



IQWiG-Berichte – Nr. 912

**Ramucirumab
(NSCLC, Kombination mit
Erlotinib) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-13
Version: 1.0
Stand: 13.05.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ramucirumab (NSCLC, Kombination mit Erlotinib) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.02.2020

Interne Auftragsnummer

A20-13

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

- Prof. Dr. Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Erika Penner
- Charlotte Guddat
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ramucirumab, Erlotinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen, Nutzenbewertung, NCT02411448

Keywords: Ramucirumab, Erlotinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02411448

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit den EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	9
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	18
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	19
2.3.2.3 Ergebnisse	21
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	25
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	25
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	28
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	29
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	29
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	29
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen	29
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	30
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	31
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	31
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	31
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	31

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	31
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	34
3.2.1	Behandlungsdauer	35
3.2.2	Verbrauch	35
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	36
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	36
3.2.6	Versorgungsanteile	37
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	37
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	38
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	38
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	40
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42
5	Literatur	44
Anhang A – Angaben zur Folgetherapie.....		48
Anhang B – Ereigniszeitanalysen der Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand.....		50
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		51
Anhang D – Kaplan-Meier-Kurven.....		59
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		62

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab	3
Tabelle 3: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	15
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	17
Tabelle 11: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	18
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	19
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	20
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	22
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	23
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + Erlotinib vs. Erlotinib	27
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib	28
Tabelle 18: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
Tabelle 19: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	40
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	41
Tabelle 22: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib (Studie RELAY)	48
Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	50

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	52
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	55
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib	56
Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib.....	57

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie RELAY	59
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Studie RELAY	59
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate SUEs, Studie RELAY	59
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie RELAY	60
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie RELAY...	60
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ödem peripher (PT, UEs), Studie RELAY	60
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie RELAY	61
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkte Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie RELAY	61
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie RELAY	61

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASBI	Average Symptom Burden Index
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCSS	Lung Cancer Symptom Score
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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 17.02.2020 übermittelt.

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen 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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<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
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 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ramucirumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.02.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib (nachfolgend Ramucirumab + Erlotinib genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib
2	nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit den EGFR-Mutationen del 19 oder L858R
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt für Fragestellung 1 aus den oben dargestellten Optionen Erlotinib aus. Für Fragestellung 2 benennt der pU die patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit den EGFR-Mutationen del 19 oder L858R

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Fragestellung 1 besteht aus der Studie RELAY. Bei der Studie RELAY handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ramucirumab + Erlotinib mit Placebo + Erlotinib.

In die Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit rezidivierender metastasierter Erkrankung durften in die Studie eingeschlossen werden, sofern die adjuvante oder neo-adjuvante Therapie ≥ 12 Monate vor der Metastasierung abgeschlossen wurde.

Insgesamt wurden weltweit 449 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ramucirumab + Erlotinib (N = 224) oder einer Behandlung mit Placebo + Erlotinib (N = 225) zugeteilt. Die Studienbehandlung entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen für Ramucirumab und Erlotinib.

Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand) und Nebenwirkungen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Studie RELAY wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs ebenso als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mit dem Average Symptom Burden Index [ASBI] des Lung Cancer Symptom Score [LCSS])

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem LCSS ASBI, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib.

Spezifische UEs: Ödem peripher, Diarrhö, Hypertonie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die Endpunkte Ödem peripher, Diarrhö, Hypertonie sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib. Es ergibt sich für die Endpunkte Ödem peripher, Diarrhö, Hypertonie sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Für Fragestellung 1 zeigen sich in der Studie RELAY ausschließlich negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, mehrheitlich mit dem Ausmaß erheblich. Darüber hinaus zeigt sich auch bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich.

Zusammenfassend ergibt sich für nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab + Erlotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Erlotinib.

Für Fragestellung 2 liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R ist nicht belegt.

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

Tabelle 3: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R ^b	Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studie RELAY wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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 von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib (nachfolgend Ramucirumab + Erlotinib genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ramucirumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib
2	nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2]) ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen Teilpopulation A bzw. Teilpopulation B im Dossier des pU. Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit den EGFR-Mutationen del 19 oder L858R
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt für Fragestellung 1 aus den oben dargestellten Optionen Erlotinib aus. Für Fragestellung 2 benennt der pU die patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit den EGFR-Mutationen del 19 oder L858R

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ramucirumab + Erlotinib (Stand zum 17.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Ramucirumab + Erlotinib (letzte Suche am 10.01.2020)
- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab + Erlotinib (letzte Suche am 19.12.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab + Erlotinib (letzte Suche am 02.03.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
I4T-MC-JVCY (RELAY ^c)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4-8]	ja [9-11]
<p>a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie RELAY und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RELAY	RCT, doppelblind, parallel	nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC ^b mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 und einem ECOG-PS von 0 oder 1	Ramucirumab + Erlotinib (N = 224) Placebo + Erlotinib (N = 225)	Screening: 21 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes Beobachtung ^c : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Ende der Studie	100 Zentren in: Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien Japan, Kanada, Rumänien, Spanien, Südkorea, Taiwan, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 01/2016-laufend Datenschnitte: 23.01.2019 ^d 25.09.2019 ^e	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs
<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. zytologisch oder histologisch bestätigt</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>d. präspezifizierter Datenschnitt nach 280 Ereignissen im Endpunkt PFS (die geplante Anzahl von etwa 270 Ereignissen wurde überschritten)</p> <p>e. auf Anfrage der EMA durchgeführte Interimsanalyse des Endpunkts PFS und Abschätzung des Zeitpunkts der finalen Analyse des Gesamtüberlebens</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: European Medicines Agency; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
RELAY	Ramucirumab, 10 mg/kg, i. v. als 60-minütige Infusion alle 2 Wochen + Erlotinib 150 mg 1-mal täglich p. o. ^a	Placebo i. v. als 60-minütige Infusion alle 2 Wochen + Erlotinib 150 mg 1-mal täglich p. o. ^a
<p>Dosisanpassungen</p> <p><u>Ramucirumab / Placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktionen aufgrund von UEs waren erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Reduktion der Dosis nach dem 2-wöchigen Behandlungszyklus <ul style="list-style-type: none"> - von 10 mg/kg auf 8 mg/kg - von 8 mg/kg auf 6 mg/kg - von 6 mg/kg auf 5 mg/kg ▪ Dosisverzögerungen waren erlaubt <p><u>Erlotinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktionen aufgrund von UEs waren erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ von 150 mg auf 100 mg ▫ von 100 mg auf 50 mg 		
<p>Prämedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Histamin-H₁-Antagonisten 30 bis 60 Minuten vor Infusion ▪ Weitere Prämedikation nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers 		
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Strahlentherapie zur lokalen Linderung oder Prävention von Symptomen, wenn sie ≥ 7 Tage vor Studieneinschluss beendet war ▪ Strahlentherapie des Thorax, wenn sie ≥ 28 Tage vor Studieneinschluss beendet war ▪ Bei Patienten mit wiederkehrender metastasierter Erkrankung musste die adjuvante oder neo-adjuvante Therapie ≥ 12 Monate vor der Metastasierung abgeschlossen worden sein. Eine vorherige adjuvante oder neo-adjuvante Therapie war jedoch nicht notwendig. <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ größere Operationen ≤ 28 Tage vor Studieneinschluss ▪ dauerhafte Behandlung mit NSAR oder Thrombozytenaggregationshemmern ≤ 7 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation^b ▪ Behandlung mit einer nicht zugelassenen Intervention innerhalb einer klinischen Studie ≤ 30 Tage vor Studieneinschluss ▪ systemische Therapie für die Stadien IIIB/IV des NSCLC ▪ CYP3A4-Induktoren oder starke -Inhibitoren <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative und unterstützende Therapie (bestehend u. A. aus: Antidiarrhoika, Antiemetika, Analgetika, Appetitstimulanzien, G-CSF, Erythropoese-stimulierende Faktoren, Bisphosphonate) <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie, experimentelle medikamentöse Therapien, Immuntherapien, hormonelle Antikrebstherapien, Bestrahlung, krebsbezogene Operationen oder andere Antikrebstherapien ▪ CYP3A4-Induktoren oder starke -Inhibitoren, Antikoagulantien, H₂-Rezeptorantagonisten, Antazida, Protonenpumpeninhibitoren 		
<p>a. Während der ersten 2 Zyklen durfte Erlotinib am Tag der Infusion von Ramucirumab bzw. des Placebos erst nach einer 1-stündigen Beobachtungsphase gegeben werden, wenn keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind.</p> <p>b. Aspirin bis zu einer Dosis von 325 mg/Tag war erlaubt.</p> <p>CYP3A4: Cytochrom P₄₅₀ 3A4; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Studiendesign

Bei der Studie RELAY handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ramucirumab + Erlotinib mit Placebo + Erlotinib.

In die Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit rezidivierender metastasierter Erkrankung durften in die Studie eingeschlossen werden, sofern die adjuvante oder neo-adjuvante Therapie ≥ 12 Monate vor der Metastasierung abgeschlossen wurde. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen. Damit liegen für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 keine Daten vor.

Insgesamt wurden weltweit 449 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ramucirumab + Erlotinib (N = 224) oder einer Behandlung mit Placebo + Erlotinib (N = 225) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (männlich / weiblich), Region (Ostasien / Rest der Welt), EGFR-Mutationstyp (del 19 / L858R) und EGFR-Testmethode (therascreen bzw. cobas / anderes Polymerase-Kettenreaktion[PCR]-basiertes und sequenzbasiertes Verfahren). Im Ramucirumab-Arm wurden 3 Patientinnen und Patienten zwar randomisiert, aber nicht behandelt, weil die Studienteilnahme zurückgezogen wurde (n = 1), der Arzt bzw. die Ärztin sich gegen die Behandlung entschieden hat (n = 1) oder unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind (n = 1).

Die Patientinnen und Patienten erhielten in einem 2-wöchigen Zyklus eine 60-minütige Infusion mit Ramucirumab bzw. Placebo sowie täglich eine Dosis Erlotinib. Die Studienbehandlung entspricht damit den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen für Ramucirumab und Erlotinib [12,13]. Die Patientinnen und Patienten erhielten zudem gemäß der Fachinformation von Ramucirumab eine Prämedikation mit Histamin-H₁-Antagonisten.

Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme oder Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand) und Nebenwirkungen.

Die primäre Analyse aller Endpunkte war nach 270 Ereignissen im Endpunkt PFS geplant und wurde am 23.01.2019 nach 280 Ereignissen durchgeführt. Die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben wird durchgeführt, wenn etwa 300 Todesfälle aufgetreten sind. Auf Anfrage der EMA wurde nur für den Endpunkt PFS am 25.09.2019 eine zusätzliche Interimsanalyse durchgeführt. Zudem sollte der Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens abgeschätzt werden. Diese wird für Ende 2023 erwartet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen des Datenschnitts vom 23.01.2019 herangezogen.

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
RELAY	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (LCSS ASBI)	bis 30 Tage nach Ende der Studienmedikation (± 3 Tage)
Gesundheitszustand (EQ-5D)	bis 30 Tage nach Ende der Studienmedikation (± 3 Tage)
Nebenwirkungen	
UEs, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs	bis 30 Tage nach Ende der Studienmedikation (± 3 Tage)
ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Hinsichtlich der Behandlung nach Ende der Studienmedikation gab es keine Einschränkungen. Im Interventionsarm erhielten 54 % der Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie, im Vergleichsarm waren es 69 % (siehe Tabelle 22 in Anhang A).

Charakterisierung der Studienpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Ramucirumab + Erlotinib N = 224	Placebo + Erlotinib N = 225
Studie RELAY		
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (10)	63 (10)
Geschlecht [w / m], %	63 / 37	63 / 37
Geografische Region, n (%)		
Ostasien	166 (74,1)	170 (75,6)
Rest der Welt	58 (25,9)	55 (24,4)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	172 (76,8)	174 (77,3)
kaukasisch	52 (23,2)	48 (21,3)
andere	0 (0)	2 (0,9)
fehlend	0 (0)	1 (0,4)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	215 (96,0)	218 (96,9)
nicht weiter spezifiziert	9 (4,0)	7 (3,1)
Raucherverhalten, n (%)		
Nieraucher	134 (59,8)	139 (61,8)
Raucher	64 (28,6)	73 (32,4)
unbekannt	26 (11,6)	13 (5,8)
EGFR-Mutationstyp, n (%)		
Exon 19-Deletion	123 (54,9)	120 (53,3)
Exon 21 L858R-Substitution	99 (44,2)	105 (46,7)
andere	1 (0,4)	0 (0)
fehlend	1 (0,4)	0 (0)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	116 (51,8)	119 (52,9)
1	108 (48,2)	106 (47,1)
Krankheitsstadium bei Diagnose		
IA	9 (4,0)	10 (4,4)
IIA	11 (4,9)	11 (4,9)
IIIA	8 (3,6)	12 (5,3)
IIIB	1 (0,4)	1 (0,4)
IV	195 (87,1)	189 (84,0)
unbekannt	0 (0)	2 (0,9)
Lebermetastasen zu Studienbeginn, n (%)		
ja	21 (9,4)	24 (10,7)
nein	203 (90,6) ^a	201 (89,3) ^a
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	6,5 (17,2)	7,0 (19,0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Ramucirumab + Erlotinib	Placebo + Erlotinib
Charakteristika	N = 224	N = 225
Kategorie		
Therapieabbruch ^b , n (%)	157 (70,1)	182 (80,9)
Studienabbruch, n (%)	14 ^a (6,3)	9 ^a (4,0)
a. eigene Berechnung		
b. Hauptgrund für einen Therapieabbruch war eine Krankheitsprogression (Ramucirumab + Erlotinib: 68 % vs. Placebo + Erlotinib: 80 %)		
k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Charakteristika der Studienpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen hinreichend ausgewogen.

Die in die Studie RELAY eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 63 Jahre alt sowie überwiegend weiblich. Der Großteil der Patientinnen und Patienten war zudem asiatisch. Außerdem hat der Großteil der Patientinnen und Patienten niemals geraucht. Zu Studieneinschluss wies etwa die Hälfte der Patienten einen ECOG-PS von 0 auf. Die Mehrheit der Patienten befand sich bei der Diagnose im Krankheitsstadium IV. Seit der Diagnose waren bis zum Studieneinschluss durchschnittlich etwa 7 Monate vergangen.

Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, war im Kontrollarm höher als im Interventionsarm. Der Hauptgrund für den Therapieabbruch war in beiden Behandlungsarmen eine Krankheitsprogression. Der Anteil an Studienabbrechern lag im Interventionsarm bei 6 % und im Kontrollarm bei 4 %.

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib

Studie	Ramucirumab + Erlotinib	Placebo + Erlotinib
Dauer Studienphase	N = 224	N = 225
Endpunktkategorie		
Studie RELAY		
Behandlungsdauer [Monate]		
Ramucirumab bzw. Placebo		
Median [Q1; Q3]	11,0 [4,2; 15,6]	9,7 [3,7; 15,6]
Mittelwert (SD)	11,1 (7,9)	10,9 (8,6)
Erlotinib		
Median [Q1; Q3]	14,1 [6,5; 20,3]	11,2 [5,8; 17,9]
Mittelwert (SD)	14,3 (8,7)	12,4 (8,3)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	20,4 [15,5; 27,3]	20,8 [16,1; 27,2]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		nicht erhoben
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Bei inakzeptabler Toxizität oder Wunsch des Patienten bzw. der Patientin konnte die Behandlung einer Komponente der Kombinationstherapie (Ramucirumab bzw. Placebo oder Erlotinib) abgebrochen und die Behandlung mit der jeweils anderen Medikation fortgesetzt werden. Dadurch ergeben sich für die verschiedenen Therapien innerhalb eines Behandlungsarms unterschiedlich lange Behandlungsdauern.

Die mediane Behandlungsdauer mit Ramucirumab im Interventionsarm ist mit 11 Monaten etwa 1 Monat länger als die Behandlungsdauer mit Placebo im Kontrollarm. Die Behandlung mit Erlotinib ist im Interventionsarm mit etwa 14 Monaten knapp 3 Monate länger als im Kontrollarm.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
RELAY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie RELAY als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4 A gibt der pU an, dass die Patientinnen und Patienten der Studie hinsichtlich Geschlecht, Raucherstatus, EGFR-Mutationstyp, Krankheitsstadium und Histologie weitgehend mit den Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Allgemeinbevölkerung übereinstimmen. Lediglich in Bezug auf das Merkmal Abstammung unterscheidet sich die Studienpopulation aufgrund des hohen Anteils an Asiaten von der deutschen Allgemeinbevölkerung, jedoch zeigten sich keine Effektmodifikationen durch dieses Merkmal. Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung der Patientencharakteristika in der Studie mit der Zielpopulation in Deutschland geht der pU von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aus.

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

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben mit dem Average Symptom Burden Index (ASBI) des Lung Cancer Symptom Score (LCSS)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)

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

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

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (LCSS ASBI)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs ^a
RELAY	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja
a. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Ödem peripher (PT, UE)“, „Diarrhö (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Hypertonie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“.								
b. Endpunkt nicht erhoben								
ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala								

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (LCSS ASBI)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs ^a
RELAY	N	N	H ^b	H ^b	- ^c	H ^b	N ^d	H ^b	H ^b
a. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Ödem peripher (PT, UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Hypertonie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3). b. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen c. Endpunkt nicht erhoben d. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen. ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; LCSS: Lung Cancer Symptom Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala									

In Übereinstimmung mit dem pU wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Bei den übrigen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkung wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse, ebenfalls in Übereinstimmung mit dem pU, aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Symptomatik (erhoben mit dem ASBI des LCSS) und dem Gesundheitszustand (erhoben mit der VAS des EQ-5D) bewertet der pU als niedrig, obwohl auch hier die Erhebung der Endpunkte direkt an die Behandlungszeit geknüpft ist, wodurch es zu unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen kommen kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial auch bei diesen Endpunkten, abweichend vom pU, als hoch eingestuft.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ramucirumab + Erlotinib mit Placebo + Erlotinib bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den EGFR-Mutationen del 19 oder L858R zusammen. Ereigniszeitanalysen zu den Endpunkten Symptomatik (LCSS ASBI) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sind in Anhang B dargestellt. Tabellen mit den häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbruch wegen UEs finden sich in Anhang C. Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang D dargestellt.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ramucirumab + Erlotinib		Placebo + Erlotinib		Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
RELAY					
Mortalität					
Gesamtüberleben	224	n. e. 37 (16,5)	225	n. e. 42 (18,7)	0,83 [0,53; 1,30]; 0,421
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	221	0,2 [0,1; 0,2] 221 (100)	225	0,2 [0,1; 0,2] 225 (100)	-
SUEs	221	n. e. [25,8; n. b.] 65 (29,4)	225	n. e. 47 (20,9)	1,40 [0,96; 2,03]; 0,081
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	221	3,9 [2,5; 4,3] 159 (71,9)	225	12,0 [6,2; 20,9] 121 (53,8)	1,58 [1,25; 2,00]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	221	n. e. 28 (12,7)	225	n. e. 24 (10,7)	1,13 [0,66; 1,96]; 0,650
Ödem peripher (PT, UEs)	221	33,1 [33,1; n. b.] 50 (22,6)	225	n. e. 10 (4,4)	5,24 [2,65; k. A. ^b]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	221	n. e. 16 (7,2)	225	n. e. 3 (1,3)	5,36 [1,56; k. A. ^b]; 0,003
Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	221	n. e. 52 (23,5)	225	n. e. 12 (5,3)	4,56 [2,43; 8,54]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	221	33,4 [33,4; n. b.] 38 (17,2)	225	n. e. 15 (6,7)	2,52 [1,39; 4,59]; 0,002
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; Gesamtüberleben: jeweils stratifiziert nach EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, Region und EGFR-Testmethode; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: jeweils unstratifiziert					
b. laut pU > 9,99					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ramucirumab + Erlotinib			Placebo + Erlotinib			Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über die Folge- erhebungen MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über die Folge- erhebungen MW ^b (SE)	
RELAY							
Morbidität							
Symptomatik (LCSS ASBI) ^c	216	21,1 (15,2)	-4,6 (0,7)	216	18,3 (14,6)	-5,2 (0,7)	0,58 [-1,43; 2,59]; 0,572
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	218	75,1 (17,1)	2,6 (0,9)	219	77,6 (16,7)	1,6 (0,9)	1,00 [-1,37; 3,38]; 0,408
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (mittlere Änderung über die Folgeerhebungen pro Behandlungsgruppe) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Intervention.</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Intervention.</p> <p>ASBI: Average Symptom Burden Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Symptomatik (LCSS ASBI)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem LCSS ASBI, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Ödem peripher, Diarrhö, Hypertonie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die Endpunkte Ödem peripher, Diarrhö, Hypertonie sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib. Es ergibt sich für die Endpunkte Ödem peripher, Diarrhö, Hypertonie sowie Infektionen und parasitäre

Erkrankungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib.

Für die Endpunkte Diarrhö, Hypertonie sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen entspricht dies der Einschätzung des pU. Den Endpunkt Ödem peripher zieht der pU für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heran.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)

Die oben genannten Subgruppen waren alle präspezifiziert. Für alle relevanten Endpunkte liegen zu den oben genannten Merkmalen Subgruppenanalysen vor.

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

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

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

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.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

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

Bei Endpunkten zu spezifischen Nebenwirkungen – mit Ausnahme des Endpunkts Ödem peripher – gehen Ereignisse mit schweren Ausprägungen (CTCAE-Grad ≥ 3) ein. Diese Endpunkte werden somit der Kategorie schwerwiegend / schwer zugeordnet. Der Endpunkt Ödem peripher wird der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da die in diesen Endpunkt eingehenden Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + Erlotinib vs. Erlotinib (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW der mittleren Änderungen über die Folgerhebungen Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,83 [0,53; 1,30] p = 0,421	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (LCSS ASBI)	MW: -4,6 vs. -5,2 MD: 0,58 [-1,43; 2,59] p = 0,572	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: 2,6 vs. 1,6 MD: 1,00 [-1,37; 3,38] p = 0,408	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,40 [0,96; 2,03] p = 0,081	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	Median: 3,9 vs. 12,0 Monate HR: 1,58 [1,25; 2,00] HR: 0,63 [0,50; 0,80] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,13 [0,66; 1,96] p = 0,650	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Ödem peripher (PT, UEs)	Median: 33,1 vs. n. e. HR: 5,24 [2,65; k. A.] HR: 0,19 [k. A.; 0,38] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Median: n. e. vs. n. e. HR: 5,36 [1,56; k. A.] HR: 0,19 [k. A.; 0,64] ^c p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden: Ausmaß: erheblich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + Erlotinib vs. Erlotinib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW der mittleren Änderungen über die Folgerhebungen Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Median: n. e. vs. n. e. HR: 4,56 [2,43; 8,54] HR: 0,22 [0,12; 0,41] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Median: 33,4 vs. n. e. HR: 2,52 [1,39; 4,59] HR: 0,40 [0,22; 0,72] ^c p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt 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</p> <p>ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; LCSS: Lung Cancer Symptom Score; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib

Positive Effekte	Negative Effekte
-	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Diarrhö (PT), Hypertonie (PT) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
-	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ödem peripher (PT, UEs) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, mehrheitlich mit dem Ausmaß erheblich. Darüber hinaus zeigt sich auch bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich.

Zusammenfassend ergibt sich für nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab + Erlotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Erlotinib.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ramucirumab + Erlotinib (Stand zum 17.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Ramucirumab + Erlotinib (letzte Suche am 10.01.2020)
- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab + Erlotinib (letzte Suche am 19.12.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab + Erlotinib (letzte Suche am 02.03.2020)

Der pU hat in seinem Dossier keine Studie zur Fragestellung 2 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und

Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab.

Tabelle 18: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R ^b	Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2]) ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studie RELAY wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation definiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten NSCLC mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen [12].

Der pU operationalisiert bei der Herleitung der Zielpopulation die Patientengruppe mit einem metastasierten NSCLC als Patientinnen und Patienten mit dem Stadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der UICC [15].

Nach der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 (Fragestellung 1) und
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (Fragestellung 2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für die Patientengruppe mit metastasiertem NSCLC in der Erstlinie ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen Therapieoptionen, die den Einsatz einer Chemotherapie vermeiden können. Außerdem hebt der pU die Bedeutung hervor, nach Resistenzentwicklung und Tumorprogression unter Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten und zweiten Generation einen weiteren Tyrosinkinase-Inhibitor einzusetzen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangswert für seine Berechnungen prognostiziert er die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2020 (59 731 Patientinnen und Patienten) anhand der vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) berichteten Fallzahlen der Jahre 2010 bis 2016 (Datenstand: 31.07.2019) [16] unter der Annahme einer gleichbleibenden durchschnittlichen Wachstumsrate pro Jahr.

Anschließend grenzt er die Anzahl der Patientinnen und Patienten über mehrere Rechenschritte auf die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ein:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für die Bestimmung des Anteils zieht der pU 4 Quellen [17-20] heran und ermittelt daraus eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 %. Sowohl die Untergrenze als auch die Obergrenze entnimmt der pU dem IQWiG-Bericht zum Thema „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [20]. In dem Bericht wird u. a. die Inzidenz, 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms, der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC an allen mit Lungenkarzinom sowie die Stadienverteilung ermittelt. Laut pU ergeben sich so 43 962 bis 49 935 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC

Für die Bestimmung des Anteils zieht der pU 4 Quellen [17,20-22] heran und ermittelt daraus eine Spanne von 40,6 % bis 54,34 %. Anhand der deutschen Kohortenstudie von Boch et al. aus dem Jahr 2013 [21] berechnet er für die Untergrenze einen Anteil von 40,6 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IV an allen Patientinnen und Patienten mit NSCLC. Boch et al. (2013) basiert dabei auf Daten zum Krankheitsstadium und EGFR-Mutationsstatus neu diagnostizierter Patientinnen und Patienten mit NSCLC. Die Obergrenze leitet er aus den Angaben einer Registerdatenanalyse aus klinischen Registern der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) mit dem Erhebungszeitraum 2000 bis 2016 [17] ab. Er ermittelt ausgehend von Patientinnen und Patienten mit bekanntem UICC-Stadium einen Anteil an Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV von 54,34 %. Laut pU ergeben sich so 17 849 bis 27 135 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, über die Anteile der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten. Angaben zu diesem Anteil gewinnt der pU aus 2 Quellen:

Die Untergrenze der Spanne leitet er aus der EPICLIN-Lung-Studie ab. Dabei handelt es sich um eine nicht interventionelle Studie, welche 3508 Patientinnen und Patienten mit NSCLC aus 8 europäischen Ländern betrachtete. Von den 211 deutschen Patientinnen und Patienten im Stadium IV erhielten in der EPICLIN-Lung-Studie 76,9 % eine Erstlinientherapie [22]. Für die Obergrenze bezieht sich der pU auf eine deutsche Registeranalyse (Tumorregister Lungenkarzinom) aus einem früheren Verfahren mit 1858 Patientinnen und Patienten aus den Jahren 2009 bis 2014 [18]. Daraus leitet der pU ab, dass 78,53 % der Patientinnen und Patienten mit NSCLC eine palliative Erstlinientherapie erhalten haben. Laut pU ergeben sich so 13 726 bis 21 309 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC, die eine Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen

Der pU bestimmt eine Spanne von 4,9 % bis 10,3 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen [21,23,24]. Für die Untergrenze zieht er die bereits in Schritt 1 beschriebene Studie von Boch et al. (2013) [21] heran. Für die Obergrenze verweist er auf eine Publikation von Schuette et al. (2015) zu einer Beobachtungsstudie aus Deutschland [23], in der Ergebnisse zur Mutationstestung von 4196 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC aus den Jahren 2009 bis 2011 beschrieben werden. Der pU ermittelt demnach 673 bis 2195 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen für diesen Rechenschritt.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten mit bestimmten aktivierenden EGFR-Mutationen

Der pU leitet für Patientinnen und Patienten, die entweder eine aktivierende EGFR-Mutation L858R oder del 19 aufweisen (Fragestellung 1), eine Spanne von 85,6 % bis 89,0 % her. Die Untergrenze entnimmt er einer multizentrischen Studie aus Süddeutschland von Gahr et al. (2013) zu insgesamt 1201 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC im Jahr 2010, von denen 118 eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen [24]. Für die Obergrenze verweist der pU auf die Phase-III-Studie LUX-Lung 3 zu 345 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen [25,26]. Entsprechend gibt der pU an, dass 11,0 % bis 14,4 % der Patientinnen und Patienten andere aktivierende EGFR-Mutationen als eine L858R- oder del 19-Mutation (Fragestellung 2) aufweisen.

Der pU ermittelt demnach 576 bis 1953 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 und 74 bis 316 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 2.

Schritt 6) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,67 % [27,28] berechnet der pU 505 bis 1712 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1. Für Fragestellung 2 berechnet er 65 bis 277 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zur Ausgangsbasis: Es liegt ein aktueller Bericht „Krebs in Deutschland 2015 / 2016“ des RKI vor [29]. Es wird mit der Diagnose Lungenkarzinom für das Jahr 2020 eine höhere Anzahl von 62 380 Neuerkrankungen prognostiziert als vom pU veranschlagt (59 731 Neuerkrankungen).

Zu Schritt 2: Bei seiner Berechnung berücksichtigt der pU für die Erstlinientherapie mit Verweis auf bisherige Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet (z. B. [30]) ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten. Die zu betrachtende Patientenpopulation lässt sich

aber vielmehr in 2 Patientengruppen unterteilen [31]. Es ist davon auszugehen, dass die im Betrachtungsjahr neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium (Patientengruppe 1) zielgerichtet behandelt werden. Diese Patientengruppe wird vom pU berücksichtigt. Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren und für die somit eine Erstlinientherapie ebenfalls infrage kommt (Patientengruppe 2), werden mit diesem Vorgehen vernachlässigt.

Zu Schritt 3: Es ist anzumerken, dass grundsätzlich als Obergrenze eine Erstlinientherapie für alle Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC infrage kommt. Als Untergrenze könnten alle Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten haben, berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben unterschätzt, da insbesondere Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht insgesamt von einem Anstieg der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in den nächsten Jahren aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

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

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

Der G-BA hat für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 (Fragestellung 1):
 - Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (Fragestellung 2): eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [12,13,32-41].

Laut Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [2]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Des Weiteren geht er bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [12,13,32-41].

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) bzw. Area under the Curve (AUC) 6 mg/ml pro Minute pro Gabe angegeben. Der pU setzt für seine Berechnung die maximale Dosierung von 500 mg/m² KOF an. Die KOF 1,90 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 [42]. Zusätzlich wird gemäß Fachinformation [32] für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 6 mg * min/ml entspricht. Der pU setzt für die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe eine Durchstechflasche mit 600 mg sowie eine Durchstechflasche mit 450 mg an. Mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 450 mg plus 1-mal 50 mg) lässt sich ein geringerer Verwurf und eine wirtschaftlichere Alternative darstellen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ramucirumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand zum 15.12.2019 wieder.

Bei den Kosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin setzt der pU für Carboplatin das Präparat eines Herstellers an, der gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2] keine Anerkennung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch abgegeben hat. Das Präparat ist somit in diesem Fall nicht verordnungsfähig. Bei Berücksichtigung des wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Präparats für die vom pU verwendete Stückelung (eine Durchstechflasche mit 600 mg und eine Durchstechflasche mit 450 mg) ergeben sich nach eigenen Berechnungen jedoch keine Abweichungen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Ramucirumab setzt der pU zusätzlich Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab und für Urinteststreifen an. Dies ist nachvollziehbar.

Für Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib fallen laut pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Das ist nachvollziehbar.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung und die forcierte Diurese. Er setzt bei Pemetrexed und Paclitaxel Kosten für eine Prämedikation an.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien (außer Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib) können zusätzlich Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter oder für die Infusionstherapie für die Kombinations- und Monochemotherapien.

Der pU setzt außerdem für Ramucirumab, Cisplatin, Gemcitabin, Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Carboplatin und nab-Paclitaxel Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe an. Diese sind nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 120 353,32 € Diese Angabe ist plausibel. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten sind für Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib plausibel. Für alle anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind die Arzneimittelkosten ebenfalls plausibel, der pU vernachlässigt für diese Wirkstoffe jedoch Kosten für einige zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass ein konkreter Versorgungsanteil schwer geschätzt werden kann. Er führt aus, dass sich gewisse Einflussfaktoren auf den Versorgungsanteil auswirken können.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da insbesondere Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden.

Die Jahrestherapiekosten für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib sowie für Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib sind plausibel. Für alle anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind die Arzneimittelkosten ebenfalls plausibel, der pU vernachlässigt für diese Wirkstoffe jedoch Kosten für einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Ramucirumab ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ramucirumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Ramucirumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R ^b	Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2]) ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studie RELAY wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

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

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ramucirumab + Erlotinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen, davon mit	590 bis 1924	Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da insbesondere Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden.
	den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19	505 bis 1712	
	anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19	65 bis 277	
<p>a. Angabe des pU del 19: Exon 19-Deletion; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Exon 21-Substitution; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ramucirumab + Erlotinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 (Fragestellung 1)	120 353,32 ^b	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Afatinib		30 931,27 ^c	
Erlotinib		33 145,16 ^c	
Gefitinib		13 182,10 ^c	
Osimertinib		70 637,23 ^c	
Ramucirumab + Erlotinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (Fragestellung 2)	120 353,32 ^b	
Afatinib		30 931,27 ^c	
Erlotinib		33 145,16 ^c	
Gefitinib		13 182,10 ^c	
Osimertinib		70 637,23 ^c	
Gemcitabin ^d	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (Fragestellung 2)	10 313,55 ^e	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt Kosten für einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Vinorelbin ^d		11 260,03–12 708,18 ^e	
Cisplatin +			
Vinorelbin		11 019,78–12 525,38 ^b	
Gemcitabin		14 410,63–14 969,37 ^b	
Docetaxel		25 775,98–25 866,88 ^b	
Paclitaxel		25 794,98–25 885,88 ^b	
Pemetrexed		72 234,28–72 371,28 ^b	
Carboplatin +			
Vinorelbin		17 253,78–18 200,64 ^e	
Gemcitabin		20 644,63 ^e	
Docetaxel		32 009,98 ^e	
Paclitaxel		31 771,78 ^b	
Pemetrexed		78 468,28–78 514,38 ^b	
nab-Paclitaxel		52 206,15 ^e	
<p>a. Angabe des pU b. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. c. Die Jahrestherapiekosten enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten. d. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung e. Die Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen.</p> <p>del 19: Exon 19-Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Exon 21-Substitution; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Generell darf Ramucirumab nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen. Die empfohlene Dosis von Erlotinib beträgt laut Fachinformation einmal täglich 150 mg peroral.

Der Status der EGFR-Mutation sollte vor Behandlungsbeginn mit Ramucirumab und Erlotinib mit einer validierten Testmethode bestimmt werden.

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

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

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

- *Infusionsbedingte Reaktionen*
- *Hypertonie*
- *Proteinurie*
- *Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung*
- *Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse*
- *Gastrointestinale Perforationen*

- *Schwere Blutungen*
- *Spontane Entwicklung von Fisteln*
- *Hepatische Enzephalopathie oder hepatorenales Syndrom.*

Eine Dosisverringernng oder eine Unterbrechung der Therapie mit Erlotinib sollte im Einklang mit den Empfehlungen aus der Fachinformation von Erlotinib erfolgen.

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

Gegenanzeigen:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff;*
- *Für Patienten mit NSCLC ist Ramucirumab kontraindiziert, wenn eine Tumorkavitation oder eine Tumorbeteiligung an großen Gefäßen vorliegt.*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind beim Auftreten der folgenden UE zu beachten: Arterielle thromboembolische Ereignisse, gastrointestinale Perforationen, schwere Blutung, infusionsbedingte Reaktionen, Hypertonie, Aneurysmen und Arteriendissektionen, beeinträchtigte Wundheilung, Leber- und Niereninsuffizienz, Fisteln, Proteinurie, Stomatitis, natriumkontrollierte Diät.

Bei Gabe von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinien-Therapie von NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen wurde bei Patienten, die 70 Jahre oder älter waren, im Vergleich zu Patienten unter 70 Jahren eine höhere Inzidenz an UE CTCAE Grad ≥ 3 und schwerwiegenden UE aller Grade beobachtet.

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 01.04.2020 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-589/AM-RL-VI-Off-label-2020-04-01.pdf>.
3. Eli Lilly. A multicenter, randomized, double-blind study of erlotinib in combination with ramucirumab or placebo in previously untreated patients with EGFR mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer: study I4T-MC-JVCY; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
4. Eli Lilly. A study of ramucirumab (LY3009806) in combination with erlotinib in previously untreated participants with EGFR mutation-positive metastatic NSCLC (RELAY) (RELAY): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.03.2020 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411448>.
5. Eli Lilly. A study of ramucirumab (LY3009806) in combination with erlotinib in previously untreated participants with EGFR mutation-positive metastatic NSCLC (RELAY) (RELAY): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.03.2020 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02411448>.
6. Eli Lilly Japan. A multicenter, randomized, double-blind study of erlotinib in combination with ramucirumab or placebo in previously untreated patients with EGFR mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 07.11.2018 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-152939>.
7. Lilly. A multicenter, randomized, double-blind study of erlotinib in combination with ramucirumab or placebo in previously untreated patients with EGFR mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004824-22.
8. Lilly. A multicenter, randomized, double-blind study of erlotinib in combination with ramucirumab or placebo in previously untreated patients with EGFR mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 02.02.2020 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004824-22/results>.

9. Reck M, Garon EB, Paz-Ares L, Ponce S, Jaime JC, Juan O et al. Randomized, double-blind phase Ib/III study of erlotinib with ramucirumab or placebo in previously untreated EGFR-mutant metastatic non-small-cell lung cancer (RELAY): phase Ib results. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(3): 213-220.e4.
10. Garon EB, Reck M, Paz-Ares L, Ponce S, Jaime JC, Juan O et al. Treatment rationale and study design for the RELAY study: a multicenter, randomized, double-blind study of erlotinib with ramucirumab or placebo in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive metastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(1): 96-99.
11. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12): 1655-1669.
12. Lilly. Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online]. 01.2020 [Zugriff: 06.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Roche. Tarceva: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 06.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
15. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Stand: Oktober [online]. [Zugriff: 16.12.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf>.
16. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Lunge und Bronchien (C34); Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Datenstand: 31.07.2019. [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
17. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland; 7. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 23.02.2018 [online]. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/7.%20Bundesweite%20Qualitaetskonferenz/Lunge_QK_Freitag_230218.pdf.
18. Boehringer Ingelheim Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nintedanib (Vargatef); Modul 3A. 2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.
19. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Lungentumor; Survival; Stand: 22. August [online]. [Zugriff: 16.12.2019]. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf>.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation: Arbeitspapier; Auftrag GA17-02 [online]. 29.07.2019 [Zugriff: 27.08.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 798). URL: https://www.iqwig.de/download/GA17-02_Pruefung-der-Nutzbarkeit-des-Scientific-Use-Files-des-ZfKD_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
21. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4).
22. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-461.
23. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, Von der Schulenburg JM, Mezger J et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(8): 1254-1261.
24. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer* 2013; 109(7): 1821-1828.
25. Boehringer Ingelheim Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Afatinib (Giotrif); Modul 3A. 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-851/2015-05-05_Modul3A_Afatinib.pdf.
26. NCT00949650: a randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIb or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR activating mutation [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 20.12.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00949650>.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Juli. 2019.
28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung; Deutschland, Stichtag [online]. [Zugriff: 16.12.2019]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1576500981937&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf>.
29. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016; 12. Ausgabe. 2019.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2019.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-45 [online]. 11.10.2018 [Zugriff: 12.11.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 674). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-45_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
32. Celgene Europe. Fachinformation Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusions suspension (nab-Paclitaxel); Stand der Information: November. 2019.
33. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm (Cisplatin); Stand der Information: Dezember. 2018.
34. Ratiopharm. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel); Stand der Information: März. 2019.
35. Onkavis. Fachinformation Gemcitabin onkavis 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin); Stand der Information: März. 2019.
36. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Giotrif Filmpillen (Afatinib); Stand der Information: Juni. 2018.
37. AstraZeneca. Fachinformation Iressa 250 mg Filmpillen (Gefitinib); Stand der Information: April 2018.
38. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation Navirel 10 mg/ml Konzentrat (Vinorelbin); Stand der Information: August. 2017.
39. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm (Paclitaxel); Stand der Information: Mai. 2019.
40. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation Pemetrexed medac 100 mg/500 mg/1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed); Stand der Information: September. 2019.
41. AstraZeneca. Fachinformation TAGRISSO 40 mg/80 mg Filmpillen (Osimertinib); Stand der Information: Oktober. 2019.
42. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4

Anhang A – Angaben zur Folgetherapie

Tabelle 22: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib (Studie RELAY) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Ramucirumab + Erlotinib N = 224	Placebo + Erlotinib N = 225
RELAY		
Chirurgischer Eingriff	5 (2,2)	4 (1,8)
Radiotherapie	22 (9,8)	33 (14,7)
Systemische Therapie	120 (53,6)	156 (69,3)
ALK-Inhibitoren	0 (0)	2 (0,9)
Crizotinib	0 (0)	2 (0,9)
Chemotherapie	49 (21,9)	79 (35,1)
Amrubicin	1 (0,4)	2 (0,9)
Carboplatin	24 (10,7)	44 (19,6)
Carboplatin, Etoposid	1 (0,4)	0 (0)
Carboplatin, Gemcitabin	0 (0)	1 (0,4)
Carboplatin, Pemetrexed	1 (0,4)	1 (0,4)
Cisplatin	26 (11,6)	30 (13,3)
Cisplatin, Pemetrexed	0 (0)	2 (0,9)
Docetaxel	12 (5,4)	21 (9,3)
Etoposid	0 (0)	3 (1,3)
Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan	1 (0,4)	0 (0)
Gemcitabin	3 (1,3)	2 (0,9)
Gemcitabin; Vinorelbin	1 (0,4)	0 (0)
Gimeracil, Oteracil, Tegafur	3 (1,3)	6 (2,7)
Paclitaxel	7 (3,1)	10 (4,4)
Pemetrexed	42 (18,8)	73 (32,4)
Vinorelbin	3 (1,3)	1 (0,4)
EGFR-Antagonisten	2 (0,9)	0 (0)
Lazertinib	2 (0,9)	0 (0)
EGFR-TKI	98 (43,8)	123 (54,7)
Afatinib	11 (4,9)	22 (9,8)
EGF816	0 (0)	1 (0,4)
Erlotinib	62 (27,7)	58 (25,8)
Gefitinib	11 (4,9)	13 (5,8)
Nazartinib	0 (0)	1 (0,4)
Osimertinib	51 (22,8)	60 (26,7)
CD73-Inhibitoren	0 (0)	1 (0,4)
Oleclumab	0 (0)	1 (0,4)
CTLA-4-Inhibitoren	1 (0,4)	0 (0)
Ipilimumab	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 22: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib (Studie RELAY) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Ramucirumab + Erlotinib N = 224	Placebo + Erlotinib N = 225
PD-L-1-Inhibitoren	9 (4,0)	19 (8,4)
Atezolizumab	1 (0,4)	1 (0,4)
Durvalumab	0 (0)	1 (0,4)
Nivolumab	5 (2,2)	9 (4,0)
Pembrolizumab	3 (1,3)	8 (3,6)
Spartalizumab	0 (0)	1 (0,4)
JAK1-Inhibitoren	0 (0)	1 (0,4)
Itacitinib	0 (0)	1 (0,4)
Unbekannt	1 (0,4)	5 (2,2)
Testsubstanz	1 (0,4)	5 (2,2)
VEGF-Inhibitoren	18 (8,0)	37 (16,4)
Bevacizumab	16 (7,1)	32 (14,2)
Ramucirumab	4 (1,8)	10 (4,4)
c-met-Inhibitoren	1 (0,4)	2 (0,9)
Savolitinib	1 (0,4)	2 (0,9)

ALK: anaplastische Lymphom-Kinase; CD73: Cluster of Differentiation 73; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; EGF816: epidermaler Wachstumsfaktor 816; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; JAK1: Januskinase 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Anhang B – Ereigniszeitanalysen der Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ramucirumab + Erlotinib		Placebo + Erlotinib		Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
RELAY					
Morbidity					
Symptomatik (LCSS ASBI)					
≥ 15 mm ^b	224	28,1 [24,6; n. b.] 75 (33,5)	225	n. e. [16,7; n. b.] 72 (32,0)	0,96 [0,68; 1,34]; 0,786
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
≥ 7 mm ^c	224	7,2 [3,8; 15,0] 122 (54,5)	225	5,3 [3,3; 8,8] 126 (56,0)	0,93 [0,72; 1,21]; 0,594
≥ 10 mm ^c	224	7,4 [4,2; 15,0] 121 (54,0)	225	5,4 [3,3; 10,6] 124 (55,1)	0,95 [0,74; 1,23]; 0,704
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, Region und EGFR-Testmethode</p> <p>b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 mm im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 7 bzw. ≥ 10 mm im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>ASBI: Average Symptom Burden Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ramucirumab + Erlotinib N = 221	Placebo + Erlotinib N = 225
RELAY		
Gesamtrate UEs	221 (100,0)	225 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (14,9)	13 (5,8)
Anaemie	22 (10,0)	10 (4,4)
Herzerkrankungen	17 (7,7)	10 (4,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	20 (9,0)	10 (4,4)
Vertigo	12 (5,4)	4 (1,8)
Augenerkrankungen	49 (22,2)	59 (26,2)
Trockenes Auge	22 (10,0)	23 (10,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	203 (91,9)	201 (89,3)
Abdominalschmerz	15 (6,8)	15 (6,7)
Schmerzen Oberbauch	17 (7,7)	19 (8,4)
Obstipation	43 (19,5)	32 (14,2)
Diarrhoe	155 (70,1)	160 (71,1)
Dyspepsie	11 (5,0)	13 (5,8)
Gastritis	19 (8,6)	9 (4,0)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	16 (7,2)	10 (4,4)
Zahnfleischbluten	19 (8,6)	3 (1,3)
Haemorrhoiden	14 (6,3)	9 (4,0)
Uebelkeit	57 (25,8)	44 (19,6)
Parodontose	10 (4,5)	5 (2,2)
Stomatitis	92 (41,6)	82 (36,4)
Erbrechen	27 (12,2)	25 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	150 (67,9)	111 (49,3)
Asthenie	18 (8,1)	14 (6,2)
Ermuedung	26 (11,8)	27 (12,0)
Grippeaehnliche Erkrankung	5 (2,3)	13 (5,8)
Unwohlsein	34 (15,4)	20 (8,9)
Schleimhautentzuendung	14 (6,3)	6 (2,7)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10 (4,5)	6 (2,7)
Oedem peripher	50 (22,6)	10 (4,4)
Fieber	47 (21,3)	28 (12,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (7,2)	19 (8,4)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ramucirumab + Erlotinib	Placebo + Erlotinib
	N = 221	N = 225
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	178 (80,5)	171 (76,0)
Konjunktivitis	21 (9,5)	32 (14,2)
Follikulitis	7 (3,2)	11 (4,9)
Nasopharyngitis	22 (10,0)	18 (8,0)
Paronychie	118 (53,4)	114 (50,7)
Pharyngitis	15 (6,8)	6 (2,7)
Ausschlag pustulos	6 (2,7)	14 (6,2)
Infektion der oberen Atemwege	38 (17,2)	34 (15,1)
Harnwegsinfektion	17 (7,7)	11 (4,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31 (14,0)	25 (11,1)
Untersuchungen	161 (72,9)	139 (61,8)
Alaninaminotransferase erhöht	94 (42,5)	70 (31,1)
Aspartataminotransferase erhöht	92 (41,6)	58 (25,8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	23 (10,4)	20 (8,9)
Bilirubin im Blut erhöht	68 (30,8)	70 (31,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12 (5,4)	7 (3,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	25 (11,3)	16 (7,1)
Thrombozytenzahl vermindert	31 (14,0)	6 (2,7)
Gewicht erniedrigt	28 (12,7)	29 (12,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	14 (6,3)	7 (3,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	97 (43,9)	71 (31,6)
Appetit vermindert	57 (25,8)	47 (20,9)
Hypalbuminaemie	14 (6,3)	10 (4,4)
Hypokaliaemie	19 (8,6)	5 (2,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	78 (35,3)	68 (30,2)
Rueckenschmerzen	24 (10,9)	18 (8,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	7 (3,2)	12 (5,3)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12 (5,4)	5 (2,2)
Schmerz in einer Extremität	9 (4,1)	12 (5,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21 (9,5)	10 (4,4)
Erkrankungen des Nervensystems	96 (43,4)	81 (36,0)
Schwindelgefuehl	20 (9,0)	19 (8,4)
Geschmacksstoerung	39 (17,6)	32 (14,2)
Kopfschmerz	33 (14,9)	16 (7,1)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ramucirumab + Erlotinib N = 221	Placebo + Erlotinib N = 225
Psychiatrische Erkrankungen	42 (19,0)	37 (16,4)
Schlaflosigkeit	32 (14,5)	29 (12,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	86 (38,9)	35 (15,6)
Haematurie	10 (4,5)	8 (3,6)
Proteinurie	75 (33,9)	19 (8,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	147 (66,5)	103 (45,8)
Husten	48 (21,7)	35 (15,6)
Dysphonie	14 (6,3)	2 (0,9)
Dyspnoe	19 (8,6)	10 (4,4)
Epistaxis	74 (33,5)	27 (12,0)
Haemoptoe	12 (5,4)	2 (0,9)
Schmerzen im Oropharynx	19 (8,6)	13 (5,8)
Pleuraerguss	10 (4,5)	5 (2,2)
Husten mit Auswurf	15 (6,8)	11 (4,9)
Rhinorrhoe	13 (5,9)	9 (4,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	212 (95,9)	216 (96,0)
Alopezie	75 (33,9)	44 (19,6)
Dermatitis akneiform	149 (67,4)	153 (68,0)
Trockene Haut	83 (37,6)	91 (40,4)
Erythem	12 (5,4)	10 (4,4)
Pruritus	51 (23,1)	66 (29,3)
Purpura	11 (5,0)	5 (2,2)
Ausschlag	39 (17,6)	54 (24,0)
Ausschlag makulo-papuloes	20 (9,0)	21 (9,3)
Hautfissuren	9 (4,1)	14 (6,2)
Gefaesserkrankungen	110 (49,8)	42 (18,7)
Hypertonie	100 (45,2)	27 (12,0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 21,1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 25: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ramucirumab + Erlotinib N = 221	Placebo + Erlotinib N = 225
RELAY		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	159 (71,9)	121 (53,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (13,6)	9 (4,0)
Diarrhoe	16 (7,2)	3 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (4,5)	6 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (17,2)	15 (6,7)
Untersuchungen	38 (17,2)	27 (12,0)
Alaninaminotransferase erhöht	19 (8,6)	17 (7,6)
Aspartataminotransferase erhöht	11 (5,0)	10 (4,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (8,1)	13 (5,8)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (5,0)	4 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (5,4)	10 (4,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	44 (19,9)	40 (17,8)
Dermatitis akneiform	33 (14,9)	20 (8,9)
Gefäßerkrankungen	54 (24,4)	14 (6,2)
Hypertonie	52 (23,5)	12 (5,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ramucirumab + Erlotinib N = 221	Placebo + Erlotinib N = 225
SOC^b		
RELAY		
Gesamtrate SUEs	65 (29,4)	47 (20,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (10,0)	6 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (6,3)	9 (4,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (5,9)	8 (3,6)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 21.1; SOC- Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ramucirumab + Erlotinib N = 221	Placebo + Erlotinib N = 225
PT^a		
RELAY		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	28 (12,7)	24 (10,7)
Akute Nierenschädigung	1 (0,5)	0 (0,0)
Anpassungsstörung	0 (0,0)	1 (0,4)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (1,4)	4 (1,8)
Anämie	1 (0,5)	0 (0,0)
Angst	1 (0,5)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,5)	1 (0,4)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,5)	0 (0,0)
Dermatitis akneiform	2 (0,9)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (0,5)	0 (0,0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0 (0,0)	1 (0,4)
Embolie	0 (0,0)	2 (0,9)
Influenza-Enzephalitis	1 (0,5)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0,0)
Magengeschwür	0 (0,0)	1 (0,4)
Erosive Gastritis	1 (0,5)	0 (0,0)
Haemoptoe	0 (0,0)	1 (0,4)
Haemothorax	1 (0,5)	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	1 (0,5)	3 (1,3)
Hepatitis	1 (0,5)	0 (0,0)
Herpes zoster	1 (0,5)	0 (0,0)
Ueberempfindlichkeit	0 (0,0)	1 (0,4)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0,0)	2 (0,9)
Lebererkrankung	0 (0,0)	1 (0,4)
Paronychie	3 (1,4)	0 (0,0)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,5)	0 (0,0)
Pleuraerguss	1 (0,5)	0 (0,0)
Pneumonitis	0 (0,0)	1 (0,4)
Proteinurie	2 (0,9)	0 (0,0)
Ausschlag	0 (0,0)	1 (0,4)
Erythematöser Hautausschlag	0 (0,0)	1 (0,4)
Ausschlag pustulös	0 (0,0)	2 (0,9)
Septischer Schock	1 (0,5)	0 (0,0)
Duenn darmblutung	1 (0,5)	0 (0,0)
Stomatitis	1 (0,5)	0 (0,0)
Vaskulitis	0 (0,0)	1 (0,4)

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ramucirumab + Erlotinib N = 221	Placebo + Erlotinib N = 225
PT ^a		
a. MedDRA-Version 21.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Anhang D – Kaplan-Meier-Kurven

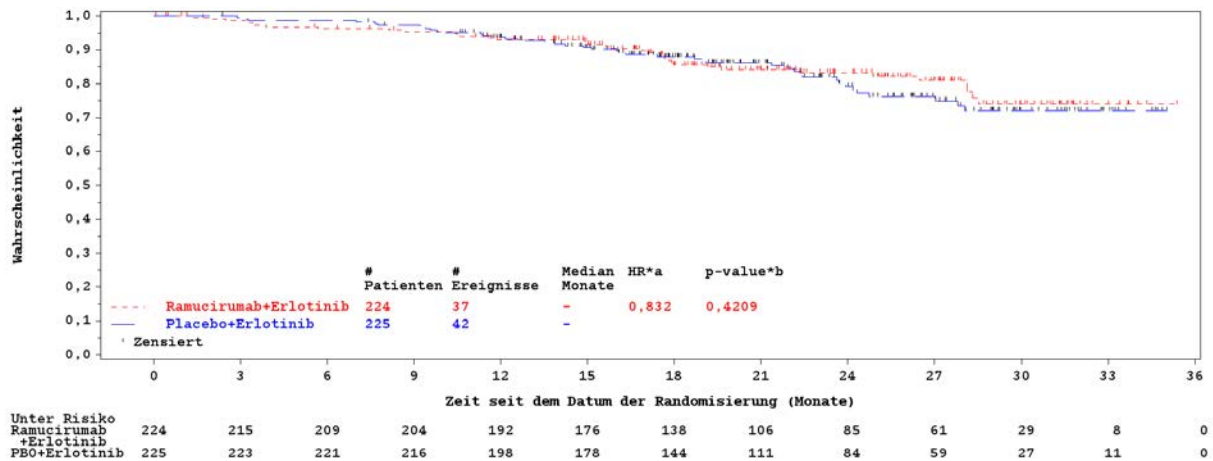


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie RELAY

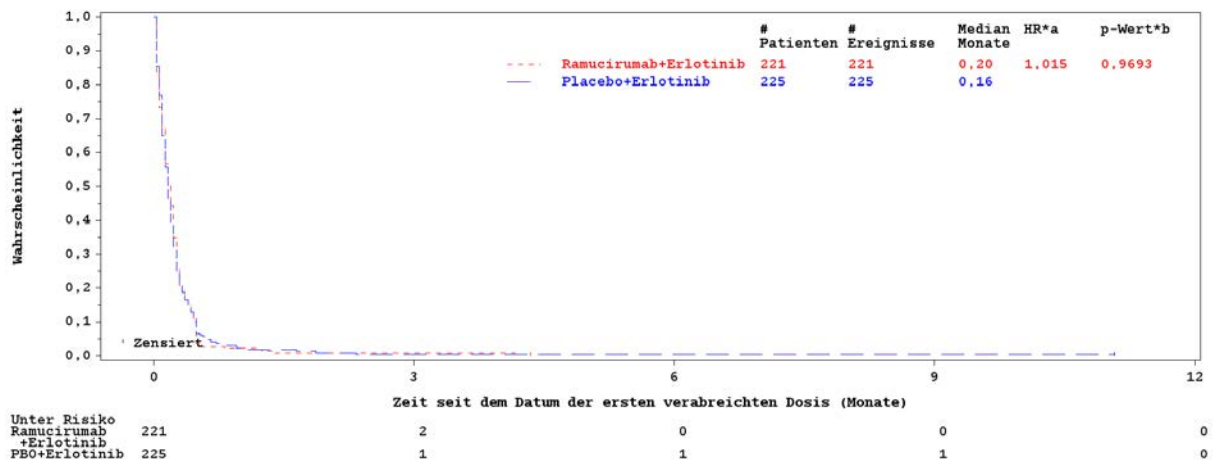


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Studie RELAY

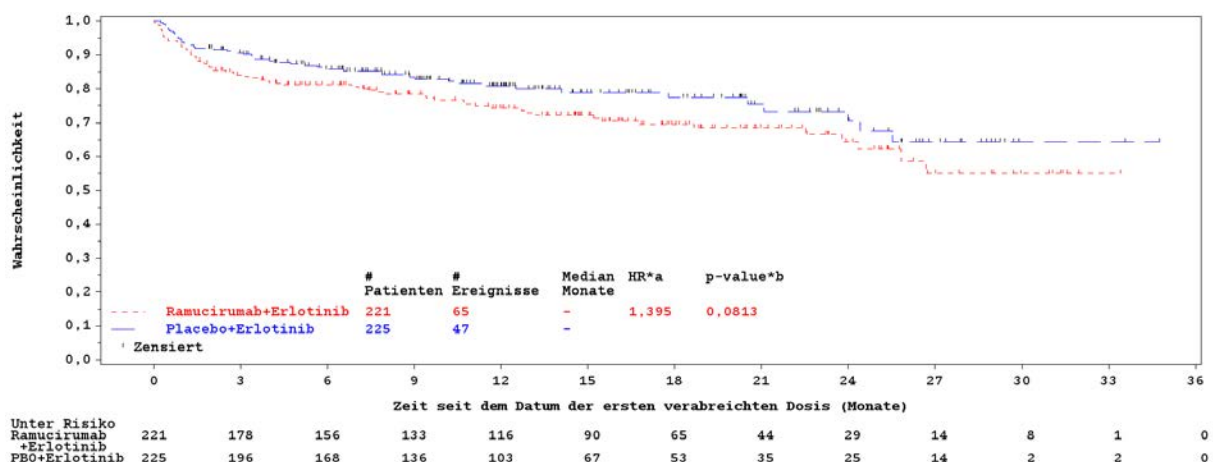


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate SUEs, Studie RELAY

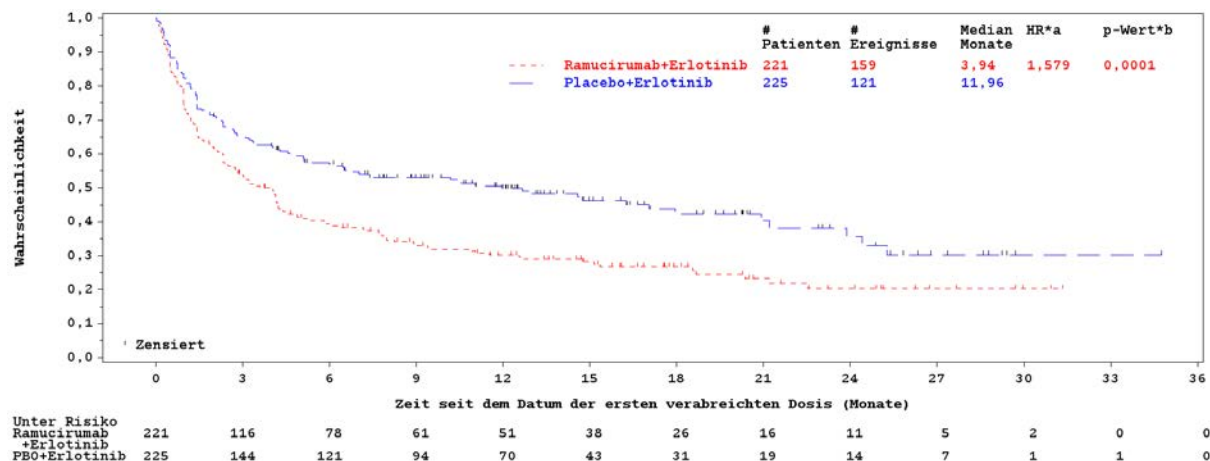


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie RELAY

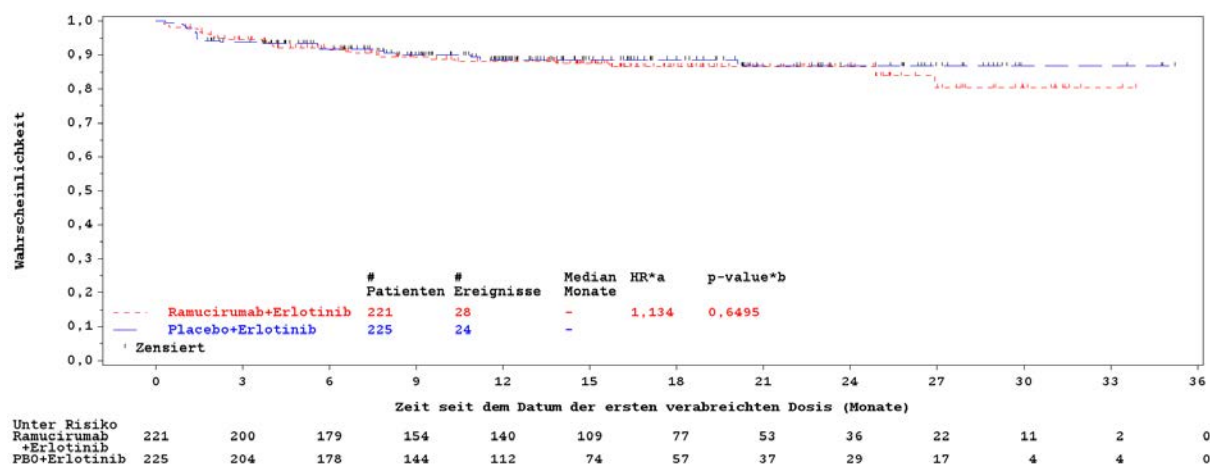


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie RELAY

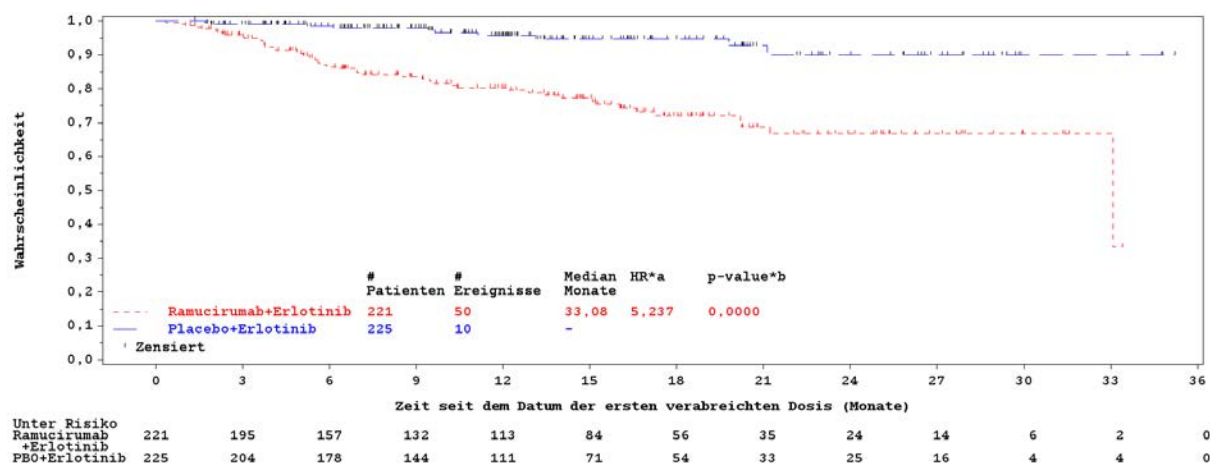


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ödem peripher (PT, UEs), Studie RELAY

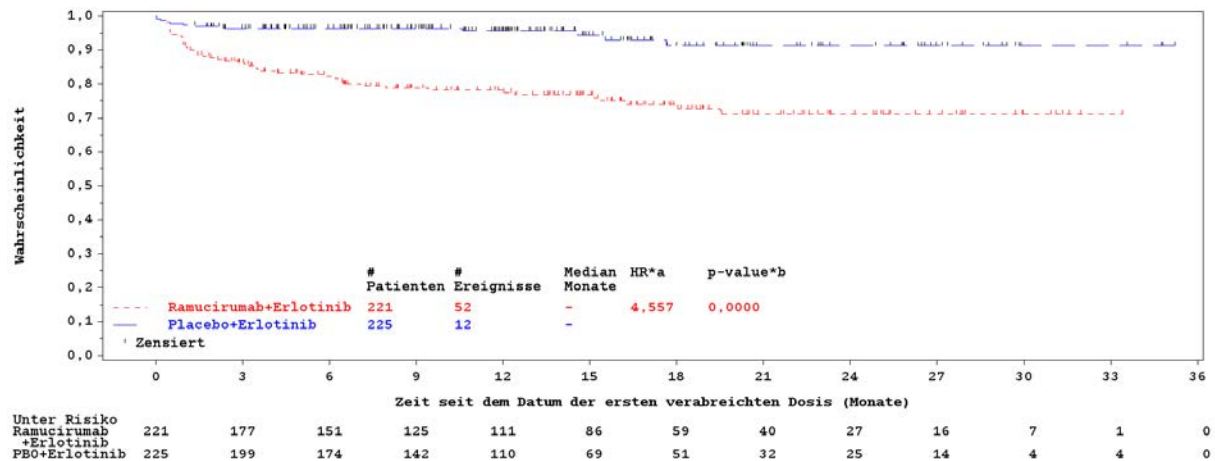


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie RELAY

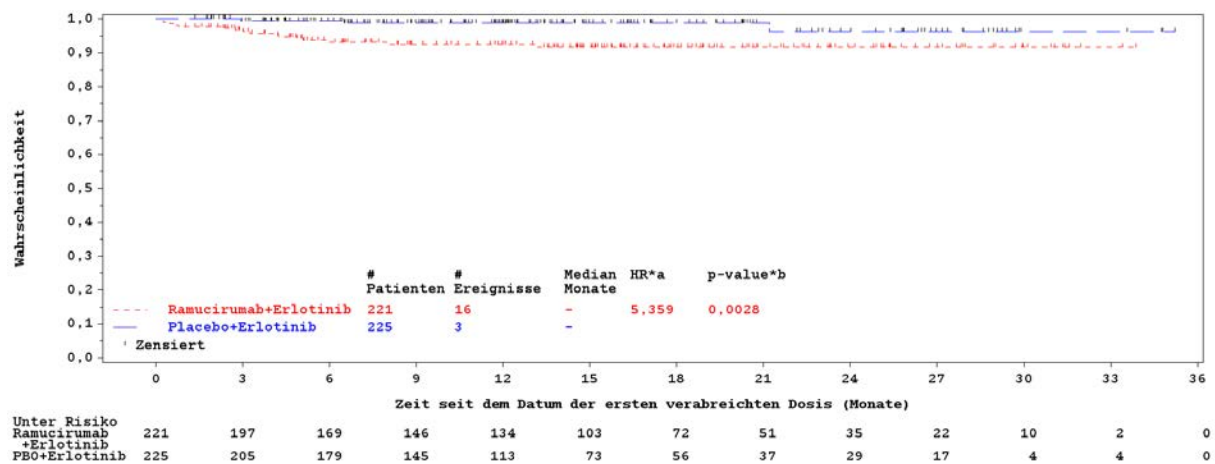


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkte Diarrhö (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie RELAY

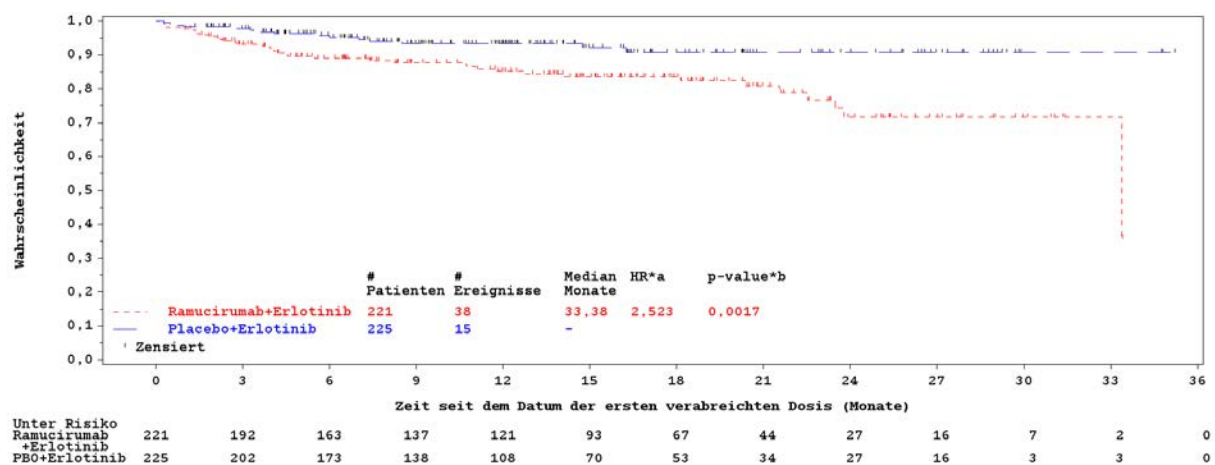


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie RELAY

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

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend 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. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Patientenliga Atemwegs- erkrankungen e. V.	nein	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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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