4,2 vs 7,8 0,674 p = 0,0059
Zhu, 2019	Child-Pugh A	Placebo	Ramucirumab	292	1 vs 5	1,6 vs 2,8	7,3 vs 8,5

[10], Dossier REACH-2	AFP $\geq$ 400					0,452 p < 0,0001	0,710 p = 0,0199
Abou-Alfa GK, 2018 [11] CELESTIAL	Child-Pugh A	Placebo	Cabozantinib	707	1 vs 4	1,9 vs 5,2 0,44 p < 0,001	8,0 vs 10,2 0,76 p = 0,0049
Finn, 2019 [12] KEYNOTE- 240	Child-Pugh A	Placebo	Pembrolizumab	413	4,4 vs 18,3	2,8 vs 3,0 0,718 p = 0,0022	10,6 vs 13,9 <sup>9</sup> 0,78 p = 0,02381

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in % nach mRECIST-Kriterien; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>8</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>9</sup> Studienziel nicht erreicht;

Ramucirumab gehört zur Gruppe der antiangiogenetisch wirksamen Substanzen. Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Seine Wirksamkeit wurde bei verschiedenen Tumorentitäten mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Zugelassen ist er seit Januar 2015 für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, seit Januar 2016 für die Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms und des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Aufgrund der Daten der REACH-2-Studie wurde Ramucirumab im Mai 2019 von der FDA und im Juli 2019 von der EMA in der neuen Indikation zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat Best Supportive Care oder Cabozantinib als ZVT festgelegt. Das entspricht der deutschen Versorgungssituation und dem Ergebnis der frühen Nutzenbewertung zu Cabozantinib, aber nicht vollständig dem Stand des Wissens. Mit Regorafenib steht ein weiteres Arzneimittel zur Verfügung, das die Überlebenszeit von Patienten mit HCC in der Zweitlinientherapie nach Sorafenib signifikant verlängert. Allerdings war die Studienpopulation in der Zulassungsstudie selektioniert, insbesondere in Hinblick auf eine gute Verträglichkeit und ausreichende Dosierung von Sorafenib als Vormedikation [7]. Regorafenib wurde im Jahr 2016, d. h. vor der EMA-Zulassung für das HCC, durch den pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen.

##### 4. 2. Studien

Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung sind REACH und REACH-2, zwei internationale, multizentrische, randomisierte Studie bei Patienten mit inoperablem HCC im Stadium Child-Pugh 1 und AFP >400. In beiden Studien wurde Ramucirumab mit Placebo verglichen. REACH war eine negative Studie, das Ziel einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit wurde nicht erreicht [8]. Die nachträgliche Analyse von Subgruppen zeigte allerdings einen signifikanten Vorteil für Ramucirumab bei Patienten mit einem AFP-Wert  $\geq$ 400 ng/ml. Dieses Ergebnis wurde als hypothesengenerierend gewertet und war Grundlage von REACH-2. In REACH-2 wurden nur Patienten mit einem AFP-Wert  $\geq$ 400 ng/ml aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms.

Datenschnitt für REACH war der 18. März 2014, für REACH-2 der 15. März 2018. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10].

### 4. 3. Endpunkte

#### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit nicht operablem, fortgeschrittenem HCC. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von REACH und REACH-2. In REACH-2 wurde die Gesamtüberlebenszeit unter Ramucirumab gegenüber Placebo statistisch signifikant verlängert (HR 0,71; Median 1,2 Monate). Dies bestätigt die Daten der Subgruppe der Patienten mit einem AFP-Wert  $\geq 400$  ng/ml aus REACH (HR 0,674; Median 3,6 Monate).

Die Analyse der Postprogressionstherapie zeigt in beiden Studien Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. In REACH erhielten deutlich mehr Patienten im Ramucirumab- als im Placebo-Arm eine weitere systemische Therapie (36,1% vs 24,4%). In REACH-2 wurde insgesamt nur bei 27,4% der Patienten eine weitere systemische Therapie dokumentiert, mit etwa gleicher Verteilung zwischen den beiden Studienarmen (26,9% vs 28,4%). Ein Unterschied zeigt sich bei Einsatz der zielgerichteten, niedermolekularen Wirkstoffe (Cabozantinib, Lenvatinib, Regorafenib, Sorafenib, u. a.) mit 13,7% vs 6,3% in REACH2 und mit 11,4% vs 5,3% in der gepoolten Gruppe mit AFP-Wert  $\geq 400$  ng/ml zugunsten des Ramucirumab-Arms.

#### 4. 3. 2. Morbidität

##### 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Ramucirumab etwa verdoppelt (HR 0,452; Median 1,2 Monate). Die Remissionsrate liegt unter Ramucirumab höher als im Kontrollarm, insgesamt aber niedrig.

##### 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Symptomatik wurden mittels des Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index (FSHI-8) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer berechnet im Dossier aus der gepoolten Analyse eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um 1,4 Monate zugunsten des Ramucirumab-Arms (3,3% vs 1,9%). In REACH-2 war der Unterschied nicht signifikant (3,7% vs 2,8%) [10]. Daten zur Lebensqualität wurden aus REACH und REACH-2 bisher nicht berichtet.

##### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate in REACH-2 lag unter Ramucirumab bei 97,0% vs 86,3% im Kontrollarm. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Ramucirumab mit 58,9% häufiger als unter Placebo mit 44,2% auf. Häufigste schwere Nebenwirkungen im Ramucirumab-Arm waren Hypertonie (12,7%) und Blutungsereignisse (5,1%). Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 10,7% vs 3,2% im Kontrollarm.

### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Auf der Basis der hauseigenen Methodik wird der Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens für Ramucirumab berechnet. Dieser Vorschlag ist angesichts der geringen Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit und des Fehlens von Daten zur Lebensqualität schwer einzuordnen.

## 5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Ramucirumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [13, 14].

ESMO-MCBS v1.1 Ramucirumab (REACH-2) 1

Die Bewertung der gepoolten Auswertung von REACH und REACH2 würde einen ESMO-MCBS v.1.1 Score von 2 ergeben.

## 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom ist eines der Malignome mit dem höchsten, ungedeckten, medizinischen Bedarf. Erfreulicherweise haben sich in den letzten Jahren einige neue Ansätze der systemischen Therapie ergeben. Wirksam in der Zweitlinientherapie nach Sorafenib sind die gezielten, niedermolekularen Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib, Ramucirumab und Regorafenib. In der Immuntherapie ist der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab wirksam, allerdings hat die Zulassungsstudie in der Zweitlinientherapie das vorgegebene Ziel nicht erreicht [12]. In der Erstlinientherapie führt der Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit Bevacizumab zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,59) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,58) [15].

Die frühe Nutzenbewertung von Ramucirumab ist komplex. Uns erscheinen die folgenden Punkte relevant:

### Methodik

Im Dossier werden Ergebnisse von zwei Studien zusammengefasst. Die erste Studie REACH hatte ihr Studienziel nicht erreicht. Allerdings zeigte eine Subgruppenanalyse einen Unterschied bei Patienten mit einem AFP-Wert  $\geq 400$  ng/ml. Dies war die Basis der Studie REACH-2, in die nur Patienten mit einem AFP-Wert  $\geq 400$  ng/ml aufgenommen werden. In der Nutzenbewertung werden die Daten der negativen Studie REACH und der nachfolgenden Studie REACH-2 gepoolt. Unsere Stellungnahme berücksichtigt in erster Linie die Daten aus der Zulassungsstudie REACH-2, wobei die zusätzlichen Daten aus der REACH-Studie zur Bestätigung der Plausibilität herangezogen werden.

### Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit wird durch Ramucirumab in REACH-2 signifikant verlängert, allerdings im Median nur um 1,2 Monate. Das ist ein moderater Unterschied. In der ESMO MCBS wird dieser Unterschied nicht als klinisch relevant bewertet. In vergleichbaren Studien ist die Verlängerung der medianen Überlebenszeit etwas deutlicher:

- Cabozantinib [11] 2,2 Monate
- Pembrolizumab [12] 3,3 Monate
- **Ramucirumab [10] 1,2 Monate**
- Regorafenib [7] 2,8 Monate

In der Subgruppenanalyse von REACH für Patienten mit AFP-Wert  $\geq 400$  ng/ml lag die Verlängerung der medianen Überlebenszeit bei 3,6 Monaten, allerdings war die Überlebenszeit im Kontrollarm mit 4,2 Monaten ungewöhnlich niedrig. In der REACH2 Studie lag die Überlebenszeit im Kontrollarm bei 7,3 Monaten. Dieser Unterschied könnte an der erhöhten Rate an Folgetherapien (Chirurgie, Radiotherapie, Systemtherapie) der Patienten in der Kontrollgruppe in REACH-2 mit 44% vs 24% in REACH liegen.

### Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch. Die häufigste, schwere Nebenwirkung ist eine arterielle Hypertonie. Die Nebenwirkungsrate entspricht etwa den Daten aus der Studie zur Monotherapie von Ramucirumab beim fortgeschrittenen Magenkarzinom.

### Lebensqualität

Die Verbesserung oder zumindest der Erhalt der Lebensqualität ist eines der wichtigsten Kriterien bei Therapieentscheidungen von Patienten mit kurzer, verbleibender Lebenserwartung. Hierzu liegen leider keine Daten vor.

### Klinische Bewertung des Nutzens

In der validierten Bewertung des klinischen Nutzens durch die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale erreicht Ramucirumab den Wert von 1 auf einer Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch). Für den deutlichen Unterschied gegenüber dem Vorschlag des IQWiG sind im Wesentlichen methodische Gründe ausschlaggebend: Im Unterschied zu den IQWiG Kriterien wird bei der ESMO MCBS auch die absolute Verlängerung der Überlebenszeit berücksichtigt.

Die Daten zu Ramucirumab bestätigen die Relevanz des Konzeptes antiangiogenetisch wirksamer Arzneimittel beim HCC. Die Biomarker-getriggerte Selektion von Patienten führt in REACH-2 zu einem positiven Studienergebnis. Mit Ramucirumab steht ein weiteres, wirksames und zugelassenes Arzneimittel zur Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Vorbehandlung mit Sorafenib zur Verfügung.

## **7. Literatur**

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
3. AWMF S3 Leitlinie H Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Mai 2013. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-053OLI](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI)
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857)
5. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: A Randomised Phase 3 trial of lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391:1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
6. Kudo M: Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Latest advances. Cancers 10:412, 2018. DOI: [10.3390/cancers10110412](https://doi.org/10.3390/cancers10110412)
7. Bruix J, Qin S, Merle P et al.: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 389: 56-66, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)
8. Zhu AX, Park JO, Ryou BY et al.: Lancet Oncol 16:859-870, 2015. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy

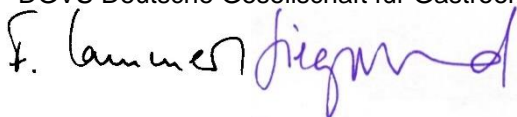


- with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9)
9. Zhu AX, Baron AD, Malfertheiner P et al.: Ramucirumab as Second-Line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Analysis of REACH Trial Results by Child-Pugh Score. JAMA Oncol 3:235-243, 2017. DOI: [10.1001/jamaoncol.2016.4115](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4115)
  10. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al.: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 282-296, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9)
  11. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al.: Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 379:54-63, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1717002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002)
  12. Finn RS, Ryoo BY, Merle P et al.: Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol Dec 2. DOI: [10.1200/JCO.19.01307](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307)
  13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
  14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
  15. <https://www.esmo.org/Oncology-News/Atezolizumab-in-Combination-with-Bevacizumab-Provides-Superior-Outcome-Compared-with-Sorafenib-in-Unresectable-HCC>

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Michael Bitzer (Medizinische Universitätsklinik; Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Geriatrie, Universitätsklinikum Tübingen), Prof. Dr. Gunnar Folprecht (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. F. Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig), Prof. Dr. Nisar Malek (Medizinische Universitätsklinik; Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Geriatrie, Universitätsklinikum Tübingen), (PD Dr. Marianne Sinn (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Arndt Vogel (Medizinische Hochschule Hannover und Prof. Dr. N. I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



Prof. Dr. Frank Lammert  
Präsident


Prof. Dr. Britta Siegmund  
Vorstand Leitlinien und  
Stellungnahmen



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner  
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand