

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Ramucirumab (Cyramza®)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 14.02.2020

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite    |
|---|----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis</b> .....   | <b>1</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>4</b> |
| <b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....   | <b>6</b> |
| 1.1 Administrative Informationen.....   | 7        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....  | 8        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....   | 10       |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....   | 13       |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....   | 17       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 25       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....  | 29       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....  | 35       |

## Tabellenverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....   | 7            |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....  | 7            |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 7            |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....  | 8            |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....   | 10           |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....   | 11           |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....  | 14           |
| Tabelle 1-8: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der <b>Teilpopulation A</b> aus der Studie RELAY <sup>a</sup> .....                                     | 18           |
| Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 21           |
| Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 27           |
| Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 28           |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....   | 29           |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....   | 30           |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....                          | 30           |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....                   | 31           |
| Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....   | 31           |

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AD               | Absolute Differenz  |
| ADA              | Anti-Drug-Antibody  |
| AFP              | Alpha-1-Fetoprotein   |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                   |
| ASBI             | Average Symptom Burden Index  |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                                  |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events                            |
| del 19           | Deletion in Exon 19   |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie          |
| ECOG             | Eastern Cooperative Oncology Group  |
| EGFR             | Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)   |
| EQ-5D VAS        | European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions Visual Analogue Scale |
| EU               | Europäische Union   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung   |
| HCC              | Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)                      |
| HR               | Hazard Ratio  |
| IgG1             | Immunglobulin G1  |
| KI               | Konfidenzintervall  |
| L858R            | Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR |
| LCSS             | Lung Cancer Symptom Scale   |
| MMRM             | Mixed Effect Model Repeated Measures                                      |
| NB               | Nicht berechenbar   |
| NE               | Nicht erreicht  |
| NSCLC            | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)           |
| mKRK             | metastasiertes Kolorektalkarzinom   |
| PS               | Performance Status  |
| PT               | Bevorzugter Begriff (Preferred Term)                                      |

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| SOC              | Organklassensystem (System Organ Class)   |
| T790M            | Substitution der Aminosäure Threonin durch Methionin an Position 7908                           |
| TKI              | Tyrosinkinase-Inhibitor   |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis  |
| VEGF             | Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)                   |
| VEGFR            | Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) |
| ZNS              | Zentrales Nervensystem  |
| ZVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie  |

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|  |   |
|--|---|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Lilly Deutschland GmbH  |
| <b>Anschrift:</b>                              | Werner-Reimers-Straße 2 – 4<br>61352 Bad Homburg<br>Deutschland |

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>Name:</b>     | Jonas Killer  |
| <b>Position:</b> | Market Access Strategy Manager<br>Corporate Affairs             |
| <b>Adresse:</b>  | Werner-Reimers-Straße 2 – 4<br>61352 Bad Homburg<br>Deutschland |
| <b>Telefon:</b>  | +49-6172 2732651  |
| <b>Fax:</b>      | +49-6172 2732283  |
| <b>E-Mail:</b>   | marketaccess@lilly.com  |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|  |   |
|--|---|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Eli Lilly Nederland B.V.                            |
| <b>Anschrift:</b>                              | Papendorpseweg 83<br>3528 BJ Utrecht<br>Niederlande |



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: 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  |

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Ramucirumab ist der erste humane, monoklonale Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR)-2 bindet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Ramucirumab in Kombination mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Erlotinib zugelassen.

Ramucirumab bindet an die extrazelluläre Domäne des humanen VEGFR-2 (nicht hingegen an die Subtypen VEGFR-1 und -3) und verhindert die Interaktion des Rezeptors mit dessen aktivierenden Liganden (vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D). Durch die Anlagerung verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGFR-2 und der nachgelagerten Signalkaskaden und letztendlich die Liganden-induzierte Proliferation und Migration von Endothelzellen. Endothelzellen initiieren die Sprossung neuer, von bereits vorhandenen Blutgefäßen ausgehender Gefäße (Angiogenese). Durch die ausbleibende Aktivierung der Endothelzellen wird die Gefäßneubildung im Tumor gehemmt.

Erlotinib bindet reversibel an die Tyrosinkinase-Domäne des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) und inhibiert so ebenfalls die nachgelagerten Signalkaskaden.

Einige präklinische Studien haben gezeigt, dass die vom VEGFR und die vom EGFR ausgehenden Signalkaskaden miteinander verbunden sind. Es erscheint daher naheliegend, dass

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die duale Blockade der VEGFR- und EGFR-Signalkaskaden wirksamer sein könnte als die separate Blockade der VEGFR- bzw. der EGFR-Signalkaskade.

Positive klinische Studienergebnisse bei dualer Blockade der VEGFR- und EGFR-Signalkaskaden führten zur Initiierung der randomisierten, kontrollierten Studie RELAY, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Erstlinien-Therapie gezeigt wurden.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)  | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| Cyramza <sup>®</sup> ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor- (epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen (siehe Abschnitt 5.1 <sup>b</sup> ). | 23.01.2020                    | A                                 |
| Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor.<br>a: Angabe „A“ bis „Z“.<br>b: Zum Wortlaut der Fachinformation bezüglich Abschnitt 5.1 siehe Tabelle 1-6.  |                               |                                   |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>   | <b>Datum der<br/>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 Fluoropyrimidin-haltiger 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 Fluoropyrimidin-haltiger 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                          |
| Cyramza® 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.  | 25. Januar 2016                          |
| Cyramza® ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von $\geq 400$ ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.   | 01. August 2019                          |
| <p>*Abschnitt 5.1</p> <p><b>Pharmakodynamische Eigenschaften</b></p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC21</p> <p><u>Wirkmechanismus</u></p> <p>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> |  |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>  | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|--|--|
| <p><u>Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit</u></p> <p>[Es folgt eine Aufzählung der in den verschiedenen Anwendungsgebieten durchgeführten pivotalen Studien; die detaillierte Beschreibung kann der Fachinformation (Stand Januar 2020) entnommen werden].</p> <p><u>Magenkarzinom</u></p> <p><i>RAINBOW-Studie</i></p> <p><i>REGARD-Studie</i></p> <p><u>Kolorektalkarzinom</u></p> <p><i>RAISE-Studie</i></p> <p><u>NSCLC</u></p> <p><i>RELAY-Studie</i></p> <p><i>REVEL-Studie</i></p> <p><u>HCC</u></p> <p><i>REACH-2 Studie</i></p> <p><u>Patienten mit einem ECOG-Performance Status (PS) <math>\geq 2</math></u></p> <p>Patienten mit ECOG <math>\geq 2</math> waren von den pivotalen Studien in allen Indikationen ausgeschlossen. Deshalb sind Verträglichkeit und Wirksamkeit von Cyramza in dieser Patientengruppe unbekannt.</p> <p><u>Immunogenität</u></p> <p>Patienten aus zwei Phase-3-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>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cyramza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit einem Adenokarzinom des Magens, des Kolons oder Rektums, des Lungen- und des hepatozellulären Karzinoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p> |  |
| <p>Abkürzungen: ADA: Anti-Drug-Antibody; AFP: Alpha-1-Fetoprotein; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; mKRR: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PS: Performance Status; VEGFR-2: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2.</p>   |  |

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |   | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie  |
|---|---|--|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung   |  |
| A   | <b>Teilpopulation A:</b><br>Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R         | <b>Erlotinib</b> oder Afatinib oder Gefitinib oder Osimertinib   |
|   | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib</li> <li>• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</li> <li>• Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</li> <li>• Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> <li>• Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Performance Status [PS] 2 als Alternative zur Platin-haltigen Kombinationsbehandlung).</li> </ul> |
| Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; PS: Performance Status<br>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |   |  |

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) fand am 19. Juli 2018 statt (Vorgangsnummer 2018-B-082).

Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs war das Anwendungsgebiet für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib noch auf Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen Deletion in Exon 19 (del 19) oder Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 (L858R) eingeschränkt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde vom G-BA Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib bestimmt. Seit dem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 19. Juli 2018 entfiel im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 bzw. L858R. Zudem wurden mit Osimertinib und Dacomitinib zwei weitere Wirkstoffe im vorliegenden Anwendungsgebiet (Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen) zugelassen und deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bewertet.

Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Osimertinib (Vorgangsnummer 2018-07-15-D-369) erfolgte durch den G-BA unter Berücksichtigung weiterer möglicher EGFR-aktivierender Mutationen (außer del 19 bzw. L858R) eine differenzierte Festlegung der ZVT. Im Verfahren zu Dacomitinib (Vorgangsnummer 2017-B-191) wurde bei der Festlegung der ZVT zusätzlich Osimertinib berücksichtigt.

Aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA und den aktuellen Beschlüssen zu den Wirkstoffen Osimertinib und Dacomitinib ergibt sich somit folgende ZVT:

(1) Teilpopulation A: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R:

- **Erlotinib** oder Afatinib oder Gefitinib oder Osimertinib

Der pharmazeutische Unternehmer wählt aus der ZVT **Erlotinib** zur Darlegung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus.

(2) Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener 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:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Performance Status [PS] 2 als Alternative zur Platin-haltigen Kombinationsbehandlung).

Für erwachsene NSCLC-Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R können im vorliegenden Dossier keine Ergebnisse zur Darlegung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens dargestellt werden. Eine Wahl der ZVT durch den pharmazeutischen Unternehmer entfällt somit.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Ableitung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber der ZVT Erlotinib für Teilpopulation A erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie RELAY, die Ramucirumab + Erlotinib mit Placebo + Erlotinib verglich. In der Studie RELAY wurden ausschließlich nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R eingeschlossen. Tabelle 1-8 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse in den einzelnen Endpunktkategorien bzw. Endpunkten, die zur Bewertung des Zusatznutzens für Teilpopulation A herangezogen werden.

Für Teilpopulation B (Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R) liegt keine Studie zu Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib vor. Es werden keine Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Teilpopulation B dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse für **Teilpopulation A** aus der Studie RELAY<sup>a</sup>

| <b>Zielgröße<br/>Endpunkt</b>  | <b>Ramucirumab + Erlotinib vs.<br/>Placebo + Erlotinib<br/>HR [95%-KI]<br/>p-Wert<br/>Mediane Zeit bis zum Ereignis<sup>b</sup><br/>Absolute Differenz (AD)<sup>c</sup></b> |
|--|---|
| <b>Mortalität</b>  |   |
| Gesamtüberleben<br>( <i>interim</i> )  | 0,83<br>[0,53; 1,30]<br>0,4209  |
| <b>Morbidität</b>  |   |
| <b>Progressionsfreies Überleben</b>  |   |
| Progressionsfreies Überleben   | 0,59<br>[0,46; 0,76]<br>< 0,0001<br>19,35 Monate vs. 12,39 Monate<br>6,96 Monate  |
| Progressionsfreies Überleben 2   | 0,69<br>[0,49; 0,97]<br>0,0325<br>NE vs. NE<br>NB   |
| <b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod</b>          |   |
| Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod                 | 0,68<br>[0,54; 0,87]<br>0,0016<br>17,64 Monate vs. 12,45 Monate<br>5,19 Monate  |
| <b>Symptomatik (erhoben mittels LCSS; Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 mm)</b> |   |
| Summenscore des LCSS   | 0,91<br>[0,64; 1,28]<br>0,5657  |
| ASBI   | 0,96<br>[0,68; 1,34]<br>0,7861  |
| Appetitlosigkeit   | 1,09<br>[0,84; 1,41]<br>0,5244  |
| Müdigkeit  | 0,98<br>[0,75; 1,28]<br>0,8632  |
| Husten   | 1,05<br>[0,78; 1,42]<br>0,7596  |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <b>Zielgröße</b><br>Endpunkt                                       | <b>Ramucirumab + Erlotinib vs.<br/>Placebo + Erlotinib</b><br><b>HR [95%-KI]</b><br><b>p-Wert</b><br><b>Mediane Zeit bis zum Ereignis<sup>b</sup></b><br><b>Absolute Differenz (AD)<sup>c</sup></b> |
|--|---|
| Kurzatmigkeit  | 1,08<br>[0,80; 1,45]<br>0,6453  |
| Sputum blutig  | 1,94<br>[1,17; 3,23]<br>0,0096  |
| Schmerzen  | 1,06<br>[0,79; 1,41]<br>0,7146  |
| Lungenkrebsbeschwerden   | 0,92<br>[0,68; 1,26]<br>0,6131  |
| Aktivitätsbeeinträchtigung   | 1,27<br>[0,98; 1,64]<br>0,0756  |
| Lebensqualität   | 1,20<br>[0,92; 1,56]<br>0,1787  |
| <b>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</b>              |   |
| Zeit bis zur Verschlechterung der<br>EQ-5D VAS $\geq 7$ mm         | 0,93<br>[0,72; 1,21]<br>0,5935  |
| <b>Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen</b>                    |   |
| Zeit bis zur Diagnose von ZNS-<br>Metastasen                       | 0,16<br>[0,03; 0,85]<br>0,0175<br>NE vs. NE<br>NB   |
| <b>Sicherheit</b>  |   |
| <b>Unerwünschte Ereignisse (Zeit bis zum Auftreten)</b>            |   |
| Jegliche unerwünschte Ereignisse                                   | 1,02<br>[0,84; 1,22]<br>0,9693  |
| Jegliche schwerwiegende unerwünschte<br>Ereignisse                 | 1,40<br>[0,96; 2,03]<br>0,0813  |
| Jegliche schwere unerwünschte<br>Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) | 1,58<br>[1,25; 2,00]<br>0,0001<br>3,94 Monate vs. 11,96 Monate<br>8,02 Monate   |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Zielgröße<br>Endpunkt   | <b>Ramucirumab + Erlotinib vs.<br/>Placebo + Erlotinib</b><br><b>HR [95%-KI]</b><br><b>p-Wert</b><br><b>Mediane Zeit bis zum Ereignis<sup>b</sup></b><br><b>Absolute Differenz (AD)<sup>c</sup></b> |
|---|---|
| Jegliche unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben  | 1,13<br>[0,66; 1,96]<br>0,6495  |
| <b>Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) mit einer Inzidenz <math>\geq 5\%</math></b>  |   |
| PT Hypertonie   | 4,56<br>[2,43; 8,54]<br>< 0,0001<br>NE vs. NE<br>NB   |
| PT Diarrhö  | 5,36<br>[1,56; > 9,99]<br>0,0028<br>NE vs. NE<br>NB   |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 2,52<br>[1,39; 4,59]<br>0,0017<br>33,38 vs. NE<br>NB  |
| <p>Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Toxicity Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; NE: Nicht erreicht; NB: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>a: Datenschnitt vom 23.01.2019 (Datenschnitt für die Primäranalyse)</p> <p>b: Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis nur bei statistisch signifikantem Unterschied</p> <p>c: Angaben zur Absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied.</p> |   |

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |   | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|---|---|---|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung   |   |
| A   | <b>Teilpopulation A:</b><br>Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R         | ja  |
|   | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | nein  |
| Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR.<br>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Angabe „ja“ oder „nein“. |   |   |

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

### Zusammenschau der Ergebnisse für Teilpopulation A

Als randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie der Phase 3 im Parallelgruppen-Design entspricht die Studie RELAY der Evidenzstufe Ib der Evidenzklassifizierung. Die Studie RELAY weist im Hinblick auf Planung, Durchführung und Auswertung eine hohe Qualität auf, das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft. Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert. Außerdem weisen die Ergebnisse der Studie RELAY eine hohe externe Validität auf, sie können auf den Versorgungskontext in Deutschland übertragen werden.

Alle Endpunkte der Mortalität und Morbidität weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Zu den Wirksamkeitsendpunkten, aus denen sich ein Zusatznutzen ableiten lässt, liegen somit keine Hinweise vor, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens notwendig machen. Aus den Ergebnissen der Studie RELAY lässt sich folglich ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber der ZVT Erlotinib ableiten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib bei der Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R. Insbesondere führt die Behandlung mit Ramucirumab + Erlotinib zu einer langfristigen Vermeidung des Krankheitsprogresses (progressionsfreies Überleben). Hervorzuheben ist dabei, dass Patienten mit Mutationsstatus L858R in gleichem Maße von der Therapie mit Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib profitieren wie Patienten mit Mutationsstatus del 19. In bisherigen Studien zu TKI im vorliegenden Anwendungsgebiet erreichten Patienten mit der aktivierenden Mutation L858R ein geringeres medianes progressionsfreies Überleben als Patienten mit del 19. Folglich leitet sich für Patienten mit NSCLC und der aktivierenden Mutation L858R ein zusätzlicher therapeutischer Bedarf ab.

Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben spiegeln sich in einer Verlängerung der Zeit bis zu einer ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod wider. Dies ist insbesondere in der vorliegenden Therapiesituation patientenrelevant, da unter anderem der Einsatz einer toxischen Chemotherapie hinausgezögert werden kann.

Darüber hinaus stellen die Ergebnisse zur Zeit bis zur Diagnose von Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) für die Patienten eine relevante Vermeidung schwerwiegender Symptome dar. Dies begründet sich nicht alleine durch die mit dem erstmaligen Auftreten von ZNS-Metastasen signifikant verschlechterte Prognose in Verbindung mit einer neu auftretenden Symptomatik (z. B. Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle und Verwirrtheit), sondern auch durch die Vermeidung belastender Therapieoptionen für ZNS-Metastasen, welche mit einer erheblichen Morbidität der Patienten verbunden sein können.

Mit Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib steht damit eine effektive Therapieoption für die Erstlinien-Therapie zur Verfügung.

Die ausgeprägte Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Ramucirumab und Erlotinib bietet zudem den Vorteil eines gut abgestimmten Gesamttherapieplans unter Berücksichtigung sequenzieller zielgerichteter Therapieoptionen. So besteht bei Einsatz von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib in der Erstlinien-Therapie die Möglichkeit, bei Patienten, deren Tumor aufgrund einer erworbenen T790M-Mutation progredient wird, Osimertinib in der Zweitlinie einzusetzen. Damit bietet sich der Vorteil, diese Patienten mit zwei effektiven zielgerichteten Therapiestrategien sequentiell zu behandeln und damit eine weniger effektive und toxischere Chemotherapie hinauszuzögern. Eine T790M-Mutation kann bei 30-65% der Patienten, die während einer Therapie mit EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation einen Progress zeigen, nachgewiesen werden. Somit steht für etwa die Hälfte der Patienten, die Ramucirumab + Erlotinib als Erstlinien-Therapie erhalten, in der Zweitlinien-Therapie mit Osimertinib anstelle einer Chemotherapie eine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung.

Für die Sicherheitsendpunkte (mit Ausnahme des Endpunkts Zeit bis zum Auftreten unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben) kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Das Sicherheitsprofil von Ramucirumab in

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination mit Erlotinib ist insgesamt als gut zu bezeichnen. Beide Wirkstoffe sind bereits in der Indikation NSCLC zugelassen, in Kombination verstärken sich vereinzelt die unerwünschten Ereignisse (UE) der Wirkstoffe. Für Erlotinib typische therapieassoziierte UE, beispielsweise Abweichungen von Laborparametern (Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht), Alopezie und Diarrhö, treten in der Kombination mit Ramucirumab häufiger und / oder in einem schwereren Grad auf. In der Studie RELAY ergeben sich darüber hinaus keine Hinweise, mit der Ausnahme des Items Sputum blutig der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS, gemessen mittels der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 15$ mm), dass sich das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie negativ auf den Gesundheitszustand oder die Symptomatik der Patienten auswirkt. Für das Item Sputum blutig deuten die Mittelwerte zu Baseline und zu Behandlungsende in beiden Therapiearmen auf eine geringe Ausprägung hin. Neben den Ereigniszeitanalysen wurde für den LCSS auch die mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert unter Verwendung eines Mixed Effect Model Repeated Measures (MMRM) analysiert. Die Ergebnisse zum Item Sputum blutig deuten darauf hin, dass der Effekt als klinisch irrelevant bewertet werden kann (95% KI des Hedges'g liegt nicht außerhalb der Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2). Zudem wurde das dem Item entsprechende, von klinischer Seite berichtete UE Hämoptyse in beiden Studienarmen ebenfalls selten und nur in niedrigen Schweregraden beobachtet (kein UE Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ). Dies deutet daraufhin, dass die Unterschiede im Item Sputum blutig keine klinisch relevante Verschlechterung der Symptomatik darstellen.

Der Unterschied bei den UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib ist zum Großteil auf das häufigere Auftreten von Hypertonie (Preferred Term), Diarrhö (Preferred Term) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (System Organ Class) zurückzuführen. Die jeweiligen UE ließen sich in der Studie gut therapieren und führten nur in Einzelfällen zu Dosisanpassungen oder Behandlungsabbrüchen. Für Hypertonie und Diarrhö wurden keine Ereignisse CTCAE-Grad  $\geq 4$  beobachtet. Bei einem Vergleich einer Kombinationstherapie wie Ramucirumab + Erlotinib mit einer Monotherapie wie Erlotinib sind Unterschiede hinsichtlich therapieassoziierter UE erwartbar und müssen sorgfältig mit den Vorteilen bei der Wirksamkeit abgewogen werden. In Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten jeglicher schwerwiegender UE und jeglicher UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

**Gesamtschau der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens**

In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien ist für Teilpopulation A eine gegenüber der ZVT deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und Zusatznutzens festzustellen, die insbesondere auf einer Hinauszögerung des Krankheitsprogresses und damit auf einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Symptome beruht. Diese deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und Zusatznutzens zeigt sich auch im progressionsfreien Überleben 2 und in der Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod. Insbesondere stellt auch die Verlängerung der Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen eine relevante Vermeidung schwerwiegender Symptome dar.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe ist bekannt, da die Wirkstoffe bereits in der Indikation NSCLC zugelassen sind. In der Kombinationstherapie verstärkten sich vereinzelt UE der Wirkstoffe, diese waren in der Studie RELAY aber gut handhabbar. Die häufiger auftretenden UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  sind vor allem auf Hypertonie (Preferred Term), Diarrhö (Preferred Term) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (System Organ Class) zurückzuführen, die in der Regel gut therapierbar waren und in der Studie RELAY nicht zu einer erhöhten Abbruchrate führten. Dementsprechend zeigen auch patientenberichtete Endpunkte, dass der geringere Nutzen in der Kategorie Sicherheit nicht zu einer Beeinträchtigung des Gesundheitszustands und der Gesamtsymptomatik führte.

Für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R ist im Vergleich zur ZVT in Summe für **Teilpopulation A** somit ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** abzuleiten.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Bei der Zielpopulation von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib handelt es sich um erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Dabei kann zwischen der Patientengruppe mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R (Teilpopulation A) sowie Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen unterschieden werden (Teilpopulation B).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben die Patienten im metastasierten Stadium des NSCLC (Stadium IV) noch keine systemische Therapie erhalten. In der Zulassungsstudie RELAY waren Patienten ausgeschlossen, die eine antitumorale Therapie in Stadium IIIB / IV erhalten hatten. Eine bereits abgeschlossene neoadjuvante / adjuvante Therapie war in denjenigen Fällen erlaubt, in denen mindestens 12 Monate zwischen der Therapie und der Metastasierung der Erkrankung lagen. Eine vorherige Behandlung mit einem TKI war ebenfalls nicht erlaubt. Es handelt sich somit um eine Erstlinien-Therapie bei den Patienten in der Zielpopulation.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

TKI sind in der Erstlinien-Therapie des metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen der Behandlungsstandard. Bei quasi allen behandelten Patienten schreitet die Erkrankung unter der Erstlinien-Therapie mit TKI jedoch weiter fort. Eine Progression ist in der Regel verbunden mit der Entwicklung einer Resistenz gegenüber den eingesetzten TKI. In vielen Fällen sind Patienten mit einer Resistenz nicht mehr mit weiteren zielgerichteten TKI behandelbar. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Onkologie (DGHO) empfehlen in dieser Situation eine Platin-haltige Chemotherapie. Eine Besonderheit stellt in diesem Kontext die durch eine T790M-Mutation bedingte Resistenzentwicklung dar. Bei den Patienten, die in der Erstlinien-Therapie unter einem TKI der ersten oder zweiten Generation aufgrund einer T790M-Mutation einen Progress erleiden, ist Osimertinib als TKI der dritten Generation der einzige zielgerichtete, wirksame und von den Leitlinien empfohlene Wirkstoff für die Zweitlinien-Therapie (Zulassung im Februar 2016).

Da der TKI Osimertinib auch zunehmend in der Erstlinie eingesetzt wird, fehlen in der Zweitlinie für Patienten, die durch eine T790M-Mutation gegen andere TKI resistent geworden sind, zielgerichtete Therapie-Alternativen. Bei einem Tumorprogress unter Osimertinib ist eine Platin-haltige Chemotherapie die einzige Option für die nächste Therapielinie, da in der Regel eine mit TKI nicht mehr therapierbare Resistenz vorliegt. Durch die Kombination von Ramucirumab + Erlotinib erhöht sich das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Erlotinib-Monotherapie um 7 Monate bei handhabbaren UE, wodurch eine relevante Therapieoption für die Erstlinie zur Verfügung steht. Bei Einsatz von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib in der Erstlinien-Therapie besteht somit die Möglichkeit, bei Patienten, deren Tumor aufgrund einer erworbenen T790M-Mutation unter TKI-Therapie in der Erstlinie progredient wird, Osimertinib in der Zweitlinie einzusetzen. Damit bietet sich der Vorteil, diese Patienten mit zwei zielgerichteten Therapiestrategien sequentiell zu behandeln und damit eine weniger effektive und toxischere Chemotherapie hinauszuzögern.

Nicht alle Patienten, die an einem NSCLC mit einer aktivierenden EGFR-Mutation erkrankt sind, profitieren in gleichem Maße von einer zielgerichteten Therapie, da Tumore je nach Art der aktivierenden EGFR-Mutation unterschiedlich sensitiv auf zielgerichtete Wirkstoffe ansprechen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit L858R. In den Subgruppenanalysen von großen Phase-III-Studien zu TKI, wie der EURTAC für Erlotinib, der IPASS für Gefitinib oder der Lux-Lung 3- bzw. der Lux-Lung 6-Studie für Afatinib, wurde für Patienten mit L858R im Vergleich mit Patienten mit del 19 ein kürzeres medianes progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt) berichtet. Folglich leitet sich für Patienten mit NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen, die weniger gut auf die bisher verfügbaren TKI ansprechen, ein zusätzlicher therapeutischer Bedarf ab. Die in der Literatur für TKI beschriebenen Unterschiede bezüglich des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit L858R im Vergleich zu Patienten mit del 19 sind in der Studie RELAY für die Kombination aus Ramucirumab und Erlotinib nicht beobachtet worden.

Der Einsatz der Kombination aus Ramucirumab und Erlotinib in der Erstlinie erlaubt es, Patienten mit Tumorprogress bei Auftreten einer T790M-Mutation in der Zweitlinie mit Osimertinib zu behandeln. Für diese Patienten kann dadurch der Einsatz einer im Vergleich toxischeren und weniger wirksamen Chemotherapie verzögert werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit L858R, da diese Patientengruppe von Ramucirumab + Erlotinib im gleichen Maße profitiert wie die Patienten mit del 19.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |   | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|---|--|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung   |  |
| A  | <b>Teilpopulation A:</b><br>Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R         | 505 – 1.712                                    |
|  | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 65 – 277                                       |
| Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR.<br>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |   |  |

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |   | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen   | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung   |  |                          |                                 |
| A   | <b>Teilpopulation A:</b><br>Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R         | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R         | gering                   | 505 – 1.712                     |
|   | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | nicht belegt             | 65 – 277                        |
| <p>Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR.; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> |   |  |                          |                                 |

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet   |   | Zu bewertendes Arzneimittel | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|---|-----------------------------|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup>   | Kurzbezeichnung   |                             |  |  |
| A  | <b>Teilpopulation A:</b><br>Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R         | Ramucirumab                 | 87.208,16                                | 44.040.120,80 - 149.300.369,92             |
|  |   | + Erlotinib                 | 33.145,16                                | 16.738.305,80 - 56.744.513,92              |
|  |   | <b>Gesamt</b>               | <b>120.353,32</b>                        | <b>60.778.426,60 - 206.044.883,84</b>      |
|  | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Ramucirumab                 | 87.208,16                                | 5.668.530,40 - 24.156.660,32               |
|  |   | + Erlotinib                 | 33.145,16                                | 2.154.435,40 - 9.181.209,32                |
|  |   | <b>Gesamt</b>               | <b>120.353,32</b>                        | <b>7.822.965,80 - 33.337.869,64</b>        |
| Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR.<br>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |   |                             |  |  |

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| <b>Jahrestherapiekosten<br/>GKV insgesamt in Euro</b> |   |
|---|---|
| Ramucirumab   | 49.708.651,20 € - 173.457.030,24 €        |
| + Erlotinib   | 18.892.741,20 € - 65.925.723,24 €         |
| <b>Gesamt</b>   | <b>68.601.392,40 € - 239.382.753,48 €</b> |

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |   | Bezeichnung der Patientengruppe  | Zu bewertendes Arzneimittel | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|---|--|-----------------------------|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung   |  |                             |  |  |
| A   | <b>Teilpopulation A:</b><br>Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R | Ramucirumab                 | 87.208,16                                | 44.040.120,80 - 149.300.369,92             |
|   |   |  | + Erlotinib                 | 33.145,16                                | 16.738.305,80 - 56.744.513,92              |
|   |   |  | <b>Gesamt</b>               | <b>120.353,32</b>                        | <b>60.778.426,60 - 206.044.883,84</b>      |
| Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.<br>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |   |  |                             |  |  |

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| <b>Jahrestherapiekosten<br/>GKV insgesamt in Euro</b> |   |
|---|---|
| Ramucirumab   | 44.040.120,80 € - 149.300.369,92 €        |
| + Erlotinib   | 16.738.305,80 € - 56.744.513,92 €         |
| <b>Gesamt</b>   | <b>60.778.426,60 € - 206.044.883,84 €</b> |

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet  |   | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe   | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|---|---|--|--|--|
| Kodierung <sup>a</sup>  | Kurzbezeichnung   |   |  |  |  |
| <b>Teilpopulation A: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R</b> |   |   |  |  |  |
| A   | <b>Teilpopulation A:</b><br>Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R | Afatinib  | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R | 30.931,27                                | 15.620.291,35 - 52.954.334,24              |
|   | <b>Teilpopulation A:</b><br>Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R | Erlotinib   | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R | 33.145,16                                | 16.738.305,80 - 56.744.513,92              |
|   | <b>Teilpopulation A:</b><br>Patienten mit den aktivierenden EGFR-                             | Gefitinib   | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit  | 13.182,10                                | 6.656.960,50 - 22.567.755,20               |



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|   |   |                        |  |                       |                                |
|---|---|------------------------|--|-----------------------|--------------------------------|
|   | Mutationen del 19 oder L858R  |                        | metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R   |                       |                                |
|   | <b>Teilpopulation A:</b><br>Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R         | Osimertinib            | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R         | 70.637,23             | 35.671.801,15 - 120.930.937,76 |
| <b>Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R</b> |   |                        |  |                       |                                |
| A   | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Afatinib               | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 30.931,27             | 2.010.532,55 - 8.567.961,79    |
|   | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Erlotinib              | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 33.145,16             | 2.154.435,40 - 9.181.209,32    |
|   | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Gefitinib              | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 13.182,10             | 856.836,50 - 3.651.441,70      |
|   | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Osimertinib            | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 70.637,23             | 4.591.419,95 - 19.566.512,71   |
|   | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Cisplatin + Vinorelbin | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-                                 | 11.019,78 - 12.525,38 | 716.285,70 - 3.469.530,26      |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|   |                          |  |                                  |                              |  |
|---|--------------------------|--|----------------------------------|------------------------------|--|
|   |                          |  | Mutationen als del 19 oder L858R |                              |  |
| <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Cisplatin + Gemcitabin   | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 14.410,63 - 14.969,37            | 936.690,95 - 4.146.515,49    |  |
| <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Cisplatin + Docetaxel    | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 25.775,98 - 25.866,88            | 1.675.438,70 - 7.165.125,76  |  |
| <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Cisplatin + Paclitaxel   | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 25.794,98 - 25.885,88            | 1.676.673,70 - 7.170.388,76  |  |
| <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Cisplatin + Pemetrexed   | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 72.234,28 - 72.371,28            | 4.695.228,20 - 20.046.844,56 |  |
| <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Carboplatin + Vinorelbin | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 17.253,78 - 18.200,64            | 1.121.495,70 - 5.041.577,28  |  |
| <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Carboplatin + Gemcitabin | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 20.644,63                        | 1.341.900,95 - 5.718.562,51  |  |
| <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-                                 | Carboplatin + Docetaxel  | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem   | 32.009,98                        | 2.080.648,70 - 8.866.764,46  |  |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|  |   |                              |  |                       |                              |
|--|---|------------------------------|--|-----------------------|------------------------------|
|  | Mutationen als del 19 oder L858R  |                              | NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R  |                       |                              |
|  | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Carboplatin + Paclitaxel     | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 31.771,78             | 2.065.165,70 - 8.800.783,06  |
|  | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Carboplatin + Pemetrexed     | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 78.468,28 - 78.514,38 | 5.100.438,20 - 21.748.483,26 |
|  | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Carboplatin + nab-Paclitaxel | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 52.206,15             | 3.393.399,75 - 14.461.103,55 |
|  | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Gemcitabin                   | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 10.313,55             | 670.380,75 - 2.856.853,35    |
|  | <b>Teilpopulation B:</b><br>Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | Vinorelbin                   | Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R | 11.260,03 - 12.708,18 | 731.901,95 - 3.520.165,86    |
| <p>Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> |   |                              |  |                       |                              |

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Proteinurie
- Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung
- Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse
- Gastrointestinale Perforationen
- Schwere Blutungen
- Spontane Entwicklung von Fisteln
- Hepatische Enzephalopathie oder hepatorenales Syndrom.

Eine Dosisverringernug 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  $\geq 3$  und schwerwiegenden UE aller Grade beobachtet.