

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.02.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	23
2.4 Referenzliste für Modul 2	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
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: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsbereich zugelassenen Arzneimittel (Stand: 18.12.2019).....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: VEGFR2, dargestellt als Liganden-gebundenes, aktiviertes Dimer 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
Fc	Fragment crystallizable
GARFT	Glycinamid-ribonucleotidformyltransferase
HER	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor)
IgG1	Immunglobulin G1
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmierter Zelltod 1 (Programmed Cell Death 1)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RNS	Ribonukleinsäure
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TS	Thymidylatsynthase
T790M	Substitution der Aminosäure Threonin durch Methionin an Position 790
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

Wirkstoff:	Ramucirumab
Handelsname:	Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01XC21
Abkürzung: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
10852307	EU/1/14/957/001	100 mg/10 ml	1 Durchstechflasche Klinikpackung
-*	EU/1/14/957/002	100 mg/10 ml	2 Durchstechflaschen
10852299	EU/1/14/957/003	500 mg/50 ml	1 Durchstechflasche
10852336	EU/1/14/957/003	500 mg/50 ml	1 Durchstechflasche 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.

Angiogenese

Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels 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. Zu Letzteren zählen auch die vom Tumor selbst oder von Stromazellen sezernierten vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C und VEGF-D) und deren u. a. auf Endothelzellen exprimierte Rezeptoren (VEGFR) mit den jeweils nachgeschalteten Signaltransduktionswegen. Die VEGF-Expression korreliert mit einer ungünstigen Prognose bei zahlreichen soliden Tumoren [1-6], einschließlich des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) [7-9].

VEGFR-1, -2 und -3 sind typische Rezeptor-Tyrosinkinase, die nach dem Binden eines VEGF-Liganden an die extrazelluläre Domäne dimerisieren. Durch die Dimerisierung wird eine intrazelluläre Tyrosinkinase aktiviert [10]; die aktivierte Tyrosinkinase vermittelt über verschiedene Signaltransduktionswege biologische Signale in die Zelle (Abbildung 2-1) [11].

VEGFR-2 ist der am besten verstandene VEGFR; er bindet die Subtypen VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D. VEGF-A ist der zentrale Regulator der Tumorangiogenese, der Proliferation und des Überlebens von Endothelzellen sowie der Permeabilität der neu entstandenen Gefäße [12]. Es wird angenommen, dass die VEGF-A-induzierte VEGFR-2-Dimerisierung und die darauf folgende Aktivierung der Rezeptor-Kinasefunktion des VEGFR-2 die meisten – wenn nicht

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

alle – bekannten, mit dem VEGF zusammenhängenden biologischen Prozesse in Endothelzellen der Blutgefäße vermittelt [11].

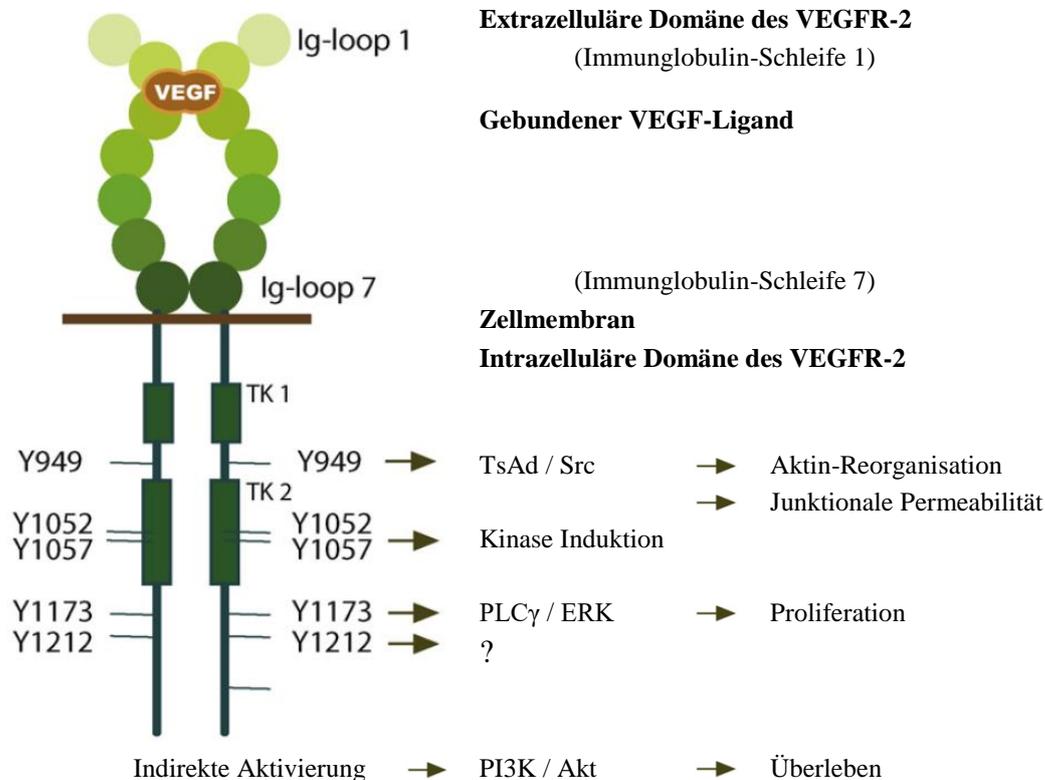


Abbildung 2-1: VEGFR2, dargestellt als Liganden-gebundenes, aktiviertes Dimer (Quelle: Modifiziert nach [11])

Abkürzungen: Ig: Immunglobulin; PI3K / Akt: Phosphoinositid-3-Kinase / Proteinkinase B; PLC γ / ERK: Phospholipase C Isotyp γ / Extracellular Signal-Regulated Kinase; TK: Tyrosinkinase; TsAd / Src: T cell-specific Adaptor / Tyrosinkinase Src; VEGF: Vasculärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: VEGF-Rezeptor; Y: Tyrosin.

Anmerkungen: Der extrazelluläre Teil des Rezeptormoleküls besteht aus sieben Immunglobulin-Schleifen, wobei VEGF an die Schleifen 2 und 3 bindet. Zwischen den Rezeptormolekülen besteht an der Immunglobulin-Schleife 7 direkter Kontakt. Der intrazelluläre Teil des Rezeptormoleküls weist eine – durch eine nicht-katalytische Sequenz unterbrochene – Tyrosinkinase-Funktion auf (TK1 und TK2). Tyrosinreste (Y), die als Autophosphorylierungsstellen dienen, sind durch Zahlen markiert. Die intrazellulären Bindungspartner des VEGFR-2 (TsAd / Src und PLC γ / ERK) und die durch die Signaltransduktion ausgelösten biologischen Antworten sind in der Abbildung genannt, sofern sie bekannt sind; Fragezeichen (?) in der Abbildung: Es ist nicht bekannt, welcher Signaltransduktionsweg durch Phosphorylierung von Y1212 beeinflusst wird.

VEGFR-2 hat über die oben genannten Aspekte (endotheliale Differenzierung / Proliferation, vaskuläre Permeabilität etc.) hinaus wesentlichen Einfluss auf ein breites Spektrum endothelialer Zellfunktionen, wie Motilität und Überleben. Mehrere zusätzliche Signaltransduktionswege (beispielsweise der Phosphoinositid-3-Kinase- / Proteinkinase B-Signaltransduktionsweg) werden durch VEGF induziert [11]. 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, 13, 14]. Die VEGFR-2-Expression ist mit einer ungünstigen Prognose, mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, einem erhöhten Risiko für Metastasierung und Rezidiv und einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert [15].

Ramucirumab (IMC-1121B, LY3009806)

Ramucirumab ist der erste humane, monoklonale Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch an den VEGFR-2 bindet [16-18]. Die Erstzulassung von Ramucirumab als Monotherapie und in Kombination mit Paclitaxel erfolgte in der Europäischen Union im Dezember 2014 als Orphan Medicinal Product für die Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms [19]; weitere zugelassene Anwendungsgebiete sind in Tabelle 2-5 aufgeführt.

Ramucirumab bindet an die extrazelluläre Domäne des humanen VEGFR-2 (nicht hingegen an die Subtypen VEGFR-1 und -3) [18, 20]. Die Strukturanalyse zeigt, dass Ramucirumab mit seinen beiden Fab (antigenbindenden)-Fragmenten an gegenüberliegende Enden der Domäne 3 des VEGFR-2 bindet [21] und so die Interaktion des Rezeptors mit dessen aktivierenden Liganden (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D) verhindert [18, 22]. *In vitro* Experimente haben gezeigt, dass die Affinität von Ramucirumab für VEGFR-2 etwa achtmal höher ist als die endogener VEGF-Liganden [23]. 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) [18, 22, 24-27]. Durch die ausbleibende Aktivierung der Endothelzellen wird die Gefäßneubildung im Tumor gehemmt.

Die Rationale für die klinische Entwicklung von Ramucirumab bei zahlreichen soliden Tumoren basierte auf verschiedenen *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen. Bei diesen zeigten sich ausgeprägte antiangiogene und antitumorale Effekte in Mausmodellen mit DC101, einem Antikörper gegen den murinen VEGFR-2. Auch für NSCLC wurde in zahlreichen Maus-Xenograft-Tumor-Modellen eine Wirksamkeit von DC101 nachgewiesen [28, 29]. In der randomisierten Phase-III-Studie REVEL wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel bei Patienten mit NSCLC nach Tumorprogress bestätigt [16, 20].

In diese Studie wurden 1.253 Patienten eingeschlossen. Bei diesen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie nach Progress unter einer Platin-haltigen Chemotherapie wurde unter der Kombination aus Ramucirumab und Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel in der Monotherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der objektiven Ansprechrates beobachtet [20].

Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib***Erlotinib***

Erlotinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase (TK) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) / menschlichen EGFR vom Typ 1 (auch bekannt als HER1, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-1). Erlotinib ist ein Inhibitor der intrazellulären Phosphorylierung von EGFR und inhibiert so die nachgelagerten Signalkaskaden [30].

Die Wirkung von Erlotinib bei der Inhibierung der EGFR-vermittelten Signalkaskaden in Tumoren mit aktivierenden EGFR-Mutationen basiert auf der festen Bindung von Erlotinib an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle in der mutierten Kinasedomäne des EGFR. Durch die Inhibierung der Signalkaskaden wird die Zellproliferation gestoppt, und der Zelltod wird über den intrinsischen Apoptoseweg eingeleitet [30].

Die Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten mit NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen wurde in einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (ML20650, EURTAC) nachgewiesen. Die Studie wurde mit kaukasischen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB und IV) durchgeführt, die noch keine vorangegangene Chemotherapie oder andere systemische Antitumor-Therapien zur Behandlung ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten und die Mutationen in der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR (Deletion in Exon 19 oder Substitution (L858R) in Exon 21) aufwiesen. Die Patienten erhielten entweder Erlotinib einmal täglich oder eine Platin-haltige Chemotherapie-Doublette [30].

Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib

Einige präklinische Studien haben gezeigt, dass die vom VEGFR und die vom EGFR ausgehenden Signalkaskaden miteinander verbunden sind [31]. In Xenograft-Modellen ist beispielsweise die erworbene Resistenz gegen Cetuximab (ein Antikörper gegen den EGFR) mit erhöhten VEGF-Konzentrationen und einer gesteigerten Angiogenese im Tumor assoziiert [32]. Es erscheint daher naheliegend, dass die duale Blockade der VEGFR- und EGFR-Signalkaskaden wirksamer sein könnte als die separate Blockade der VEGFR- bzw. der EGFR-Signalkaskade [33].

Die duale Inhibition ist möglicherweise auch in Tumoren mit erworbener Resistenz gegen EGFR-Inhibitoren wirksam. Eine experimentelle Untersuchung in verschiedenen NSCLC-Zelllinien hat gezeigt, dass die duale Blockade der EGFR- und VEGF-Signalkaskaden nicht nur die Proliferation von Endothelzellen reduzierte, sondern auch die primäre und sekundäre Resistenz gegenüber EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) aufhob [34, 35].

In mehreren klinischen Studien in der Indikation NSCLC konnten in der Subgruppe der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen ein statistisch signifikant längeres progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-free Survival) und Gesamtüberleben erzielt werden, wenn antiangiogenetische Substanzen mit EGFR-TKI kombiniert wurden. Die Kombination des in Europa zugelassenen anti-VEGF-Antikörpers Bevacizumab mit dem EGFR-TKI Erlotinib beispielsweise führte in der Subgruppe der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zu einer Verlängerung des PFS und des Gesamtüberlebens (klinische

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Studien ATLAS [36], BeTa [37] und JO25567 [38]). Außerdem zeigten diese Studien, dass die Kombination von Bevacizumab und Erlotinib bei Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom gut verträglich und das Sicherheitsprofil der Kombination akzeptabel ist [36-38].

Die positiven klinischen 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 NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen gezeigt wurden [39].

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.

In Deutschland stehen derzeit (Stand 18. Dezember 2019) für die Behandlung des metastasierten NSCLC mit einer aktivierenden EGFR-Mutation zum einen unspezifisch wirkende Zytostatika zur Verfügung, zum anderen Wirkstoffe, die spezifisch für NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen sind. Eine Übersicht über die Therapieoptionen ist in Tabelle 2-3 aufgeführt.

Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsbereich zugelassenen Arzneimittel (Stand: 18.12.2019)

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Zytostatika			
<i>Platin-haltige Verbindungen</i>			
Cisplatin (Cisplatin-Lösung Ribosepharm)	L01XA01	„Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: (...) - zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiotherapie) beim fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.“	[40]
Carboplatin (Bendalis)	L01XA02	„Indikation gemäß AM-RL Anlage VI–Off-Label-Use: Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) –Kombinationstherapie“	[41, 42]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
<i>Taxane</i>			
Paclitaxel	L01CD01	„Paclitaxel Ribosepharm in Kombination mit Cisplatin ist indiziert für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und / oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.“	[43]
nab-Paclitaxel (Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung) (Abraxane®)	L01CD01	„Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.“	[44]
Docetaxel (Docetaxel-ratiopharm®)	L01CD02	„Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.“	[45]
<i>Stickstofflost-Analoga</i>			
Ifosfamid (Holoxan)	L01AA06	„Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.“	[46]
<i>Folsäure Analoga</i>			
Pemetrexed (Pemetrexed medac)	L01BA04	„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Pemetrexed medac ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Pemetrexed medac in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. Pemetrexed medac in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.“	[47]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
<i>Pyrimidin-Analoga</i>			
Gemcitabin (Gemcitabin onkovis)	L01BC05	„Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.“	[48]
<i>Vinca-Alkaloide und Analoga</i>			
Vindesin (ELDISINE®)	L01CA03	„Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht- kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).“	[49]
Vinorelbin (Navirel®)	L01CA04	„(...) Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium 3 oder 4).“	[50]
<i>Podophyllotoxin-Derivate</i>			
Etoposid (Riboposid®)	L01CB01	„Kombinationstherapie folgender Malignome: (...) Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80%)“	[51]
<i>Andere zytotoxische Antibiotika</i>			
Mitomycin (Urocin®)	L01DC03	„Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden Tumoren wirksam: – nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (...)“	[52]
Tyrosinkinase-Inhibitoren			
Afatinib (GIOTRIF®)	L01XE13	„GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von - epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)- Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen - erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet.“	[53]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Erlotinib (Tarceva®)	L01XE03	<p>„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt. Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Tarceva angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden.“</p>	[30]
Gefitinib (IRESSA®)	L01XE02	<p>„IRESSA ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK.“</p>	[54]
Dacomitinib (Vizimpro)	L01XE47	<p>„Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, <i>epidermal growth factor receptor</i>, EGFR).“</p>	[55]
Osimertinib (TAGRISSO®)	L01XE35	<p>„TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor- Rezeptors (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>, EGFR). • Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.“ 	[56]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Monoklonale Antikörper			
Bevacizumab (Avastin®)	L01XC07	„(...) Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet.“	[57]
Atezolizumab (Tecentriq®)	L01XC32	„Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1). Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).“	[58]
Abkürzungen: AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; EGFR: Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TK: Tyrosinkinase; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; T790M: Substitution der Aminosäure Threonin durch Methionin an Position 790.			

Zytostatika

Zugelassene Therapieoptionen für die Behandlung von NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen sind die Zytostatika Cisplatin, Carboplatin (Off-label), Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin. Zytostatika greifen in Zellteilungs- und Stoffwechselfvorgänge ein, wobei der Wirkmechanismus unspezifisch ist und alle sich teilenden Zellen betrifft.

Platin-haltige Verbindungen

Cisplatin

Cisplatin ist ein anorganischer Schwermetallkomplex (cis-Diammindichloro-platinum[II]) mit zytostatischer Wirkung. Cisplatin kann direkt mit Makromolekülen reagieren, es wird jedoch angenommen, dass es überwiegend in wässriger Lösung, abhängig vom pH-Wert, zunächst einem Ligandenaustausch unterliegt und erst dann reagiert. Der hohe Chloridgehalt im Serum hält Cisplatin zunächst in der Dichloro-Form, so dass der Ligandenaustausch zum größten Teil erst nach Diffusion durch die Zellmembran im Zytoplasma erfolgt. Cisplatin entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch Bindung an alle Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Basen, wobei allerdings die N-7-Position des Guanins und des Adenins bevorzugt wird. Dadurch entstehen DNS-Addukte (meist Monostrangaddukte, die Adenin mit Guanin oder Guanin mit Guanin vernetzen), und es erfolgt die Ausbildung von Quervernetzungen (Crosslinks). Dadurch wird letztendlich die DNS-Synthese gehemmt. Cisplatin bindet außerdem auch an Ribonukleinsäure (RNS) und an Proteine. Unter Cisplatin ist die Entstehung von Resistenzen möglich: Als relevante Resistenzmechanismen gelten eine durch Transportproteine bedingte geringere Pharmakonaufnahme, eine Anhebung des Sulfhydrylgehaltes im Zytosol und/oder eine vermehrte DNS-Reparatur [40].

Carboplatin

Carboplatin ist eine antineoplastische Platinverbindung und verfügt über ähnliche biochemische Eigenschaften wie Cisplatin. Carboplatin bewirkt vorwiegend eine Vernetzung zwischen DNS-Strängen und innerhalb eines DNS-Stranges selbst. Wie Cisplatin verursacht Carboplatin Veränderungen in der superhelikalen Struktur der DNS, die einem „Effekt der Verkürzung der DNS“ entsprechen. In Deutschland ist Carboplatin für die Therapie von NSCLC nur gemäß AM-RL Anlage VI–Off-Label-Use als Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin zugelassen [41, 42].

Taxane

Paclitaxel

Paclitaxel fördert die Polymerisation von Tubulin zu Mikrotubuli und hemmt deren Depolymerisation. Dadurch werden die Mikrotubuli stabilisiert und die dynamische Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes wird gehemmt. Außerdem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Astren während der Mitose [43].

nab-Paclitaxel

Bei nab-Paclitaxel handelt es sich um Paclitaxel, das an ca. 130 nm große Humanserumalbumin-Nanopartikel gebunden ist, so dass Paclitaxel in einem nicht-kristallinen, amorphen Zustand vorliegt. Nach intravenöser Verabreichung dissoziieren die Nanopartikel rasch zu löslichen, ca. 10 nm großen, an Albumin gebundenen Paclitaxel-Komplexen. Durch die Gegenwart von Albumin wird der Transport von Paclitaxel durch die Endothelzellen gefördert [44].

Docetaxel

Docetaxel entfaltet seine antineoplastische Wirkung durch eine Steigerung der Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli. Gleichzeitig wird ihre Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. *In vitro* Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose und Interphasen essenziell ist [45].

Stickstofflost-Analoga

Ifosfamid

Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Ifosfamid ist *in vitro* inaktiv und wird durch Hydroxylierung des Oxazaphosphorinrings durch mikrosomale Enzyme aktiviert (vorzugsweise in der Leber). Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid ist nicht Zellzyklusphasen-spezifisch [46].

Folsäure Analoga

Pemetrexed

Pemetrexed ist ein Antifolat, das wichtige folatabhängige metabolische Prozesse unterbricht, die für die Zellreplikation notwendig sind. Pemetrexed blockiert die Thymidylatsynthase (TS), Dihydrofolatreduktase und Glycinamidribonukleotid-formyltransferase (GARFT), die folatabhängige Schlüsselenzyme der *de novo* Biosynthese von Thymidin- und Purinnukleotiden sind. Pemetrexed wird sowohl von dem Reduced Folate Carrier Transporter für reduzierte Folate 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 Folylpolyglutamatsynthase in Polyglutamatformen überführt, die in der Zelle zurückgehalten werden und noch stärkere Inhibitoren der TS und GARFT sind. Durch Pemetrexed wird die DNS-Replikation gehemmt, da die dafür benötigten Bausteine nicht mehr zur Verfügung stehen. Dadurch wird die Proliferation des Tumors inhibiert [47].

Pyrimidin-Analoga

Gemcitabin

Der Pyrimidin-Antimetabolit Gemcitabin wird durch Nukleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid und Triphosphat-Nukleosid metabolisiert. Diese hemmen die DNS-Synthese zum einen durch die Blockierung der Ribonukleotidreduktase – dies führt zu einer Reduktion der Konzentration von Desoxynukleosiden –, zum anderen kann das Gemcitabin Triphosphat-Nukleosid in geringem Ausmaß auch in die DNS eingebaut werden. Die DNS-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNS-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNS eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids in den DNS-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

vollständige Hemmung der weiteren DNS-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNS scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren [48].

*Vinca-Alkaloide und Analoga**Vindesin*

Vindesin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zur Depolymerisation der Mikrotubuli. Dadurch wird die Bildung der mitotischen Spindel verhindert und ein Stillstand der Mitose in der Metaphase bewirkt [49].

Vinorelbin

Vinorelbin hemmt die Polymerisation von Tubulin und bindet vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli; die axonalen Mikrotubuli werden nur bei hohen Konzentrationen an Vinorelbin beeinflusst. Vinorelbin blockiert die Mitose im G2-M-Stadium und löst den Zelltod in der Interphase oder nach der Mitose aus [50].

*Podophyllotoxinderivate**Etoposid*

Etoposid wirkt antineoplastisch und zytozid. Es entfaltet seine zytostatische Aktivität durch Hemmung des Zellzyklus in der Synthesephase und G2-Phase. Seine Zytotoxizität beruht auf der Verursachung von DNS-Einzel- und Doppelstrangbrüchen durch Interaktion mit dem DNS-Reparaturenzym Topoisomerase II und/oder durch die intrazelluläre Bildung freier Radikale; die Anordnung der Mikrotubuli wird durch Etoposid nicht beeinflusst [51].

*Andere zytotoxische Antibiotika**Mitomycin*

Mitomycin ist ein Antibiotikum mit antineoplastischer Wirkung und gehört zu den Zytostatika aus der Gruppe der Alkylantien. Es liegt in inaktiver Form vor und wird bei physiologischem pH-Wert in Anwesenheit von Nicotinamidadenindinukleotidphosphat im Serum bzw. in den Zellen (Ausnahme: Cerebrum) intrazellulär zu einem trifunktionellen Alkylans aktiviert. Der Wirkmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNS (weniger der RNS) mit entsprechender Hemmung der DNS-Synthese. Der Grad der DNS-Schädigung korreliert mit dem klinischen Effekt und ist in resistenten Zellen geringer als in sensiblen. Wie bei anderen Alkylantien werden proliferierende Zellen stärker geschädigt als Zellen, die sich in der Ruhephase (G0) des Zellzyklus befinden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, die zu DNS-Brüchen führen [52].

Zielgerichtete Therapien

Für die zielgerichtete Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen sind zum einen die TKI Gefitinib und Erlotinib (TKI der ersten Generation), Afatinib und Dacomitinib (TKI der zweiten Generation) sowie Osimertinib (TKI der dritten Generation) in Deutschland zugelassen, zum anderen kann eine Therapie mit den monoklonalen Antikörpern Bevacizumab

(Angiogenese-Inhibitor) und Atezolizumab (Programmierter Zelltod-Ligand 1 Inhibitor) durchgeführt werden.

Tyrosinkinase-Inhibitoren

Afatinib

Afatinib ist ein starker und selektiver, irreversibler Inhibitor der V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog (ErbB)-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 Signaltransduktion über diese Rezeptoren. Afatinib bewirkt dadurch eine Hemmung des Tumorwachstums bzw. eine Rückbildung des Tumors. Die Akquisition einer sekundären Substitution der Aminosäure Threonin durch Methionin an Position 790 (T790M) ist ein wesentlicher Mechanismus der erworbenen Resistenz gegen Afatinib. Nach Krankheitsprogression unter Afatinib wird die T790M-Mutation in etwa 50% der Tumoren gefunden, für die gegen T790M gerichtete EGFR-TKI als nächste Therapielinienoption in Betracht gezogen werden können [53].

Erlotinib

Erlotinib ist ein starker Inhibitor der intrazellulären Phosphorylierung von EGFR, das an der Oberfläche von normalen Zellen und von Krebszellen exprimiert wird. Die starke Wirkung von Erlotinib bei der Inhibierung der EGFR-vermittelten Signalkaskaden in Tumoren mit aktivierenden EGFR-Mutationen basiert auf der Bindung von Erlotinib mit der ATP-Bindungsstelle in der mutierten Kinasedomäne des EGFR. Durch die Inhibierung der Signalkaskaden wird die Zellproliferation gestoppt und der Zelltod wird über den intrinsischen Apoptoseweg eingeleitet [30].

Gefitinib

Gefitinib ist ein selektiver, niedermolekularer EGFR-TKI. Gefitinib ist unabhängig von der Therapielinie bei der Behandlung von Patienten wirksam, deren Tumoren aktivierende Mutationen der EGFR-TK-Domäne aufweisen (Deletion in Exon 19 oder Substitution (L858R) in Exon 21). Die meisten NSCLC-Tumoren mit aktivierenden EGFR-Kinase-Mutationen entwickeln letztendlich eine Resistenz gegenüber Gefitinib. In ungefähr 60% der Fälle ist die Resistenz mit einer sekundären T790M-Mutation assoziiert, für die zielgerichtete T790M-EGFR-TKI als eine Option für die nächste Behandlungslinie in Betracht gezogen werden können [54].

Dacomitinib

Dacomitinib ist ein panhumaner Inhibitor des EGFR (EGFR / HER1, HER2 und HER4) zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Deletion in Exon 19 oder Substitution (L858R) in Exon 21). Dacomitinib bindet selektiv und irreversibel an die Bindungsstellen der oben genannten Subtypen des EGFR und sorgt so für eine länger andauernde Hemmung [55].

Osimertinib

Bei Osimertinib handelt sich um einen irreversiblen Inhibitor des EGFR mit aktivierenden Mutationen und mit der TKI-Resistenz-Mutation T790M. *In vitro* Studien zeigten eine hohe inhibitorische Aktivität von Osimertinib am EGFR in einer Reihe von Zelllinien für NSCLC, die alle klinisch relevanten sensibilisierenden EGFR-Mutationen und T790M-Mutationen umfassten [56].

Monoklonale Antikörper

Bevacizumab

Bevacizumab bindet an VEGF, den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 auf der Oberfläche von Endothelzellen. Dadurch wird die Vaskularisierung von Tumoren reduziert, das vorhandene Tumorgefäßsystem normalisiert und die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme inhibiert, wodurch das Tumorstadium gehemmt wird. Bei Tumoren mit aktivierenden EGFR-Mutationen wird Bevacizumab in Kombination mit Erlotinib eingesetzt [57].

Atezolizumab

Atezolizumab ist ein im fragment crystallizable (Fc)-Teil modifizierter, humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper, der direkt an den Programmierter Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) bindet und zu einer dualen Blockade der Programmierter Zelltod 1 (PD-1)- und B7-1-Rezeptor (synonym zu CD80-Rezeptor, Oberflächenprotein aus der Immunglobulin-Superfamilie) führt. Dadurch wird die PD-L1 / PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben, wobei die antitumorale Immunantwort reaktiviert wird, ohne dass eine Antikörper-induzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird [58].

Unterschiede im Wirkmechanismus von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber den anderen Wirkstoffen

Der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels, Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib, wurde in Abschnitt 2.1.2 beschrieben. Im Vergleich zu den oben aufgeführten Zytostatika, welche unspezifisch in verschiedene Zellteilungs- und Stoffwechselfvorgänge eingreifen und daher auch gesunde Zellen treffen, ist die Wirkung von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib hochspezifisch. Gleichzeitig unterscheidet sich diese Kombination deutlich von den oben aufgeführten TKI, da durch Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib eine duale Blockade der VEGFR- und EGFR-Signalkaskaden erfolgt, während eine Monotherapie mit TKI ausschließlich die EGFR-Signalkaskade hemmt.

Im Vergleich zu der ebenfalls dualen Blockade der VEGFR- und EGFR-Signalkaskaden, wie durch den Antikörper Bevacizumab plus Erlotinib, unterscheidet sich Ramucirumab durch die spezifische Bindung an den *Rezeptor* (VEGFR-2). Die spezifische Bindung an VEGFR-2 stellt insofern eine Besonderheit dar, als andere Antikörper nicht mit dem VEGFR selbst, sondern mit dessen Liganden interagieren. So ist Bevacizumab gegen den Ligandensubtyp VEGF-A gerichtet [59].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Unterschiede, die hinsichtlich des Wirksamkeits- und Toxizitätsprofils bei Ramucirumab bzw. Bevacizumab beobachtet werden, sind möglicherweise auch vor dem Hintergrund dieser Besonderheiten bei den Wirkmechanismen zu interpretieren. So traten im Rahmen klinischer Studien bei Patienten mit plattenepitheliales NSCLC unter Behandlung mit Bevacizumab in Kombination mit Platin-haltigen Chemotherapie gehäuft schwere pulmonale Hämorrhagien auf. Aus diesem Grund erfolgte eine Einschränkung der Indikation für Bevacizumab auf NSCLC *außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie* [57, 60, 61]. Eine entsprechende Einschränkung gibt es für Ramucirumab nicht [16].

Insofern unterscheidet sich der Wirkmechanismus der zu bewertenden Kombination aus Ramucirumab und Erlotinib von allen anderen derzeit in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen für die Behandlung von NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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 ^a
Cyramza [®] 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 ^b).	Nein	23.01.2020	A
Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor. a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Zum Wortlaut der Fachinformation bezüglich Abschnitt 5.1 siehe Tabelle 2-5.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben in Tabelle 2-4 sind der aktuellen Fachinformation von Cyramza® (Stand Januar 2020) entnommen [16].

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 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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	25. Januar 2016

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.	
Cyramza® ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	01. August 2019
<p>*Abschnitt 5.1</p> <p>Pharmakodynamische Eigenschaften</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> <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) ≥ 2</u></p> <p>Patienten mit ECOG ≥ 2 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</p>	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>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; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PS: Performance Status; VEGFR-2: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2.</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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 Tabelle 2-5 sind der aktuellen Fachinformation von Cyramza® (Stand Januar 2020) entnommen [16].

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 administrativen Angaben in Abschnitt 2.1 wurden der aktuellen Fachinformation von Cyramza® (Stand Januar 2020) [16] bzw. dem WEBAPO® InfoSystem (LAUER-Taxe) entnommen.

Die Angaben zu den Wirkmechanismen entstammen dem klinischen Studienbericht [39], der Fachinformation von Cyramza® [16] und Erlotinib (Stand November 2018) [30] sowie der aktuellen Literatur.

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):1011-27.
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):426-34.
4. Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett*. 2006;580(12):2879-87.
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. Poon RT, Ho JW, Tong CS, Lau C, Ng IO, Fan ST. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2004;91(10):1354-60.
7. 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):91-6.
8. 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. *J Thorac Oncol*. 2009;4(4):463-71.
9. 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):326-31.
10. Roskoski R, Jr. VEGF receptor protein-tyrosine kinases: structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;375(3):287-91.
11. Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction - A brief update. *Vascul Pharmacol*. 2016;86:14-7.
12. Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):780-7.
13. 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.
14. Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. *MAbs*. 2010;2(2):165-75.

15. Salgia R. Prognostic significance of angiogenesis and angiogenic growth factors in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011;117(17):3889-99.
16. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Ramucirumab: Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab). Stand der Information: Januar 2020.
17. Lu D, Jimenez X, Zhang H, Bohlen P, Witte L, Zhu Z. Selection of high affinity human neutralizing antibodies to VEGFR2 from a large antibody phage display library for antiangiogenesis therapy. *Int J Cancer*. 2002;97(3):393-9.
18. 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. *JBiolChem*. 2003;278:43496-507.
19. EMA/COMP. Public summary of opinion on orphan designation: Ramucirumab for the treatment of gastric cancer. Report No.: EMA/COMP/337338/2012. 2012.
20. 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):665-73.
21. Franklin MC, Navarro EC, Wang Y, Patel S, Singh P, Zhang Y, et al. The structural basis for the function of two anti-VEGF receptor 2 antibodies. *Structure*. 2011;19(8):1097-107.
22. 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;17:604-11.
23. Krupitskaya Y, Wakelee HA. Ramucirumab, a fully human mAb to the transmembrane signaling tyrosine kinase VEGFR-2 for the potential treatment of cancer. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(6):597-605.
24. 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 J*. 2007;21:1003-12.
25. 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. *MolCancer Ther*. 2005;4:427-34.
26. 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. *BiochemBiophysResCommun*. 2006;345:438-45.
27. 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;18:630-40.
28. Eli Lilly and Company. Investigator's Brochure for LY3009806. 2015.
29. 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.

30. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib). Stand der Information: November 2018.
31. Byers LA, Heymach JV. Dual targeting of the vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor pathways: rationale and clinical applications for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2007;8 Suppl 2:S79-85.
32. Vitoria-Petit A, Crombet T, Jothy S, Hicklin D, Bohlen P, Schlaeppli JM, et al. Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo: a role for altered tumor angiogenesis. *Cancer Res*. 2001;61(13):5090-101.
33. Tabernero J. The role of VEGF and EGFR inhibition: implications for combining anti-VEGF and anti-EGFR agents. *Mol Cancer Res*. 2007;5(3):203-20.
34. Naumov GN, Nilsson MB, Cascone T, Briggs A, Straume O, Akslen LA, et al. Combined vascular endothelial growth factor receptor and epidermal growth factor receptor (EGFR) blockade inhibits tumor growth in xenograft models of EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res*. 2009;15(10):3484-94.
35. Masuda C, Yanagisawa M, Yorozu K, Kurasawa M, Furugaki K, Ishikura N, et al. Bevacizumab counteracts VEGF-dependent resistance to erlotinib in an EGFR-mutated NSCLC xenograft model. *Int J Oncol*. 2017;51(2):425-34.
36. Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Kasubhai S, Kressel B, et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3926-34.
37. Herbst RS, Ansari R, Bustin F, Flynn P, Hart L, Otterson GA, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9780):1846-54.
38. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1236-44.
39. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVCY (RELAY). A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib in Combination with Ramucirumab or Placebo in Previously Untreated Patients with EGFR Mutation-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 2019.
40. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm (Cisplatin). Stand der Information: Dezember. 2018.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 17. Oktober 2019.
42. Bendalis GmbH. Fachinformation CARBOPLATIN BENDALIS 10 mg/ml (Carboplatin). Stand der Information: September 2012.
43. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm (Paclitaxel). Stand der Information: Mai 2019.
44. Celgene Europe B.V. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension (nab-Paclitaxel). Stand der Information: November. 2019.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

45. ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel). Stand der Information: März 2019.
46. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan (Ifosfamid). Stand der Information: September 2018.
47. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Pemetrexed medac 100 mg/500 mg/1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed). Stand der Information: September. 2019.
48. onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin). Stand der Information: März 2019.
49. STADAPharm GmbH. Fachinformation ELDISINE® (Vindesin). Stand der Information: Februar 2019.
50. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Navirel® 10 mg/ml Konzentrat (Vinorelbin). Stand der Information: August 2017.
51. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Riboposid® (Etoposid). Stand der Information: Juni 2018.
52. APOGEPHA Arzneimittel GmbH. Fachinformation Urocin® 20 mg (Mitomycin). Stand der Information: September 2018.
53. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Giotrif® Filmtabletten (Afatinib). Stand der Information: Juni 2018.
54. AstraZeneca AB. Fachinformation Iressa® 250 mg Filmtabletten (Gefitinib). Stand der Information: April 2018.
55. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vizimbro® (Dacomitinib). Stand der Information: April 2019.
56. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg/80 mg Filmtabletten (Osimertinib). Stand der Information: Oktober. 2019.
57. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin® (Bevacizumab). Stand der Information: September 2019.
58. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq®(Atezolizumab). Stand der Information: September 2019.
59. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(5):391-400.
60. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2184-91.
61. Schettino C, Bareschino MA, Rossi A, Maione P, Castaldo V, Mazzeo N, et al. The potential role of bevacizumab in early stages and locally advanced non-small cell lung cancer. *Therapeutic advances in medical oncology.* 2009;1(1):5-13.