

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.02.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	18

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	16

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: VEGF-Ligandenfamilie und Beitrag der Rezeptoren zur Tumorangiogenese und Lymphangiogenese .....	7
Abbildung 2-2: Strategien zur Blockade des VEGFR-2 Signalweges .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische-Lymphom-Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
GARFT	Glycinamid-Ribonucleotide-Formyl-Transferase
HER	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor)
IgG1	Immunglobulin G1
Met	Mesenchymal-Epithelial-Transition-Factor
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1-Rezeptor	Programmed Death-1-Rezeptor
PS	Performance Status
PZN	Pharmazentralnummer
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
TS	Thymidylatsynthase
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Ramucirumab
<b>Handelsname:</b>	Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>ATC-Code:</b>	L01XC21

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10852282	EU/1/14/957/001	100 mg/10 mL	1 Durchstechflasche 10 mL
10852307	EU/1/14/957/001	100 mg/10 mL	1 Durchstechflasche 10 mL Klinikpackung
-*	EU/1/14/957/002	100 mg/10 mL	2 Durchstechflaschen 10 mL
10852299	EU/1/14/957/003	500 mg/50 mL	1 Durchstechflasche 50 mL
10852336	EU/1/14/957/003	500 mg/50 mL	1 Durchstechflasche 50 mL Klinikpackung
*Es werden in Deutschland nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Ramucirumab ist der erste – initial im Dezember 2014 als Orphan Drug für die Therapie des Magenkarzinoms zugelassene – monoklonale Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR-2) bindet.

Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus wird zunächst eine kurze Beschreibung der Angiogenese und relevanter Wachstumsfaktoren gegeben.

Eine große Anzahl wissenschaftlicher Publikationen belegt die zentrale Bedeutung der (Neo-)Angiogenese beim Wachstum von Tumoren über eine bestimmte minimale Größe hinaus sowie bei der Metastasierung. Die Angiogenese ist ein komplexer Prozess, in dem verschiedene Wachstumsfaktoren eine Schlüsselfunktion einnehmen. Hierunter sind z. B. auch vom Tumor selbst oder von Stromazellen sezernierte vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C und VEGF-D) und deren u. a. auf Endothelzellen exprimierten Rezeptoren (VEGFR) mit den jeweils nachgeschalteten Signalwegen zu nennen. Die VEGF-Expression korreliert mit einer schlechten Prognose bei zahlreichen soliden Tumoren [1-5], einschließlich des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [6-8]. Prinzipielle Optionen zur Krebsbehandlung durch Hemmung der Angiogenese bzw. des VEGF-Signalweges ergeben sich durch:

1. Reduzierung der VEGF-Expression durch Hemmung von hierzu führenden Signalwegen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Neutralisierung der VEGF-Aktivität
3. Blockade der VEGF-Bindung an VEGF-Rezeptoren und deren Dimerisierung
4. Hemmung der Tyrosinkinase(TK)-Aktivität der VEGF-Rezeptoren

Der Beitrag der VEGF-Ligandenfamilie und deren Rezeptoren zur Tumorangiogenese sowie Strategien zur Blockade des VEGFR-Signalweges werden in Abbildung 2-1 und Abbildung 2-2 illustriert.

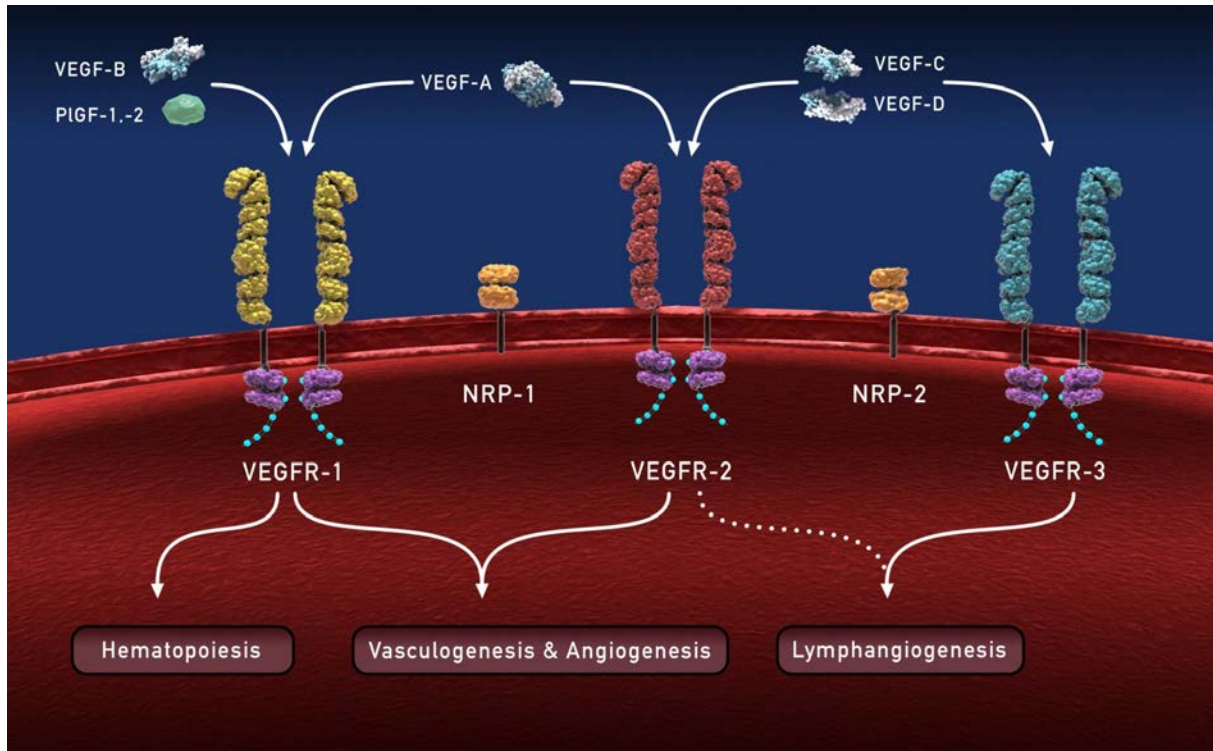
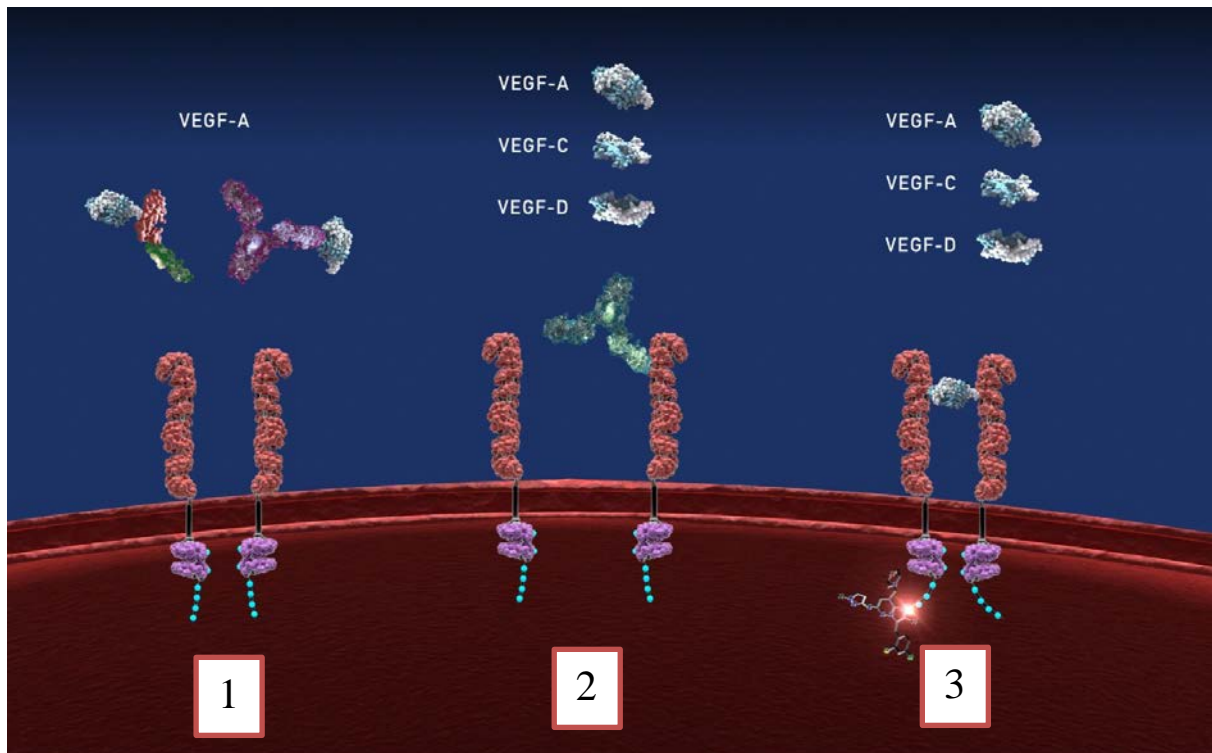


Abbildung 2-1: VEGF-Ligandenfamilie und Beitrag der Rezeptoren zur Tumorangiogenese und Lymphangiogenese

Angepasst nach Hicklin et al. und Holmes et al. [2,9]

Abkürzungen: PIGF (PIGF-1, PIGF-2) (Plazenta Wachstumsfaktor, Placental Growth Factor); NRP (NRP-1, NRP-2) Neuropilin; VEGF (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, Vascular Endothelial Growth Factor); VEGFR (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)





<b>Hemmung des VEGF-Liganden</b>	<b>Antikörper gegen VEGFR-2</b>	<b>Tyrosinkinase-Inhibitoren gegen VEGFR-2</b>
Blockiert VEGF-Bindung Inhibiert Signale durch VEGF(s)	Blockiert Liganden-Bindung Blockiert Rezeptor-aktivierung und Signalweg	Blockiert Rezeptorkinase-Aktivität und Signalweg
Bsp: Bevacizumab Aflibercept	Bsp: Ramucirumab	Bsp: Sorafenib Sunitinib Pazopanib Vandetanib Axitinib
[10-11]	[12-13]	[14]

Abbildung 2-2: Strategien zur Blockade des VEGFR-2 Signalweges

angepasst nach Moreira et al. [11] und Youssoufian et al. [14], reviewed in Tugues et al [15]

Abkürzungen: VEGF (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, Vascular Endothelial Growth Factor); VEGFR (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

Der VEGFR-2 ist nach aktueller Datenlage der primär für die mitogenen und angiogenen Effekte des VEGF-A verantwortliche Rezeptor [9]. Experimentelle Untersuchungen bestätigen, dass die VEGF-A / VEGFR-2-Interaktion eine bedeutende Rolle für die Tumorangio-genese besitzt und damit essentiell für Tumorwachstum und Metastasierung ist [1,15-16].

VEGF und VEGFR-2 werden bei einer Vielzahl von Krebserkrankungen, einschließlich der Lunge überexprimiert. Die VEGFR-2-Expression und - mit methodischen Einschränkungen - die Tumor-Mikrogefäßdichte sind beim NSCLC mit einer schlechten Prognose, mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, einem erhöhten Risiko für eine Metastasierung und Rezidiv und einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert [17-18].

Die Rationale für die klinische Entwicklung von Ramucirumab bei zahlreichen soliden Tumoren wurde durch in vitro und in vivo Untersuchungen geliefert. Dabei zeigten sich ausgeprägte antiangiogene und antitumorale Effekte in Mausmodellen mit DC101, einem Ratten-Antikörper („proof of concept“ Antikörper für Ramucirumab) gegen den murinen VEGFR-2. Auch für NSCLC wurde in zahlreichen Maus-Xenograft-Tumor-Modellen eine Wirksamkeit von DC101 nachgewiesen [19-20].

Ramucirumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch an den VEGFR-2 bindet. Diese Bindung verhindert die Interaktion des Rezeptors mit aktivierenden Liganden (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D) [12,21]. Als Konsequenz verhindert Ramucirumab das Tumorwachstum, indem die Dimerisierung – und somit Aktivierung des VEGFR-2 – inhibiert wird. Durch diese Inhibition des VEGFR-2 wird zugleich die Aktivierung der nachfolgenden intrazellulären Signalkaskade einschließlich mitogenaktivierter Proteinkinasen und der ligandeninduzierten Proliferation sowie die Migration humaner Endothelzellen verhindert [12-13,21-24].

Dem Wirkmechanismus folgend konnte in der randomisierten Phase-III-Studie REVEL die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel beim NSCLC nach Tumorprogress nachgewiesen werden [25].

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die derzeit in Deutschland zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress werden im Folgenden u. a. anhand der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms dargestellt, in der jedoch aufgrund des Erstellungsdatums 2010 [26] einige der neueren Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) nicht abgebildet sind.

Ziel einer Zweitlinien-Therapie im fortgeschrittenen Stadium des NSCLC ist die Verbesserung der Überlebenszeit sowie die Kontrolle von tumorassoziierten Symptomen. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinien-Therapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (Empfehlungsgrad A) [26].

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei Patienten, die nach einer Zweitlinien-Therapie progredient sind, kann eine Drittlinien-Therapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B). Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad D) [26].

In Bezug auf die verschiedenen Wirkstoffe stehen in Deutschland z. Z. neben Zytostatika wie Docetaxel und Pemetrexed auch eine zielgerichtete Therapie (Erlotinib) als grundsätzlich zugelassene Optionen speziell für die Zweitlinien-Therapie des NSCLC zur Verfügung. Docetaxel besitzt eine Zulassung sowohl für eine platten- als auch eine nicht-plattenepitheliale Histologie, während die Zulassung für Pemetrexed gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation auf eine Anwendung außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie eingeschränkt ist. Die erreichbaren medianen Überlebenszeiten mit einer entsprechenden Chemotherapie belaufen sich auf 7-9 Monate [27-28]. Der jeweilige Zulassungsstatus dieser Zytostatika sowie der von weiteren verfügbaren zielgerichteten Therapien, die in Abhängigkeit eines nachgewiesenen Mutationsstatus bzw. für selektierte Populationen (Histologien) in Frage kommen, sind:

- Pemetrexed: in Monotherapie zur Behandlung in Zweitlinien-Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie [29]
- Docetaxel: zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie [30]
- Erlotinib: Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat [31]
- Crizotinib: bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC [32]
- Gefitinib: Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK [33]
- Nintedanib: in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie [34]
- Afatinib: als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen [35]
- Im Jahr 2015 wurde zudem eine zentrale europäische Zulassung erteilt für:
- Ceritinib: bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven, NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden [36]

- Nivolumab: Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen [37]

Auf zytostatisch und unspezifisch wirksame Arzneimittel wie z. B. Mitomycin oder Etoposid mit einer allgemeinen, nicht-Linien abhängigen oder nicht auf eine Kombinations- oder Monotherapie festgelegten Zulassung, wird hier nicht näher eingegangen, da diese Präparate in der aktuellen Versorgungsrealität praktisch keine Rolle mehr spielen. [38] und auch bezüglich des Wirkungsmechanismus keine zusätzlichen Erkenntnisse liefern.

Ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>) wurde in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie zugelassen [39].

Bisher standen in dem relevanten Anwendungsgebiet des NSCLC mit Tumorprogress nach vorausgegangener Chemotherapie bzw. in der Zweitlinien-Therapie die zuvor aufgeführten, zugelassenen Präparate zur Verfügung, deren Wirkmechanismen nachfolgend dargestellt werden.

Die eingesetzten und beschriebenen Chemotherapeutika greifen hemmend und nicht zielgerichtet in die Zellteilung ein. Damit sollen sie primär die schneller wachsenden Tumorzellen schädigen, da sich die meisten gesunden Zellen bereits in einem ausdifferenzierten Zustand befinden, in dem weniger Zellteilung stattfindet.

Pemetrexed:

Pemetrexed ist ein antineoplastisches Antifolat, das seine Wirkung ausübt, indem es wichtige folsäureabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind. In vitro Studien zeigten, dass Pemetrexed als Antifolat mit mehreren Angriffspunkten wirkt, indem es die Thymidylatsynthase (TS), Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Glycinamid-Ribonucleotid-Formyltransferase (GARFT) blockiert, die folatabhängige Schlüsselenzyme der de novo-Biosynthese von Thymidin und Purinnucleotiden sind. Pemetrexed wird sowohl vom reduzierten Folat-Carrier als auch von membranständigen folatbindenden Proteintransportsystemen in die Zellen transportiert. Sobald es sich in der Zelle befindet, wird Pemetrexed schnell und wirksam durch das Enzym Folylpolylglutamatsynthase in Polyglutamatformen überführt. Die Polyglutamatformen werden in den Zellen zurückgehalten und sind noch stärkere Inhibitoren der TS und GARFT. Die Polyglutamatreaktion ist ein zeit- und konzentrationsabhängiger Prozess, der in Tumorzellen stattfindet und, in geringerem Maße, in normalen Zellen. Metaboliten der Polyglutamatreaktion haben eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in malignen Zellen führt [29].

**Docetaxel:**

Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt [30].

In den letzten Jahren wurden zur Behandlung des NSCLC verschiedene zielgerichtete („targeted“) Therapien zugelassen, die als niedermolekulare TKI meist gegen EGFR oder ALK oder als Multikinase-Inhibitoren u. a. gegen VEGFR gerichtet sind [40].

Als in Deutschland zugelassene Präparate sind hier zu nennen:

**Afatinib:**

Afatinib ist ein starker und selektiver irreversibler Blocker der ErbB (V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog)-Familie. Afatinib bindet kovalent an alle von den Mitgliedern der ErbB-Familie EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4 gebildeten Homo- und Heterodimere und blockiert irreversibel die Signalgebung über diese Rezeptoren [35].

**Ceritinib:**

Ceritinib ist ein oraler, hoch selektiver und potenter ALK-Inhibitor. Ceritinib hemmt sowohl in vitro als auch in vivo die Autophosphorylierung von ALK, die ALK-vermittelte Phosphorylierung von Downstream-Signalproteinen und die Proliferation ALK-abhängiger Krebszellen [36].

**Crizotinib:**

Crizotinib ist ein selektiver niedermolekularer Inhibitor der ALK-RTK und ihrer onkogenen Varianten (z. B. ALK-Fusionsereignisse und bestimmte ALK-Mutationen). Des Weiteren ist Crizotinib ein Inhibitor der Hepatozyten-Wachstumsfaktor- Rezeptor (HGFR), c-mesenchymal-epithelial-transition-factor (Met)-RTK und der Recepteur-d’Origine-Nantais (RON)-RTK. In biochemischen Assays zeigte Crizotinib eine konzentrationsabhängige Hemmung der Kinaseaktivität von ALK und c-Met und inhibierte die Phosphorylierung und modulierte Kinase-abhängige Phänotypen in zellbasierten Assays [32].

**Erlotinib:**

Erlotinib ist ein Inhibitor der TK des EGFR / menschlichen EGFR vom Typ 1 (auch bekannt als HER1, humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-1). Erlotinib ist ein starker Inhibitor der intrazellulären Phosphorylierung von EGFR. EGFR wird an der Oberfläche normaler Zellen und von Krebszellen exprimiert. In präklinischen Modellen bewirkt die Hemmung von EGFR-Phosphotyrosin den Wachstumsstillstand und / oder den Zelltod [31].

**Gefitinib:**

Gefitinib ist ein selektiver klein-molekularer Inhibitor der TK des EGFR. Es ist unabhängig von der Therapielinie bei der Behandlung von Patienten wirksam, deren Tumoren aktivierende Mutationen der EGF-RTK-Domäne aufweisen. Bei Patienten mit bekanntermaßen EGFR-mutations-negativen Tumoren zeigte sich keine klinisch relevante Aktivität [33].

Die Effekte von antiangiogenen Therapien beim NSCLC wurden in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Die zielgerichtete Therapie umfasst hierbei sowohl neutralisierende monoklonale Antikörper gegen VEGF (z. B. Bevacizumab), gegen den VEGFR-2 (Ramucirumab) als auch (orale) TKI („Multi-targeted-TKI“) mit Selektivität für VEGFR [41].

**Nintedanib:**

Nintedanib ist ein dreifach zielgerichteter Angiokinaseinhibitor, der VEGFR 1-3, von Blutplättchen abgeleitete Wachstumsfaktorrezeptoren (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR  $\alpha$  und  $\beta$ ) und die Kinaseaktivität von Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptoren (fibroblast growth factor receptor, FGFR 1–3) blockiert. Nintedanib bindet kompetitiv an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche dieser Rezeptoren und blockiert die intrazelluläre Signalübertragung, die für die Proliferation und das Überleben von Endothelzellen sowie perivaskulären Zellen (Perizyten und vaskuläre glatte Muskelzellen) entscheidend ist. Zusätzlich werden die Fms-artige Tyrosinproteinkinase (Flt) 3, lymphozytenspezifische Tyrosinproteinkinase und proto-onkogene Tyrosinproteinkinase Src inhibiert [34]. Im Gegensatz zu Nintedanib ist Ramucirumab konsistent über alle Histologien des NSCLC und nicht nur bei Adenokarzinom-Histologie wirksam [25].

**Nivolumab:**

Der humane IgG4 monoklonale Antikörper Nivolumab bindet an den „Programmed Death“-1- (PD-1)-Rezeptor und blockiert die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von antigenpräsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung [37].

Ramucirumab ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung des NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie zugelassen. Im Gegensatz zu den unspezifisch wirkenden Zytostatika wie z. B. Docetaxel und den niedermolekularen TKI ist Ramucirumab ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des VEGFR-2 bindet. Diese Bindung verhindert die Interaktion des Rezeptors mit aktivierenden Liganden (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D) [12,21]. Sowohl Ramucirumab als auch der „proof of concept“ Ratte-anti-Maus monoklonale

Antikörper DC101 sind potente Hemmer der VEGFR-2 Aktivierung und der anschließenden Signalkaskade, die in Endothelzellmigration und -proliferation und verstärkter vaskulärer Permeabilität resultiert [13,42-44].

Der Antikörper Bevacizumab (Avastin®) besitzt keine Zulassung für die Zweitlinien-Therapie des NSCLC, wird aber aufgrund seines Wirkmechanismus mit Eingriff in die Angiogenese hier dennoch beschrieben. Der gegen den VEGF bzw. VEGF-A, den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese gerichtete, monoklonale Antikörper, hemmt die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 auf der Oberfläche von Endothelzellen [15,45].

Die Expression des VEGFR-2 ist im Gegensatz zu VEGFR-1 weitgehend auf Gefäßendothelzellen beschränkt. Die Bindung von VEGF-C und VEGF-D an VEGFR-2 ist trotz der Anwesenheit des selektiv nur VEGF-A bindenden Bevacizumab möglich. Damit kann weiterhin eine Aktivierung von VEGFR-2 erfolgen. Hierdurch könnte die Wirksamkeit einer rein VEGF-Liganden gerichteten Therapie wie durch Bevacizumab beeinträchtigt sein [46-47]. Während das nicht für die Zweitlinien-Therapie des NSCLC zugelassene Bevacizumab an den Liganden VEGF-A bindet, könnte die spezifische Blockade der extrazellulären Domäne des VEGFR-2 durch Ramucirumab in der nachfolgenden Angiogenese-Kaskade einen erfolgversprechenderen Weg mit einem geringeren Risiko von Resistenzentwicklungen gegen die antiangiogene Therapie darstellen [48].

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) (Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden).*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Cyramza <sup>®</sup> ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.	nein	25. Januar 2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben sind der Fachinformation von Cyramza<sup>®</sup> entnommen [39].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Cyramza® ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie.	19. Dezember 2014
Cyramza® ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener platin- oder fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). *	19. Dezember 2014
Cyramza® ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.	25. Januar 2016
<p>* 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC21 Wirkmechanismus Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Cyramza (Ramucirumab) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44 / p42 Mitogen-aktivierten Proteinkinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.</p> <p>REGARD Studie Die REGARD Studie, eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit Cyramza plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC, wurde bei 355 Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Magenkarzinom (einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs [GEJ]) nach einer platin- oder fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS - Overall Survival), und die sekundären Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (PFS). Die Patienten mussten im metastasierten Stadium einen Tumorprogress während der Erstlinien-Behandlung oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie aufweisen oder einen Progress während einer adjuvanten Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Therapie aufweisen. Zusätzlich mussten die Patienten einen ECOG PS von 0 oder 1 haben. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, musste bei den Patienten ein Gesamtbilirubin von <math>\leq 1,5</math> mg/dl und Werte von AST und ALT <math>\leq 3</math>-facher oberer Normalwert (ULN) oder <math>\leq 5</math>-</p>	

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>facher oberer Normalwert bei vorhandenen Lebermetastasen bestimmt worden sein.</p> <p>Die Patienten wurden in einem 2:1 Verhältnis randomisiert, um entweder eine intravenöse Infusion von Cyramza 8 mg/kg (n=238) oder Placebo (n=117) alle 2 Wochen zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate (<math>\geq 10\%</math> versus <math>&lt; 10\%</math>), geografischer Region und Sitz des Primärtumors (Magen versus gastroösophagealer Übergang) stratifiziert.</p> <p>Demografische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren vergleichbar. Der ECOG Performance Status war 1 bei 72% der Patienten. Es wurden keine Patienten mit einer Leberzirrhose Child-Pugh B oder C in die Studie eingeschlossen. 11% der Cyramza-Patienten und 6% der Placebo-Patienten brachen die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Das Gesamtüberleben war bei Patienten, die Cyramza erhalten hatten, statistisch signifikant länger als bei Placebo-Patienten (Hazard Ratio [HR] 0,776; 95% KI: 0,603 bis 0,998; <math>p=0,0473</math>). Dies entspricht einem um 22% verringerten Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf 5,2 Monate für Cyramza gegenüber 3,8 Monaten für Placebo. Das progressionsfreie Überleben war bei Patienten, die Cyramza erhielten, gegenüber Placebo-Patienten statistisch signifikant länger (HR= 0.483, 95% KI = 0.376-0.620, <math>p &lt; 0,0001</math>). Dies entspricht einem um 52% reduzierten Progressions- oder Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 1,3 Monaten für Placebo auf 2,1 Monate für Cyramza. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 11 gezeigt.</p> <p>Basierend auf begrenzten Daten der REGARD Studie in Bezug auf HER2-positive Magenkarzinome oder GEJ-Adenokarzinome und auf Patienten mit einer Vorbehandlung mit Trastuzumab (in der RAINBOW Studie) wird es für unwahrscheinlich gehalten, dass Cyramza eine nachteilige oder gar keine Wirkung bei Patienten mit einem HER2-positiven Magenkarzinom hat. Subgruppenanalysen (post hoc und unstratifiziert) der mit Trastuzumab vorbehandelten Patienten in der RAINBOW Studie (n= 39) deuteten auf einen Überlebensvorteil bei diesen Patienten hin (HR 0.679, 95% KI 0.327, 1.419) und belegten einen Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) (HR 0.399, 95% KI 0.194, 0.822).</p> <p><b>Immunogenität</b></p> <p>Patienten aus zwei Phase-III-Studien, RAINBOW und REGARD, wurden an mehreren Zeitpunkten auf Anti-Drug-Antikörper (ADAs) untersucht. Von 956 Patienten wurden Proben untersucht: 527 Ramucirumab-behandelte Patienten und 429 Kontrollpatienten. Elf (2,2%) der mit Ramucirumab behandelten Patienten und zwei (0,5%) der Kontrollpatienten entwickelten ADAs. Keiner der Patienten mit ADAs entwickelte eine infusionsbedingte Reaktion. Kein Patient entwickelte neutralisierende Antikörper gegen Ramucirumab. Die Daten reichen nicht aus, um den Effekt der ADAs auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Ramucirumab einzuschätzen.</p> <p><u>Abkürzungen:</u> ADA: Anti-Drug-Antikörper (Anti-Drug Antibody), ALT: Aspartat-Aminotransferase, AST: Alanin-Aminotransferase, BSC: Best Supportive Care, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GEJ: gastroösophagealer Übergang (Gastro-esophageal Junction), HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben (Overall Survival), PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free Survival), ULN: oberer Normalwert (Upper Limit of Normal), VEGF Rezeptor-2: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2)</p>	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben in der Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Cyramza<sup>®</sup> entnommen.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Wirkmechanismen entstammen dem klinischen Studienbericht [20], den jeweiligen Fachinformationen sowie der zitierten Sekundärliteratur.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Amini A, Masoumi MS, Morris DL, Pourgholami MH. The critical role of vascular endothelial growth factor in tumor angiogenesis. *CurrCancer Drug Targets*. 2012;12(1):23-43.
2. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *JClinOncol*. 2005;23(5):1011-1027.
3. Oh SY, Kwon HC, Kim SH, Lee S, Lee JH, Graves CA, et al. Prognostic significance of serum levels of vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *Chemotherapy*. 2012;58(6):426-434.
4. Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett*. 2006;580(12):2879-2887.
5. Xie LX, Zhai TT, Yang LP, Yang E, Zhang XH, Chen JY, et al. Lymphangiogenesis and prognostic significance of vascular endothelial growth factor C in gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *IntJExpPathol*. 2013;94(1):39-46.
6. Seto T, Higashiyama M, Funai H, Imamura F, Uematsu K, Seki N, et al. Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its flt-1 and KDR receptors in stage I non-small-cell lung cancer. *Lung cancer*. 2006;53(1):91-96.
7. Andersen S, Donnem T, Al-Saad S, Al-Shibli K, Busund LT, Bremnes RM. Angiogenic markers show high prognostic impact on survival in marginally operable non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2009;4(4):463-471.
8. Jantus-Lewintre E, Sanmartin E, Sirera R, Blasco A, Sanchez JJ, Taron M, et al. Combined VEGF-A and VEGFR-2 concentrations in plasma: diagnostic and prognostic implications in patients with advanced NSCLC. *Lung cancer*. 2011;74(2):326-331.
9. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cellular signalling*. 2007;19(10):2003-2012.
10. Klettner A, Roeder J. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib in vitro: efficiency and possible additional pathways. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(10):4523-4527.

11. Moreira IS, Fernandes PA, Ramos MJ. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition--a critical review. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. 2007;7(2):223-245.
12. Lu D, Shen J, Vil MD, Zhang H, Jimenez X, Bohlen P, et al. Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(44):43496-43507.
13. Miao HQ, Hu K, Jimenez X, Navarro E, Zhang H, Lu D, et al. Potent neutralization of VEGF biological activities with a fully human antibody Fab fragment directed against VEGF receptor 2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345(1):438-445.
14. Youssoufian H, Hicklin DJ, Rowinsky EK. Review: monoclonal antibodies to the vascular endothelial growth factor receptor-2 in cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2007;13(18 Pt 2):5544s-5548s.
15. Tugues S, Koch S, Gualandi L, Li X, Claesson-Welsh L. Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *Mol Aspects Med*. 2011;32(2):88-111.
16. Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. *MAbs*. 2010;2(2):165-175.
17. Salgia R. Prognostic significance of angiogenesis and angiogenic growth factors in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011;117(17):3889-3899.
18. Fontanini G, Lucchi M, Vignati S, Mussi A, Ciardiello F, De Laurentiis M, et al. Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(12):881-886.
19. Eli Lilly and Company. Investigator's Brochure for LY3009806. 2015.
20. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVBA (IMCL CP12-1027; REVEL). A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy. Clinical Study Report. 2014.
21. Zhu Z, Hattori K, Zhang H, Jimenez X, Ludwig DL, Dias S, et al. Inhibition of human leukemia in an animal model with human antibodies directed against vascular endothelial growth factor receptor 2. Correlation between antibody affinity and biological activity. *Leukemia*. 2003;17(3):604-611.
22. Jimenez X, Lu D, Brennan L, Persaud K, Liu M, Miao H, et al. A recombinant, fully human, bispecific antibody neutralizes the biological activities mediated by both vascular endothelial growth factor receptors 2 and 3. *Mol Cancer Ther*. 2005;4(3):427-434.
23. Goldman J, Rutkowski JM, Shields JD, Pasquier MC, Cui Y, Schmokel HG, et al. Cooperative and redundant roles of VEGFR-2 and VEGFR-3 signaling in adult lymphangiogenesis. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2007;21(4):1003-1012.
24. Tvorogov D, Anisimov A, Zheng W, Leppanen VM, Tammela T, Laurinavicius S, et al. Effective suppression of vascular network formation by combination of antibodies blocking VEGFR ligand binding and receptor dimerization. *Cancer Cell*. 2010;18(6):630-640.
25. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-673.
26. Goeckjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der

Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie*. 2010;64 Suppl 2:e1-164.

27. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(10):2095-2103.
28. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1589-1597.
29. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Alimta® 100 mg / 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. November 2012.
30. Aventis Pharma S.A. Fachinformation Taxotere® 20 mg/1 mL, 80 mg/4 mL, 160 mg/8 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Mai 2015.
31. Roche Registration Limited. Fachinformation Tarceva® 25 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Dezember 2013.
32. Pfizer Limited. Fachinformation Xalkori® 200 mg / 250 mg Hartkapseln. November 2015.
33. Astra Zeneca AB. Fachinformation Iressa® 250 mg Filmtabletten. September 2014.
34. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Vargatef® 100 mg Weichkapseln. März 2015.
35. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Giotrif® 20 mg Filmtabletten. September 2015.
36. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln. August 2015.
37. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Opdivo® 10 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2015.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-084. Ramucirumab - zur Behandlung des fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms. 2014.
39. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.
40. Stinchcombe TE. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2014;6(5):240-253.
41. Villaruz LC, Socinski MA. The Role of Anti-angiogenesis in Non-small-cell Lung Cancer: an Update. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(6):448.
42. Rockwell P, Neufeld G, Glassman A, Caron D, Goldstein N. In vitro neutralization of vascular endothelial growth factor activation of Flk-1 by a monoclonal antibody. *Mol Cell Diff*. 1995;3(1):91-109.
43. Prewett M, Huber J, Li Y, Santiago A, O'Connor W, King K, et al. Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors. *Cancer research*. 1999;59(20):5209-5218.
44. Spratlin J. Ramucirumab (IMC-1121B): Monoclonal antibody inhibition of vascular endothelial growth factor receptor-2. *Curr Oncol Rep*. 2011;13(2):97-102.
45. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin® 25 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juli 2015.

46. Clarke JM, Hurwitz HI. Targeted inhibition of VEGF receptor 2: an update on ramucirumab. *Expert opinion on biological therapy*. 2013;13(8):1187-1196.
47. Poole RM, Vaidya A. Ramucirumab: first global approval. *Drugs*. 2014;74(9):1047-1058.
48. Wadhwa R, Taketa T, Sudo K, Blum-Murphy M, Ajani JA. Ramucirumab: a novel antiangiogenic agent. *Future Oncol*. 2013;9(6):789-795.