Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.02.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 8
Abkürzungsverzeichnis ... 10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 15
4.2 Methodik ... 28
4.2.1 Fragestellung ... 28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 29
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 39
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 66
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 77
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 78
4.3.1.3.1.1 Mortalität ... 80
4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 80
4.3.1.3.1.2 Morbidität ... 84
4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 84
4.3.1.3.1.2.2 Progressionsfreies Überleben 2 – RCT ... 93

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod – RCT 98
4.3.1.3.1.2.4 Symptomatik - LCSS – RCT 103
4.3.1.3.1.2.5 Gesundheitszustand – EQ-5D VAS – RCT 119
4.3.1.3.1.2.6 Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen – RCT 127
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 131
4.3.1.3.1.4 Sicherheit 131
4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT 131
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 147
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 168
4.3.2 Weitere Unterlagen 171
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 171
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 171
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 171
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 172
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 172
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 174
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 175
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 175
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 175
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 176
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 176
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 177
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 178
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 178
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 178
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 178
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 178
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 179
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 179
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 180
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 180
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 180
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 202
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 202
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 202
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 203
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 203
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 203
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 204

4.7 Referenzliste 205
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 213
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 217
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 220
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 222
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 232
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 247
Anhang 4-G : Zusatzauswertungen 267

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für **Teilpopulation A** 16

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für **Teilpopulation B** 17

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der **Teilpopulation A** aus der Studie RELAY[a] 20

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für **Teilpopulation A** 31

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für **Teilpopulation B** 32

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76

Tabelle 4-14: Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung per IWRS 77

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben 80

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 82

Tabelle 4-19: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben 84

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85

Tabelle 4-21: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 87
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Tumoransprechen (objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 87
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tumoransprecher der ITT-Population) 88
Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalysen für progressionsfreies Überleben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 91
Tabelle 4-25: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben 2 93
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben 2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-27: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 95
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod 98
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 100
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Symptomatik – LCSS 103
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik – LCSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für Symptomatik – LCSS im Verlauf der RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 106
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Summenscores des LCSS, des ASBI und der Scores der Items des LCSS jeweils um ≥ 15 mm aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 108
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung zu Baseline des LCSS aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 116
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesundheitszustand – EQ-5D VAS 119
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand – EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand – EQ-5D VAS im Verlauf der RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 121
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 123
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Veränderung zu Baseline der EQ-5D VAS aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 125
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen 127

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 129

Tabelle 4-44: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse 131

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 134

Tabelle 4-47: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 10% in mindestens einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 135

Tabelle 4-48: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 5% in mindestens einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 140

Tabelle 4-49: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5% in mindestens einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 141

Tabelle 4-50: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 142

Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 145

Tabelle 4-52: Matrix der Interaktions-p-Werte aus Subgruppenanalysen für Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 149

Tabelle 4-53: Matrix der Interaktions-p-Werte aus Subgruppenanalysen für Sicherheitsendpunkte aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 151

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für Mortalität aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 154

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für Morbidität aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 155

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für Morbidität (Symptomatik anhand des LCSS) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 157

Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 159

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 161

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 166

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 172
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 172
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 173
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 173
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 174
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 176
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 176
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 177
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 179
Tabelle 4-69: Phase-III-Studien zu TKI in der Erst- und Zweitlinien-Therapie von NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen 182
Tabelle 4-70: Phase-III-Studien zu TKI in der Erstlinien-Therapie von NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen – Ergebnisse getrennt nach Mutationstyp 184
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der Teilpopulation A aus der Studie RELAY[a] 186
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Placebo + Erlotinib für Teilpopulation A 201
Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 202
Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie RELAY 232
Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie RELAY 248

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für **Teilpopulation A** ... 63

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für **Teilpopulation B** ... 65

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) ... 83

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) ... 89

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, Tumoransprecher der ITT-Population) ... 90

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) ... 96

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 aus RCT RELAY (Datenschnitt: 25.09.2019, ITT-Population) ... 97

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) ... 101

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) ... 102

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Summenscore des LCSS ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) ... 110

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des ASBI ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) ... 110

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Appetitlosigkeit ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) ... 111

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Müdigkeit ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) ... 111

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Husten ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) ... 112

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Kurzatmigkeit ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) ... 112

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Sputum blutig ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) 113

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Schmerzen ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) 113

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Lungenkrebsbeschwerden ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) 114

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Aktivitätsbeeinträchtigung ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) 114

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Lebensqualität ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) 115

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS ≥ 7 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) 124

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS ≥ 10 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) 124

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population) 130

Abbildung 4-24: Patientenfluss in der Studie RELAY (Teil B) 246

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Absolute Differenz
ALK	Anaplastische-Lymphom-Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASBI	Average Symptom Burden Index
AST	Aspartat-Aminotransferase
BICR	Unabhängiges verblindetes Reviewkommitee (Blinded Independent Central Review)
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DDI	Drug-Drug-Interaction
del 19	Deletion in Exon 19
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire)
EQ-5D VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
L858R	Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
LLT	Lowest Level Term
LRTI	Infektionen der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract Infection)
LS	Least Squares
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MID	Minimal wichtiger Unterschied (Minimally Important Difference)
MMRM	Mixed Effect Model Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)

Abkürzung	Bedeutung
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PS	Performance Status
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RR	Relatives Risiko
SAG	Scientific Advisory Group
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Stabiler Krankheitsstatus (Stable Disease)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Organklassensystem (System Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T790M	Substitution der Aminosäure Threonin durch Methionin an Position 790
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abkürzung	**Bedeutung**
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis einer randomisierten klinischen Studie (RCT, Randomized Controlled Trial).

Die Fragestellung bezieht sich auf die beiden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten Patientenpopulationen:

Teilpopulation A: Welcher Zusatznutzen besteht für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib im Vergleich zur ZVT **Erlotinib** in der Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen Deletion in Exon 19 (del 19) oder Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 (L858R)?

Teilpopulation B: Welcher Zusatznutzen besteht für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib im Vergleich zu einer **patientenindividuellen Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation (ZVT)** in der Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R?

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde über die Plattform Ovid in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions(R),
- EMBASE CLASSIC + EMBASE und
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR).

Für jede Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt.

Die systematische Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel umfasste die folgenden Studienregister:

- Clinicaltrials.gov,
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP),
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und
- PharmNet.Bund (Datenbank „Klinische Prüfungen“).

Die Suchstrategien wurden für alle Register separat entwickelt.

Weder für die bibliografische Literaturrecherche noch für die Suche in Studienregistern wurden Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Ein- / Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl von relevanten Studien wurden die in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für **Teilpopulation A**

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patienten-population	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	1	• Patienten mit Vorbehandlung für das Stadium IIIB / IV • Kinder und Jugendliche • Andere Karzinome	1
Intervention	Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gemäß Fachinformation	2	• Andere Intervention • Andere Kombinationen • Monotherapie oder abweichende Dosierungsschemata	2
Vergleichs-therapie	Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib jeweils gemäß Fachinformation	3	• Andere Intervention • Abweichende Dosierungsschemata	3
Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts werden berichtet	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	RCT	5	• Nicht randomisierte Studien • Nicht kontrollierte Studien • Einzelfallberichte	5

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	• Review-Artikel • Conference Abstracts • Keine Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt	7

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; del 19: Deletion in Exon 19; E: Einschlusskriterium; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für **Teilpopulation B**

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patienten-population	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1	• Patienten mit Vorbehandlung für das Stadium IIIB / IV • Kinder und Jugendliche • Andere Karzinome	1
Intervention	Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gemäß Fachinformation	2	• Andere Intervention • Andere Kombinationen • Monotherapie oder abweichende Dosierungsschemata	2

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Vergleichs-therapie	Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der EGFR-Mutation: <u>Monotherapien:</u> Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Gemcitabin, Vinorelbin <u>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Zytostatikum der 3. Generation:</u> Cisplatin / Carboplatin + Docetaxel Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin Cisplatin / Carboplatin + Paclitaxel Cisplatin / Carboplatin + Pemetrexed Cisplatin / Carboplatin + Vinorelbin <u>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</u> jeweils gemäß Fachinformation	3	• Andere Intervention • Abweichende Dosierungsschemata	3
Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts werden berichtet	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	RCT	5	• Nicht randomisierte Studien • Nicht kontrollierte Studien • Einzelfallberichte	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	• Review-Artikel • Conference Abstracts • Keine Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt	7

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; del 19: Deletion in Exon 19; E: Einschlusskriterium; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Im Rahmen der Informationsbeschaffung und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien wurde die RCT RELAY als relevant für die Nutzenbewertung von

Ramucirumab gegenüber der ZVT in Teilpopulation A identifiziert. Für Teilpopulation B wurde keine relevante RCT identifiziert.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen für Teilpopulation A

Die in diesem Dossier dargestellte Evidenz für den Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib für Teilpopulation A basiert auf der RCT RELAY (I4T-MC-JVCY, 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). Die Studie wurde auf Basis der Angaben des statistischen Analyseplans, des klinischen Studienprotokolls und des klinischen Studienberichts beschrieben. Außerdem werden aktuelle Daten aus den Regulatory Response-Dokumenten aufgeführt.

Zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial einerseits auf Ebene der Studie bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung und der Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes untersucht. Andererseits wurde das Verzerrungspotenzial auch systematisch auf Endpunktebene hinsichtlich Verblindung und adäquater Umsetzung des Intention To Treat (ITT)-Prinzips untersucht. Über beide Ebenen wurden ergebnisgesteuerte Berichterstattung und mögliche weitere Aspekte potenzieller Verzerrung geprüft.

Detaillierte Informationen zu Design und Methodik der Studie werden nach Standard des CONSORT-Statements beschrieben und der Patientenfluss gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Es wurden Endpunkte zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit evaluiert und deren Patientenrelevanz ausführlich beschrieben. Zur weiteren Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Parameter vorgenommen. Sofern potenzielle Interaktionen in den Subgruppen beobachtet wurden, wurden neben dem Gesamteffekt auch die Effekte in den einzelnen Subgruppen analysiert. Außerdem wurden Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren (z. B. Endpunkterheber, Responsekriterium, Stratifizierung, Zensierung, Modellierung und Population bzw. eine Kombination dieser Faktoren) durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Teilpopulation A

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 vergleicht. In der Studie RELAY wurden ausschließlich nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R eingeschlossen. Tabelle 4-3 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.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse für **Teilpopulation A** aus der Studie RELAY[a]

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

Zielgröße Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR [95%-KI]** **p-Wert** **Mediane Zeit bis zum Ereignis[b]** **Absolute Differenz (AD)[c]**
Appetitlosigkeit	1,09 [0,84; 1,41] 0,5244
Müdigkeit	0,98 [0,75; 1,28] 0,8632
Husten	1,05 [0,78; 1,42] 0,7596
Kurzatmigkeit	1,08 [0,80; 1,45] 0,6453
Sputum blutig	1,94 [1,17; 3,23] 0,0096
Schmerzen	1,06 [0,79; 1,41] 0,7146
Lungenkrebsbeschwerden	0,92 [0,68; 1,26] 0,6131
Aktivitätsbeeinträchtigung	1,27 [0,98; 1,64] 0,0756
Lebensqualität	1,20 [0,92; 1,56] 0,1787
Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)	
Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS ≥ 7 mm	0,93 [0,72; 1,21] 0,5935
Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen	
Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen	0,16 [0,03; 0,85] 0,0175 NE vs. NE NB

Zielgröße Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR [95%-KI]** **p-Wert** **Mediane Zeit bis zum Ereignis[b]** **Absolute Differenz (AD)[c]**
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (Zeit bis zum Auftreten)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	1,02 [0,84; 1,22] 0,9693
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1,40 [0,96; 2,03] 0,0813
Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,58 [1,25; 2,00] 0,0001 3,94 Monate vs. 11,96 Monate 8,02 Monate
Jegliche unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	1,13 [0,66; 1,96] 0,6495
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5%	
PT Hypertonie	4,56 [2,43; 8,54] < 0,0001 NE vs. NE NB
PT Diarrhö	5,36 [1,56; > 9,99] 0,0028 NE vs. NE NB
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2,52 [1,39; 4,59] 0,0017 33,38 vs. NE NB

	Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib
	HR [95%-KI]
	p-Wert
Zielgröße	**Mediane Zeit bis zum Ereignis[b]**
Endpunkt	**Absolute Differenz (AD)[c]**
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	
a: Datenschnitt vom 23.01.2019 (Datenschnitt für die Primäranalyse) b: Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis nur bei statistisch signifikantem Unterschied c: Angaben zur Absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied.	

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Teilpopulation A

Der Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib für Teilpopulation A ist auch vor dem Hintergrund des therapeutischen Bedarfs und der besonders gelagerten Therapiesituation zu beurteilen.

Insgesamt werden 35-40% der Patienten mit NSCLC erst in Stadium IV der Erkrankung diagnostiziert. Für die meisten Patienten kommt in der Regel nur noch eine palliative Therapie in Frage, die die Symptome lindern und die Überlebenszeit verlängern soll. Aufgrund des in Phase-III-Studien gezeigten und im Vergleich zur Platin-haltigen Chemotherapie signifikant besseren progressionsfreien Überlebens und der besseren Ansprechrate bei gleichzeitig geringerer Toxizität sind Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in der Erstlinien-Therapie des metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen Standard. 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 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.

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 (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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.

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 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 (Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase 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 ≥ 15mm), 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 des 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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.

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 ≥ 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.

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. Für **Teilpopulation B** ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen [1] gegenüber der ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis einer RCT.

Die Fragestellung bezieht sich auf die beiden vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen:

Teilpopulation A: Welcher Zusatznutzen besteht für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib im Vergleich zur ZVT **Erlotinib** in der Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R?

Teilpopulation B: Welcher Zusatznutzen besteht für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib im Vergleich zu einer **patientenindividuellen Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation (ZVT)** in der Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R?

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) sind in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Ziel der Definition von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, eine systematische Auswahl von Studien vornehmen zu können, die zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 grundsätzlich geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5) sind wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation

Für die Nutzenbewertung wurden im Einklang mit dem Wortlaut des Zulassungstexts demgemäß nur solche Studien als geeignet betrachtet, deren Patientenpopulation erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Erstlinien-Therapie umfasste [1]. Entsprechend der Dossier-Fragestellung werden für Teilpopulation A solche Studien berücksichtigt, in denen Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R eingeschlossen wurden. Für Teilpopulation B werden Studien berücksichtigt, in denen Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R eingeschlossen wurden.

Intervention

Für die Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib im Einklang mit den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde. Im vorliegenden Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis von Ramucirumab laut Fachinformation 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen, als intravenöse Infusion in physiologischer Kochsalzlösung [1]. Erlotinib wird einmal täglich oral in einer Dosis von 150 mg eingenommen [2]. Die Therapie erfolgt bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität [1].

Vergleichstherapie

Bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird zwischen zwei Patientenpopulationen unterschieden (siehe dazu auch Modul 3 A, Abschnitt 3.1):

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

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)
- 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 2 als Alternative zur Platin-haltigen Kombinationsbehandlung).

Für **Teilpopulation A** (Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R) wählt der pharmazeutische Unternehmer aus den verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten **Erlotinib** als ZVT zur Darlegung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus.

Für **Teilpopulation B** (Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R) stellt eine **patientenindividuelle Therapie** in Abhängigkeit der aktivierenden EGFR-Mutation die ZVT dar.

Die Verabreichung der ZVT sollte jeweils gemäß Fachinformation erfolgen.

Endpunktkategorie / Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA (Stand: 19.11.2019) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [3].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers und des bisherigen Vorgehens bei Nutzenbewertungen seitens des G-BA die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, die Ergebnisse bezüglich mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten. Diese Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 näher spezifiziert.

Studientyp

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern RCT bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der geringsten Ergebnisunsicherheit. RCT stellen daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar [4]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

Aufgrund der individuell unterschiedlichen Dauer der Behandlung (in Abhängigkeit vom Therapieergebnis und von der Toxizität) wurde die Studiendauer nicht als Kriterium zur Studienauswahl herangezogen.

Aus den zuvor beschriebenen Kriterien ergeben sich die in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 aufgeführten Selektionskriterien. Der Ausschluss einer Studie erfolgte bei Verletzung mindestens eines Einschlusskriteriums oder bei Zutreffen mindestens eines Ausschlusskriteriums.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für **Teilpopulation A**

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patienten-population	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	1	• Patienten mit Vorbehandlung für das Stadium IIIB / IV • Kinder und Jugendliche • Andere Karzinome	1
Intervention	Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gemäß Fachinformation	2	• Andere Intervention • Andere Kombinationen • Monotherapie oder abweichende Dosierungsschemata	2
Vergleichs-therapie	Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib jeweils gemäß Fachinformation	3	• Andere Intervention • Abweichende Dosierungsschemata	3

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts werden berichtet	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	RCT	5	• Nicht randomisierte Studien • Nicht kontrollierte Studien • Einzelfallberichte	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	• Review-Artikel • Conference Abstracts • Keine Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt	7

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; del 19: Deletion in Exon 19; E: Einschlusskriterium; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für **Teilpopulation B**

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patienten-population	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1	• Patienten mit Vorbehandlung für das Stadium IIIB / IV • Kinder und Jugendliche • Andere Karzinome	1
Intervention	Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gemäß Fachinformation	2	• Andere Intervention • Andere Kombinationen • Monotherapie oder abweichende Dosierungsschemata	2

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Vergleichs-therapie	Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der EGFR-Mutation: <u>Monotherapien:</u> Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Gemcitabin, Vinorelbin <u>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Zytostatikum der 3. Generation:</u> Cisplatin / Carboplatin + Docetaxel Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin Cisplatin / Carboplatin +Paclitaxel Cisplatin / Carboplatin + Pemetrexed Cisplatin / Carboplatin +Vinorelbin <u>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</u> jeweils gemäß Fachinformation	3	• Andere Intervention • Abweichende Dosierungsschemata	3
Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts werden berichtet	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studientyp	RCT	5	• Nicht randomisierte Studien • Nicht kontrollierte Studien • Einzelfallberichte	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	• Review-Artikel • Conference Abstracts • Keine Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt	7

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; del 19: Deletion in Exon 19; E: Einschlusskriterium; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde über die Plattform Ovid in den Datenbanken MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions(R), EMBASE CLASSIC + EMBASE sowie in der Cochrane Datenbank CCTR durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 10.01.2020. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgte in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov/), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu/), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de/) sowie über das Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (ICTRP Search Portal, apps.who.int/trialsearch/).

Suchstrategien wurden für alle Register separat entwickelt. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt, und es wurden auch ansonsten keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 19.12.2019. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte gemäß des Standardvorgehens bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel und Abstract) auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (siehe Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe für ihre Exklusion ausgeschlossen (Vorselektion).

Im Anschluss wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert. Die Auswahl erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der in diesem Dokument diskutierten Studie wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt war, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte.

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden tabellarisch zusammengefasst.

Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde analog verfahren.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" wurde in der Bewertung berücksichtigt, und nach Möglichkeit wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Kriterien der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für alle bezüglich der gegebenen Fragestellung relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Erlotinib erfolgt unter Heranziehen der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Progressionsfreies Überleben 2
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod
- Symptomatik (erhoben als Zeit bis zur Verschlechterung des Lung Cancer Symptom Scale [LCSS] [Summenscore, Average Symptom Burden Index (ASBI), Items des LCSS] sowie als mittlere Änderung des LCSS gegenüber dem Baseline-Wert unter Verwendung eines Mixed Effect Model Repeated Measure [MMRM])
- Gesundheitszustand (erhoben als Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS sowie als mittlere Änderung der EQ-5D VAS gegenüber dem Baseline-Wert unter Verwendung eines MMRM)
- Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen

Sicherheit

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
    - Jegliche unerwünschte Ereignisse

- Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Jegliche unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben

- Häufige unerwünschte Ereignisse nach Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte werden im Folgenden begründet.

Erläuterungen zu den Endpunkten, den verwendeten Messinstrumenten sowie zur Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität – Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie RELAY – entsprechend den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Europäische Arzneimittel-Agentur [EMA] und Food and Drug Administration [FDA]) [5, 6] – definiert als die Spanne vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, unabhängig von der jeweiligen Todesursache.

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohenden Erkrankung wie dem metastasierten NSCLC. Das durch den Endpunkt dokumentierte Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und lässt sich durch die Interpretation eines Endpunkterhebers nicht subjektiv beeinflussen. Somit zählt das Gesamtüberleben zu den Studienendpunkten mit geringem Verzerrungspotenzial.

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie RELAY als sekundärer Endpunkt erfasst.

Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie RELAY definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des objektiv festgestellten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum des Patienten (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Der Krankheitsprogress wurde durch den Prüfarzt nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST-Kriterien, Version 1.1) [7] bestimmt.

Eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch die medikamentöse Therapie ist für Patienten mit metastasiertem NSCLC in den meisten Fällen gleichbedeutend mit der Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustands.

Die zytostatische Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC – sowohl in der Erstlinien-Therapie als auch bei vorbehandelten Patienten – dient gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms

ausdrücklich nicht nur dem Ziel der Lebensverlängerung, sondern auch der Kontrolle bzw. Reduktion der tumorbedingten Symptomatik [8]. Wenn durch die Therapie das Auftreten von progressionsassoziierten Symptomen verzögert wird, so ist dies für den Patienten unmittelbar relevant [9, 10].

Patienten mit Lungenkarzinom erleiden im Vergleich zu anderen Krebspatienten die höchste Belastung durch Symptome und sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt [11, 12]. Auch die deutsche S3-Leitlinie konstatiert, dass bei Lungenkarzinompatienten mit Fernmetastasen oder einer nicht kurativen Behandlung neben dem Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität die Symptomlinderung im Vordergrund steht und ein symptomatischer Progress zu vermeiden ist [8]. Dieses Therapieziel ist bei dieser Tumorerkrankung nur durch regelmäßige Kontrolle des Progresses durch bildgebende Verfahren erreichbar.

Die klinischen Initialsymptome des Lungenkarzinoms werden entweder durch die intrathorakale Ausbreitung des Primärtumors (Okklusion von Atemwegen, Beteiligung von Gefäßstrukturen, nervalen Strukturen oder angrenzenden Organen) verursacht, oder im Krankheitsstadium der Metastasierung durch die jeweilige Lokalisation der Metastasen. Andererseits können im Krankheitsstadium der Metastasierung entsprechend der Lokalisation der Metastasen weitere Symptome auftreten. Metastasen des Lungenkarzinoms sind besonders häufig in den Knochen, der Leber, den Nebennieren, im Gehirn, der Lunge, der Pleura und im Rückenmark zu finden [13]. Im Rahmen der Progression des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms können sowohl neue Metastasen auftreten als auch bereits bestehende Metastasen progredient werden bzw. ein nicht resektabler Primärtumor kann sich weiter vergrößern. Dies kann mit der Zunahme von Symptomen einhergehen und Interventionen notwendig machen, die den Patienten zusätzlich belasten können. Eine Progression kann beim metastasierten Lungenkarzinom zu vielfältigen, individuell unterschiedlichen Symptomen führen. Aus diesem Grund sieht die S3-Leitlinie als Therapieziel im palliativen Setting regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen vor, um einen Progress möglichst früh zu entdecken und eine progressbedingte Symptomatik zu reduzieren [8].

Eine Präferenzstudie bei 89 Patienten mit NSCLC zeigte, dass eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens neben der Verbesserung der Symptomatik als besonders wichtig von den Patienten bewertet wurde [14]. Auch eine weitere Patientenpräferenzstudie mit 211 deutschen NSCLC-Patienten in Stadium IIIB / IV kommt zu dem Ergebnis, dass unabhängig voneinander die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patienten bei einer Therapieentscheidung sind [15].

Das Gesamtüberleben stellt, wie beschrieben, einen für die Beurteilung der Wirksamkeit onkologischer Therapien bedeutsamen Endpunkt dar. Seine Erhebung als Studienendpunkt bringt jedoch methodische Herausforderungen mit sich: Überlebenszeitanalysen benötigen in der Regel vergleichbar große Stichproben und unter Umständen sehr lange Nachbeobachtungszeiten [16-18]. Die EMA stellt in einer Leitlinie zu Untersuchungen von Tumortherapien fest, dass der Effekt einer Tumortherapie auf das Gesamtüberleben durch weitere nach festgestellter Progression gegebene Therapielinien beeinflusst werden kann [5].

Als Konsequenz akzeptiert die EMA auch das progressionsfreie Überleben als primären Endpunkt in onkologischen Studien [5]. Zudem wird eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von der EMA generell als Nutzen für den Patienten angesehen [19]. Dies wurde auch im Rahmen der Guideline Revision von der Gruppe der wissenschaftlichen Berater des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (Scientific Advisory Group, SAG) in dieser Form bewertet. Aufgrund der Bedeutung des Hinauszögerns einer Verschlechterung der Symptomatik und des Hinauszögerns des Beginns einer Folgetherapie, die z. B. im Falle einer Chemotherapie mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist aus Sicht der SAG eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens parallel zum Gesamtüberleben ein klinisch und patientenrelevanter Endpunkt *per se* [20].

Ergänzend zum progressionsfreien Überleben wurde das Tumoransprechen in der Studie RELAY über die sekundären Endpunkte objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) und Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) erhoben. Die ORR war definiert als der Anteil randomisierter Patienten, deren bestes Gesamtansprechen gemäß RECIST (Version 1.1) als partielles (Partial Response, PR) oder komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) eingestuft wurde. Die DCR war definiert als der Anteil randomisierter Patienten, deren bestes Gesamtansprechen gemäß RECIST (Version 1.1) als CR, PR oder als stabiler Krankheitsstatus (Stable Disease, SD) eingestuft wurde. Die DOR war definiert als die Zeit vom Datum des ersten CR oder PR bis zum Datum des objektiv festgestellten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum des Patienten (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.

Das Ansprechen ist ein Maß für die Antitumorwirksamkeit eines Wirkstoffs und damit eine Voraussetzung für dessen Fähigkeit, positive Effekte hinsichtlich Mortalität / Morbidität der Grunderkrankung zu erzielen. Wird es nach der vorgestellten Definition erhoben, lässt sich das Ansprechen unmittelbar mit der Abwesenheit eines Krankheitsprogresses gleichsetzen. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich somit analog zu den Überlegungen bezüglich des progressionsfreien Überlebens.

Morbidität – Progressionsfreies Überleben 2

Das progressionsfreie Überleben 2 wurde in der Studie RELAY definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des zweiten objektiv festgestellten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum des Patienten (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.

Da jedes Fortschreiten einer onkologischen Erkrankung im Allgemeinen und des metastasierten NSCLC im Speziellen mit der Gefahr einer Zunahme der bereits beschriebenen Symptome einhergeht, lassen sich die Argumente zur Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens auch auf die des progressionsfreien Überlebens 2 übertragen. In der vorliegenden Therapiesituation ist darüber hinaus die Zeit bis zum zweiten Tumorprogress von besonderer Relevanz: Für die Patienten sind bei einem zweiten Progress die Möglichkeiten einer zielgerichteten Therapie mit TKI oftmals aufgrund des Vorliegens einer nicht mehr therapierbaren Resistenz eingeschränkt.

Morbidität – Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod wurde in der Studie RELAY definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod.

Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression und der daraus resultierenden Notwendigkeit des Wechsels zu einer Folgetherapie mit für die Patienten belastenden und oft schwerwiegenden Nebenwirkungen ist von unmittelbarer und großer Patientenrelevanz; dies gilt in der vorliegenden Therapiesituation in besonderem Maße. Die nachfolgende systemische Therapie – bei fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen – wird gemäß S3-Leitlinie analog zur Erstlinien-Therapie des Wildtyps durchgeführt [8]. Dem Patienten sollte demnach bei gutem Allgemeinzustand eine Platin-haltige Kombinationschemotherapie angeboten werden. Die Umstellung auf eine erste Chemotherapie kann für den Patienten nicht nur eine psychische Belastung darstellen, sondern ist im Vergleich zu einer zielgerichteten Therapie mit TKI auch mit einer höheren Toxizität verbunden. Chemotherapien sind in der Regel mit häufigeren und auch schwerwiegenderen UE verbunden und führen deshalb auch häufiger zu Therapieabbrüchen im Vergleich zu den zielgerichteten Therapien. Zudem ist eine Chemotherapie in der Regel weniger wirksam als die zielgerichteten Therapien (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2.2) [21].

Morbidität – Symptomatik

Etwa 90% der Patienten mit Lungenkarzinom weisen zum Zeitpunkt der Diagnose Krankheitssymptome auf. Die häufigsten Symptome sind hierbei Husten, Dyspnoe (Atemnot), Brustschmerzen und Hämoptyse bzw. Expektoration eines blutig tingierten Sputums [8]. Zusammenfassend sind im Krankheitsverlauf maligner pneumologischer Erkrankungen wie dem NSCLC die drei, wenn auch unspezifischen, Kardinalsymptome Dyspnoe, Husten und Schmerzen zu nennen [13, 22]. Diese krankheitstypischen Symptome stellen eine hohe Belastung für die Patienten dar und wirken sich negativ auf die Lebensqualität und die Funktionalität aus [12]. Daher kommt bei der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC der Symptomkontrolle ein hoher Stellenwert zu. Dies wird auch durch Patientenpräferenzstudien unterstützt, in denen bei der Therapiewahl nach einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens die Verbesserung von Symptomen genannt wird [15].

Eine Erfassung der bei den Patienten auftretenden Symptomatik der Erkrankung ist eine notwendige und wichtige Komponente im Rahmen interventioneller klinischer Studien. Für die valide Erfassung der Symptomatik kann die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, verwendet werden.

LCSS

Die Symptomatik wurde innerhalb der Studie RELAY mit Hilfe des krankheitsspezifischen Fragebogens LCSS erhoben.

Der LCSS-Fragebogen ist ein in der Indikation validierter Fragebogen, der verlässlich den Einfluss der Behandlung auf die Lebensqualität mit Fokus auf Symptomkontrolle erfasst [23,

24]. Der LCSS-Fragebogen besteht aus zwei Skalen: Eine Skala für den Patienten und ein optionales Gegenstück für beobachtendes Fachpersonal. Im Folgenden wird lediglich auf die Patientenskala eingegangen. Die Patientenskala besteht aus neun Items: Sechs für die häufigsten Symptome des Lungenkarzinoms und drei Items für die generelle Symptombelastung durch die Erkrankung, die funktionelle Aktivität und die allgemeine Lebensqualität. Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung steigt die Prävalenz von Symptomen. Bis zu 80% der Patienten leiden dann an Atemnot, Husten oder Schmerzen, etwa 80% berichten von Appetitlosigkeit und mehr als 40% von Bluthusten. Die Symptome Müdigkeit, Atemnot, Schmerzen und Appetitlosigkeit werden von Patienten besonders häufig als intensiv und belastend bewertet [25, 26]. Die Schwere der Symptome wird auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 100 mm Länge durch den Patienten markiert, wobei 0 dem geringsten und 100 dem stärksten Ausmaß des Symptoms entspricht [23]. Der LCSS-Fragebogen wird anhand des Mittelwerts der neun Items ausgewertet (Summenscore). Zusätzlich kann auch der Mittelwert der sechs Symptome als ASBI und / oder die individuellen Items dazu verwendet werden, um Änderungen bestimmter Bereiche zu berichten [23].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Vermeidung oder Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik von besonderer Relevanz, da zu Behandlungsbeginn noch nicht von einer schweren Symptombelastung oder einer stark beeinträchtigten Lebensqualität bei den Patienten auszugehen ist. Da somit zu erwarten war, dass sich die Symptome der Patienten bei der Behandlung mit Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Erlotinib als Monotherapie nicht verbessern, wurde im statistischen Analyseplan der Studie RELAY zur Analyse der Symptomatik gemessen mittels LCSS die Zeit bis zur ersten Verschlechterung definiert. In der Studie RELAY wurde gemäß de Marinis et al. (2008) eine Zunahme ≥ 15 mm der Summenscores des LCSS bzw. des ASBI oder des Scores von Einzelitems präspezifiziert [27], um die Zeit bis zur Verschlechterung festzustellen. Eine sich nicht verschlechternde Symptomatik bei einem signifikant verzögerten Fortschreiten der Erkrankung ist für einen Patienten mit metastasierenden Erkrankungen klinisch relevant [28, 29].

Die Fragebögen wurden in der Studie RELAY zu Baseline, zum Ende jedes Behandlungszyklus ab Zyklus 2 und zum 30-Tage-Follow-up erfasst. An Tagen, an denen der Patient Studienmedikation erhielt, wurden die Fragebögen vor der Verabreichung der Therapie ausgefüllt und auch vor jedem längeren Kontakt mit dem Prüfarzt oder einer Beratung durch den Prüfarzt in Bezug auf die Krankheitsbewertung [30].

ASBI

Der ASBI wird für die Auswertung der Symptomatik im Rahmen des LCSS-Fragebogens herangezogen. Dies entspricht auch der Vorgehensweise des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Ramucirumab zur Behandlung des NSCLC [31].

Morbidität – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels des generischen „European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels“ (EQ-5D-5L) Fragebogens erhoben.

Der EQ-5D-5L besteht aus zwei Teilen: Im ersten, deskriptiven Teil (EQ-5D-5L „self classifier“) beurteilen die Patienten selbst fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen / Beschwerden und emotionale Verfassung [Angst / Depression]). Dieser Teil des EQ-5D-5L und der daraus ableitbare Indexwert werden im vorliegenden Dossier allerdings nicht weiter diskutiert, da dieser Teil eher zur Herleitung von präferenzbasierten Nutzwerten in gesundheitsökonomischen Bewertungen verwendet wird. Der zweite Teil des EQ-5D-5L basiert auf einer VAS, auf der die Patienten ihren aktuellen globalen Gesundheitszustand bewerten können. Mögliche Punktzahlen reichen von 0 mm (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 mm (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) [32].

Der EQ-5D-5L-Fragebogen [32-36] ist ein validiertes [37] Instrument zur Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands von Patienten zum Zeitpunkt der Messung. Die EQ-5D VAS wird durch IQWiG und G-BA als Messinstrument für die Erhebung der Morbidität (Gesundheitszustand) anerkannt [38], die Patientenrelevanz des mittels der EQ-5D VAS erhobenen Endpunkts Gesundheitszustand ist unbestritten.

Im vorliegenden Dossier wird die Zeit bis zur Verringerung des EQ-5D VAS-Scores erhoben, um eine Verschlechterung des Gesundheitszustands zu erfassen. Die Minimally Important Difference (MID) des EQ-5D VAS-Scores wurde in einer Validierungsstudie als 7 mm (ankerbasiertes Verfahren) bzw. 10 mm (Distributionsverfahren) gegenüber Baseline bestimmt [37].

Morbidität – Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen

Als Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen wurde in der Studie RELAY die Spanne vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der Diagnose von Metastasen im Gehirn, in den Meningen oder im Rückenmark definiert. Das Vorliegen von ZNS-Metastasen war ein Ausschlusskriterium der Studie RELAY (anhand gadoliniumverstärkter Magnetresonanztomografie [MRT] des ZNS). Die radiologische Untersuchung von ZNS-Metastasen (anhand gadoliniumverstärkter MRT des ZNS) sollte in der Studie durchgeführt werden, wenn dies aus Sicht des Prüfarztes klinisch indiziert war, um das Fortschreiten der Erkrankung zu beurteilen. Das bedeutet, der Patient zeigte entsprechende Symptome, wie z. B. neurologische Ausfälle oder Hirndrucksymptome, die zur Durchführung der MRT führten. Der Diagnose von ZNS-Metastasen ging somit eine dafür charakteristische Symptomatik voraus.

ZNS-Metastasen können die Prognose deutlich verschlechtern und haben oft erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten [39]. Häufige Symptome bei ZNS-Befall sind Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle und Verwirrtheit [8]. Neben dieser typischen Symptomatik belasten auch mögliche Veränderungen von Wahrnehmung und Kognition, Angst oder depressive Verstimmungen die Lebensqualität der Patienten [40]. Bei Hirnmetastasierung sind zudem weitreichende therapeutische Maßnahmen zu treffen. Symptomatische Hirnmetastasen sollten entweder lokal (durch Resektion oder lokale strahlentherapeutische Verfahren) oder durch Ganzhirnbestrahlung behandelt werden. Bei RPA (Recursive Partitioning Analysis) Klasse I/II-Patienten mit mehr als drei Hirnmetastasen gilt eine Ganzhirnbestrahlung nach wie vor als

Standardtherapie [41]. Diese geht mit einer Einschränkung der Lebensqualität und einer kognitiven Verschlechterung einher [42]. Im Falle einer Absiedelung von Metastasen im Rückenmark oder in der Wirbelsäule sind progrediente Rückenschmerzen sowie Symptome und Zeichen des progredienten Querschnittsyndroms die führende klinische Symptomatik [43].

Mit Fortschreiten der Tumorerkrankung steigt der Anteil der Patienten mit ZNS-Befall an, und letztlich erhöht auch die durch zielgerichtete Therapien längere Überlebenszeit der Patienten das Risiko für die Entwicklung von ZNS-Metastasen [44]. Für Patienten mit einer malignen Grunderkrankung mit hoher ZNS-Metastasierungstendenz, wie beim NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen, ist es daher ein besonders patientenrelevantes therapeutisches Ziel, das Auftreten von ZNS-Metastasen zu verhindern oder so lange wie möglich hinauszuzögern. Hirnmetastasen beeinträchtigen die Lebensqualität besonders stark und reduzieren die verbleibende Lebenserwartung erheblich [45].

Dem Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ wurde dementsprechend vom G-BA im Verfahren zu Alectinib in der Erstlinien-Therapie des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen NSCLC eine besondere klinische Relevanz beigemessen. Diese begründet sich durch die mit dem erstmaligen Auftreten von ZNS-Metastasen signifikant verschlechterte Prognose in Verbindung mit einer neuauftretenden Symptomatik. Darüber hinaus ist die Bewertung des G-BA auch auf die „limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation / Radiochirurgie / Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen begründet, welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen“ [46]. Die Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen wird für die vorliegende Patientenpopulation daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse

Die Endpunktkategorie Sicherheit wurde anhand des Auftretens von UE bewertet. Alle berichteten UE wurden in freier Textform („verbatim“) erfasst, dokumentiert und in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular des MedDRA™, Version 21.1 kodiert.

Definitionen der Sicherheitsvariablen

Unerwünschtes Ereignis

Ein UE war definiert als jegliches ungewolltes medizinisches Ereignis bei einem Patienten oder Studienteilnehmer, der ein pharmazeutisches Produkt verabreicht bekam; dabei musste dieses Ereignis nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE konnte daher jegliche(s) ungünstige oder unbeabsichtigte „Anzeichen“ (englisch „sign“, einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder jegliche vorübergehende Erkrankung sein, das im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf)Präparats stand, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zum medizinischen (Prüf)Präparat bestand [30].

UE wurden mittels MedDRA bevorzugtem Begriff (PT) berichtet und nach SOC zusammengefasst. Die Anzahl und der Anteil (%) der Patienten, für die mindestens ein UE nach PT berichtet wurde, waren entsprechend der höchsten Stufe gemäß des National Cancer Institute (NCI) CTCAE Version 4.0 zu bestimmen. Sofern ein bestimmtes UE (nach PT oder SOC) bei einem Patienten mehr als einmal verzeichnet wurde, so wurde dieser Patient nur einmal, für den höchsten Schweregrad, gezählt.

Da die Gesamtbeobachtungszeiten für Ramucirumab + Erlotinib länger waren als diejenigen für Placebo + Erlotinib (Abschnitt 4.3.1.3.1.4), wären die Inzidenzraten der UE und die darauf basierenden Effektmaße relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) ohne Korrektur potenziell zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib verzerrt. Daher wurden zusätzlich zur Darstellung der Inzidenzraten Ereigniszeitanalysen zu den verschiedenen Kategorien der UE mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Als Effektmaß wurde das HR sowie das dazugehörige 95%-KI mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ein SUE war definiert als jegliches UE, das:

- Zum Tod führte
- Lebensbedrohlich war
- Zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führte
- Die Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte
- Mit einer kongenitalen Anomalie / einem Geburtsfehler einherging
- Das aus anderen Gründen vom Prüfarzt als signifikant angesehen wurde.

Unerwünschtes Ereignis, das zum Behandlungsabbruch geführt hat

Mittels dieser Auswertung wurden UE, die vor Beendigung der Studie zum Behandlungsabbruch geführt haben, erfasst.

Auswahl individueller unerwünschter Ereignisse

Zusätzlich zu den Gesamtraten UE (Ereigniszeitanalyse) erfolgte eine Darstellung der UE nach Organsystem und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA, ebenfalls als Ereigniszeitanalyse) basierend auf den folgenden Schwellenwerten:

- Häufige unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm
- Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm

- Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5% in mindestens einem Studienarm

- Alle präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

UE nach PT, die bei ≥ 1% der Patienten in mindestens einem der Studienarme zum Behandlungsabbruch geführt haben, werden deskriptiv dargestellt.

Individuelles unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

Zusätzlich zur Darstellung der bereits genannten UE-Kategorien wurden individuelle UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest) betrachtet.

UE von besonderem Interesse sind UE, von denen angenommen wird, dass sie möglicherweise mit dem Prüfpräparat oder der zu untersuchenden Krankheit assoziiert sind. Sie umfassen, wie abschließend in den Studienberichten dargestellt, folgende UE [30]:

- Präspezifizierte UE von besonderem Interesse für Ramucirumab: Infusionsreaktionen, Hypertonie, Proteinurie, arterielle thromboembolische Ereignisse, venöse thromboembolische Ereignisse, Blutungen / hämorrhagische Ereignisse, gastrointestinale Blutungsereignisse, pulmonale Blutungsereignisse, gastrointestinale Perforation, kongestive Herzinsuffizienz, Wundheilungskomplikationen, Fistel, Leberversagen / Leberschädigung, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom

- Präspezifizierte UE von besonderem Interesse für Erlotinib: Interstitielle Lungenerkrankung, Hautreaktionen, Diarrhö, Nagelerkrankungen

Für SUE, UE höherer NCI-CTCAE-Grade (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, ist unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Andererseits stellen Abweichungen eines Laborparameters, die von den Patienten nicht unmittelbar wahrgenommen werden, kein direkt patientenrelevantes Ereignis dar.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt und auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch" und „niedrig" soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren, wie z. B. hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus Einzelstudien angewiesen.

Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene

Progressionsfreies Überleben

Gemäß Studienprotokoll wurden diverse Sensitivitätsanalysen hinsichtlich Endpunkterheber, Responsekriterium, Stratifizierung, Zensierung, Modellierung und Population bzw. eine Kombination dieser Faktoren durchgeführt:

- Wertung der Progression basierend auf der Tumorbewertung eines unabhängigen verblindeten Reviewkommitees (Blinded Independent Central Review, BICR)
- Verwendung eines multivariaten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit schrittweiser Variablenselektion
- Verwendung der Ausprägungen der Stratifizierungsvariablen nach Electronic Case Report Form (eCRF) anstelle der Werte aus dem interaktiven Web Response Systems (IWRS)
- Verwendung eines unstratifizierten Log-Rank-Tests und eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells
- Basierend auf der Per-Protokoll-Population
- Keine Zensierung bei Beginn neuer Antikrebs-Therapien
- Keine Zensierung im Falle von ≥ 2 fehlenden Tumorbewertungen vor Krankheitsprogression bzw. Tod
- Wertung von klinischer Progression und radiografischer Krankheitsprogression als Ereignis
- Keine Zensierung im Falle von ≥ 2 fehlenden Tumorbewertungen vor Krankheitsprogression bzw. Tod sowie bei Beginn neuer Antikrebs-Therapien
- Wertung von Lost To Follow-up als Progression.

Symptomatik – LCSS

Neben den Ereigniszeitanalysen wurde für den LCSS (Summenscore, ASBI, Items des LCSS) auch die mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert anhand von MMRM mit den unabhängigen Variablen Behandlung, Visite, Behandlung×Visite und Baseline-Wert analysiert.

Gesundheitszustand – EQ-5D VAS

Zusätzlich zu einer Ereigniszeitanalyse basierend auf einer MID von mindestens 7 mm (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) wurde eine Analyse mit einer MID von mindestens 10 mm durchgeführt.

Neben den Ereigniszeitanalysen wurde für die EQ-5D VAS auch die mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert anhand von MMRM mit den unabhängigen Variablen Behandlung, Visite, Behandlung×Visite und Baseline-Wert analysiert.

Ergänzende Analysen

Unterstützend zum progressionsfreien Überleben wurden die objektive Ansprechrate, die Krankheitskontrollrate und die Dauer des Ansprechens berichtet. Diese Endpunkte basieren auf dem besten Gesamtansprechen, das die vier hierarchischen Kategorien komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, stabiler Krankheitsstatus und Fortschreiten der Erkrankung umfasst.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Durchführung der Subgruppenanalysen

Resultate zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren (d. h. klinischer Faktoren, welche die Effekte beeinflussen) untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Subgruppenanalysen wurden nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasste und bei binären Variablen mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer der Subgruppen aufgetreten sind [4].

Für Ereigniszeitanalysen wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell mit Interaktionsterm Behandlung×Subgruppenmerkmal herangezogen. Die dazu gezeigten Interaktions-p-Werte entstammen dem Wald-Test.

Es wurden die im statistischen Analyseplan präspezifizierten Subgruppen analysiert.

Stratifizierungsfaktoren

- EGFR-Mutationstyp (Deletion in Exon 19 vs. Substitution [L858R] in Exon 21)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Geografische Region (Ost-Asien vs. Rest der Welt)
- EGFR-Testmethode (therascreen® und cobas® vs. andere Polymerase-Kettenreaktion- (Polymerase Chain Reaction, PCR) und sequenzbasierte Verfahren)

Weitere Subgruppenmerkmale

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)
- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1)

- Raucherstatus (Raucher vs. Nie-Raucher). Die Definition von "Raucher" umfasst diejenigen, die ≥ 100 Zigaretten, Zigarren oder Pfeifenfüllungen in ihrem Leben geraucht haben, „Nie-Raucher" sind diejenigen, die in ihrem Leben < 100 Zigaretten, Zigarren oder Pfeifenfüllungen geraucht haben.

- Lebermetastasen (ja vs. nein)

- Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose (Stadium IV vs. andere)

Darstellung der Subgruppenanalysen

Für die gemäß Verfahrensordnung durchzuführenden Analysen zu den potenziellen Effektmodifikatoren (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- / Ländereffekte) sowie für alle präspezifizierten Subgruppen werden die Ergebnisse der Interaktionstests in einer p-Wert-Matrix für alle relevanten Endpunkte (siehe folgender Abschnitt) und getrennt nach Endpunkten in Abschnitt 4.3.1.3.2 tabellarisch dargestellt. Die Resultate zu den patientenrelevanten Endpunkten werden im Detail für diejenigen Merkmale / Modifikatoren berichtet, für welche sich ein signifikanter Interaktionstest zum Niveau $\alpha = 0,05$ (entsprechend einem p-Wert zur Signifikanz des Interaktionstests von < 0,05) ergibt.

Außerdem werden Ergebnisse zu UE nach MedDRA SOC und PT nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu UE von besonderem Interesse werden Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt.

Interpretation der Subgruppenanalysen

Bei einem p-Wert < 0,05 in einem Interaktionstest liegt eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal vor [4]. Eine signifikante Interaktion wird stets im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation interpretiert.

Für Subgruppenanalysen, bei denen der p-Wert des Interaktionstests ≥ 0,05 ist, wird von einem homogenen Effekt über alle Subgruppen ausgegangen. In diesem Fall ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudienpopulation relevant; auf eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse im Dossier wird verzichtet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss außerdem berücksichtigt werden, dass die Durchführung von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen steigt daher die Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse in irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich eigentlich um ein zufälliges Ergebnis handelt [4]. Aus diesem Grund und dem Umstand, dass die betrachteten Studien nicht für Subgruppenanalysen gepowert waren, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und keinesfalls konfirmatorisch zu interpretieren.

Begründung zur Darstellung der Subgruppen

EGFR-Mutationstyp

Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation profitieren von einer zielgerichteten Therapie mit TKI, allerdings ist das Ausmaß des therapeutischen Nutzens eventuell vom Mutationstyp und vom jeweils eingesetzten Therapeutikum abhängig [21]. Daher wurden im Rahmen der Studie RELAY Effektmodifikationen auf Basis des Mutationstyps untersucht.

Geschlecht

Aufgrund von möglichen geschlechtsspezifischen Einflüssen (z. B. hinsichtlich der Pharmakokinetik) werden von der EMA ebenfalls Subgruppenanalysen der Geschlechter empfohlen [47]; dieser Empfehlung wurde in der Studie RELAY gefolgt.

Geografische Region

Gemäß Dokumentvorlage sollen Zentrums- / Ländereffekte im Rahmen der Subgruppenanalysen untersucht werden. Zur Untersuchung möglicher geografischer Effekte wird in der Studie RELAY zwischen Ost-Asien (Südkorea, Hongkong, Japan, Taiwan), und dem Rest der Welt (Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Rumänien, Spanien, Türkei, USA und Vereinigtes Königreich) unterschieden. Geografische Region wurde als Stratifizierungsfaktor präspezifiziert, da eine mögliche Effektmodifikation aufgrund der unterschiedlichen Versorgungsstandards (Standard of Care) in den verschiedenen Regionen in der Studie RELAY nicht ausgeschlossen werden konnte.

EGFR-Testmethode

Der Stratifizierungsfaktor EGFR-Testmethode wurde ausgewählt, um mögliche falsch positiv getestete Patienten, welche nicht im gleichen Ausmaß von einer zielgerichteten Therapie profitieren, gleichmäßig auf die Studienarme zu verteilen. Lokale Testergebnisse wurden nach Baseline von einem Zentrallabor bestätigt.

Alter

Die EMA fordert, dass die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels aufgrund von potenziellen altersbedingten Einflüssen auf die Pharmakokinetik insbesondere auch bei älteren Patienten untersucht wird. Gemäß der Definition der EMA umfasst die geriatrische Population Menschen im Alter ab 65 Jahren [48]. Im vorliegenden Dossier werden im Einklang mit der Definition der EMA die Altersgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre als Subgruppen untersucht.

Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei Patienten mit NSCLC in Deutschland bei Männern bei 69 Jahren und bei Frauen bei 70 Jahren [49]. Die Patienten in der Studie RELAY sind im Median etwas jünger (65 Jahre über beide Arme), die Untersuchung einer Effektmodifikation der Behandlung durch das Alter ist daher angezeigt und erfolgt durch Betrachtung der Altersgruppen < 70 Jahre bzw. ≥ 70 Jahre als Subgruppen.

Die EMA hat zudem in ihrer Leitlinie zum Studiendesign für ältere Patienten ausdrücklich dazu aufgefordert, Patienten über 75 Jahren in Studien einzuschließen, insbesondere dann, wenn zu erwarten ist, dass im Versorgungsalltag ein signifikanter Patientenanteil in diese Subgruppe

fällt. Dieser Empfehlung wird mit der Betrachtung der Altersgruppen < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre als Subgruppen Rechnung getragen.

Krankheitsschwere bzw. -stadium

Der obligatorische Effektmodifikator Krankheitsschwere bzw. –stadium wurde im vorliegenden Dossier über die Merkmale Krankheitsstadium zu Baseline und ECOG-PS zu Baseline erfasst. Generell gilt, dass Patienten im metastasierten Stadium (Stadium IV) und mit krebsbedingten Symptomen (symptomatische Tumoren, ECOG-PS 1 - 2) eine ungünstige Prognose haben [8].

ECOG-PS zu Baseline

Die EMA empfiehlt, dass Tumorpatienten im Rahmen klinischer Studien unter anderem anhand des Performance Status charakterisiert werden, da Unterschiede im Performance Status eine Heterogenität der Studienpopulation begründen [5]. Mittels ECOG-PS [50] kann der allgemeine physische Zustand / die „Funktionsfähigkeit" eines Tumorpatienten erfasst werden. In der Studie RELAY werden die Subgruppen ECOG-PS 0 bzw. ECOG-PS 1 zu Baseline unterschieden: Ein ECOG-PS von 0 bedeutet keine Einschränkung der Aktivität eines Patienten, wohingegen ein Patient mit einem ECOG-PS von 1 Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung hat, aber weiterhin gehfähig ist und leichte körperliche Arbeit verrichten kann [50]. Dementsprechend unterscheiden sich Patienten mit ECOG-PS von 0 bzw. von 1 klar im Hinblick auf ihre Krankheitsschwere, und der ECOG-PS stellt einen wichtigen Effektmodifikator dar.

Raucherstatus

Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor als Ursache von Lungenkrebs [8], daher sollte eine Untersuchung einer Effektmodifikation aufgrund des Raucherstatus vorgenommen werden. Insbesondere ist eine solche Betrachtung vor dem Hintergrund des überdurchschnittlich hohen Anteils an Nie-Rauchern in der Zielpopulation von Interesse für Aussagen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Lebermetastasen

Patienten mit Lebermetastasen haben eine besonders ungünstige Prognose [51], eine Effektmodifikation aufgrund des Vorliegens von Lebermetastasen ist daher angezeigt.

Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose

Patienten, die im metastasierten Stadium IV diagnostiziert werden, haben eine ungünstigere Prognose als Patienten, die in anderen Stadien diagnostiziert werden, zudem erfolgt die Behandlung in diesem Stadium ausschließlich palliativ [8]. Eine Untersuchung einer Effektmodifikation aufgrund des Krankheitsstadiums zum Zeitpunkt der initialen Diagnose ist daher sinnvoll.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner

Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen"[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen"[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen"[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
RELAY; NCT02411448 EudraCT 2014-004824-22	ja	ja	laufend	Beginn: 05 / 2015 Abschluss: 02 / 2024	Ramucirumab + Erlotinib Placebo + Erlotinib[a]
Abkürzungen: EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie a: Therapiearme in Teil B der Studie RELAY. In einem explorativen Teil C wird in einem offenen, einarmigen Studiendesign Ramucirumab in Kombination mit Gefitinib untersucht. Stand: 17.01.2020					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

In Tabelle 4-6 sind alle RCT mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel (Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib) aufgelistet, die im vorliegenden Anwendungsgebiet laufend oder abgeschlossen sind (Stand: 17.01.2020).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Sämtliche Studien aus Tabelle 4-6 wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

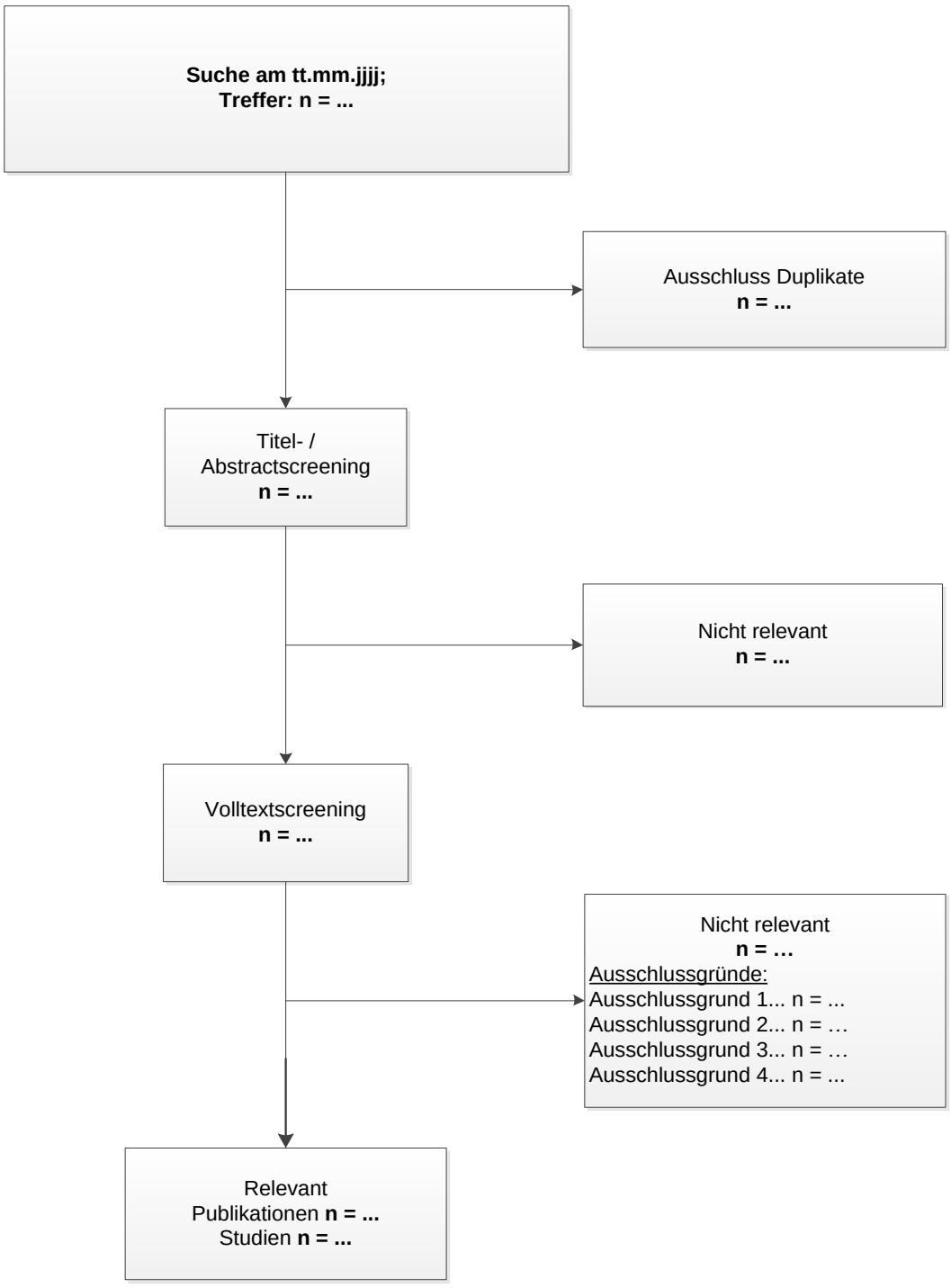
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- /
Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen **n = ...**
Studien **n = ...**

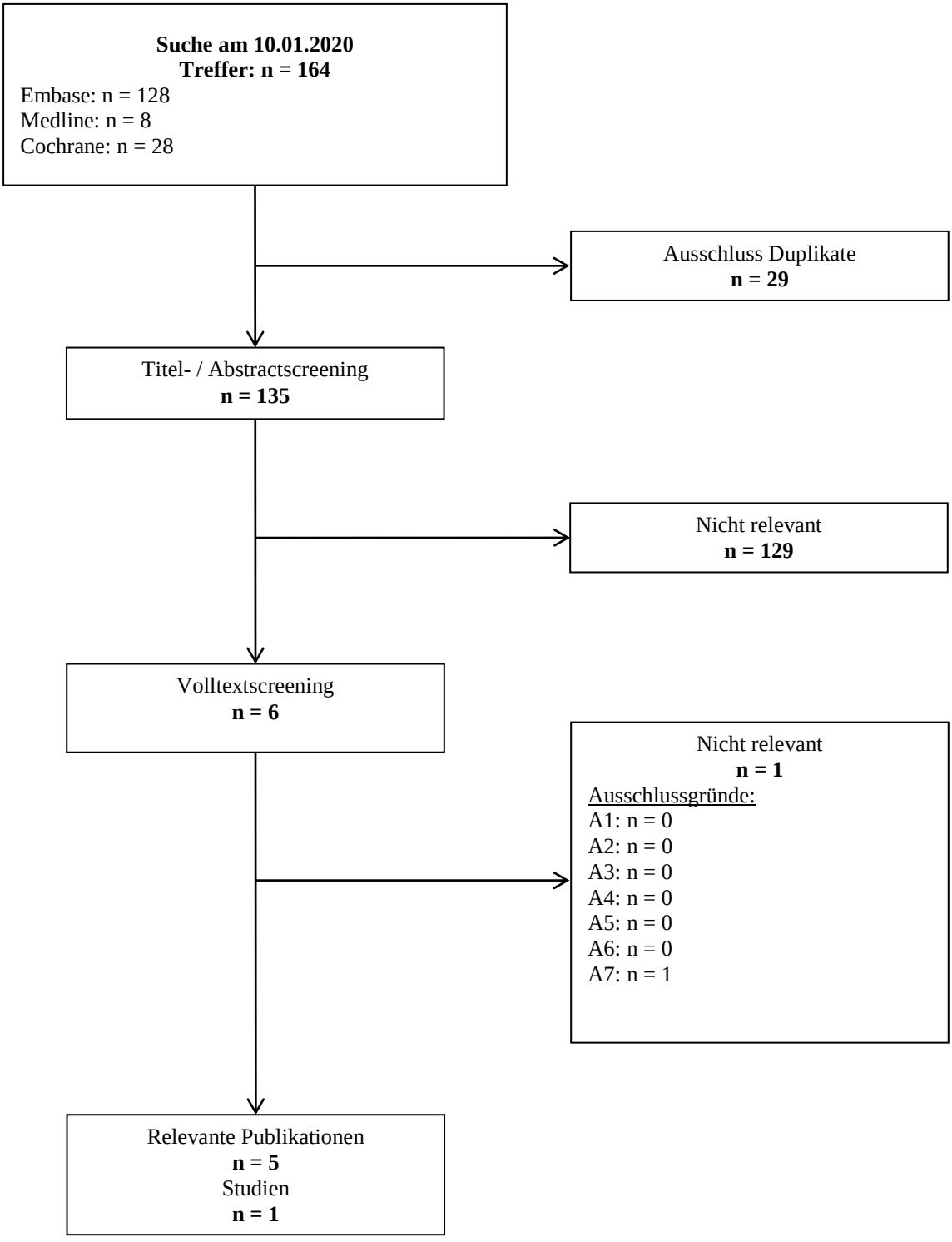


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für **Teilpopulation A**

Eine bibliografische Suche nach Publikationen zu Studien wurde am 10.01.2020 über Ovid in den Datenbanken MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed

Citations and Daily and Versions(R), EMBASE CLASSIC + EMBASE sowie in der Cochrane Datenbank CCTR durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend den aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt sechs Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. Letztlich wurden über die bibliografische Literaturrecherche drei relevante Volltextpublikationen und zwei Registereinträge für **Teilpopulation A** identifiziert; diese Publikationen und Registereinträge sind der RCT RELAY (Publikationen [52-54], Registereinträge [55, 56]) zuzuordnen.

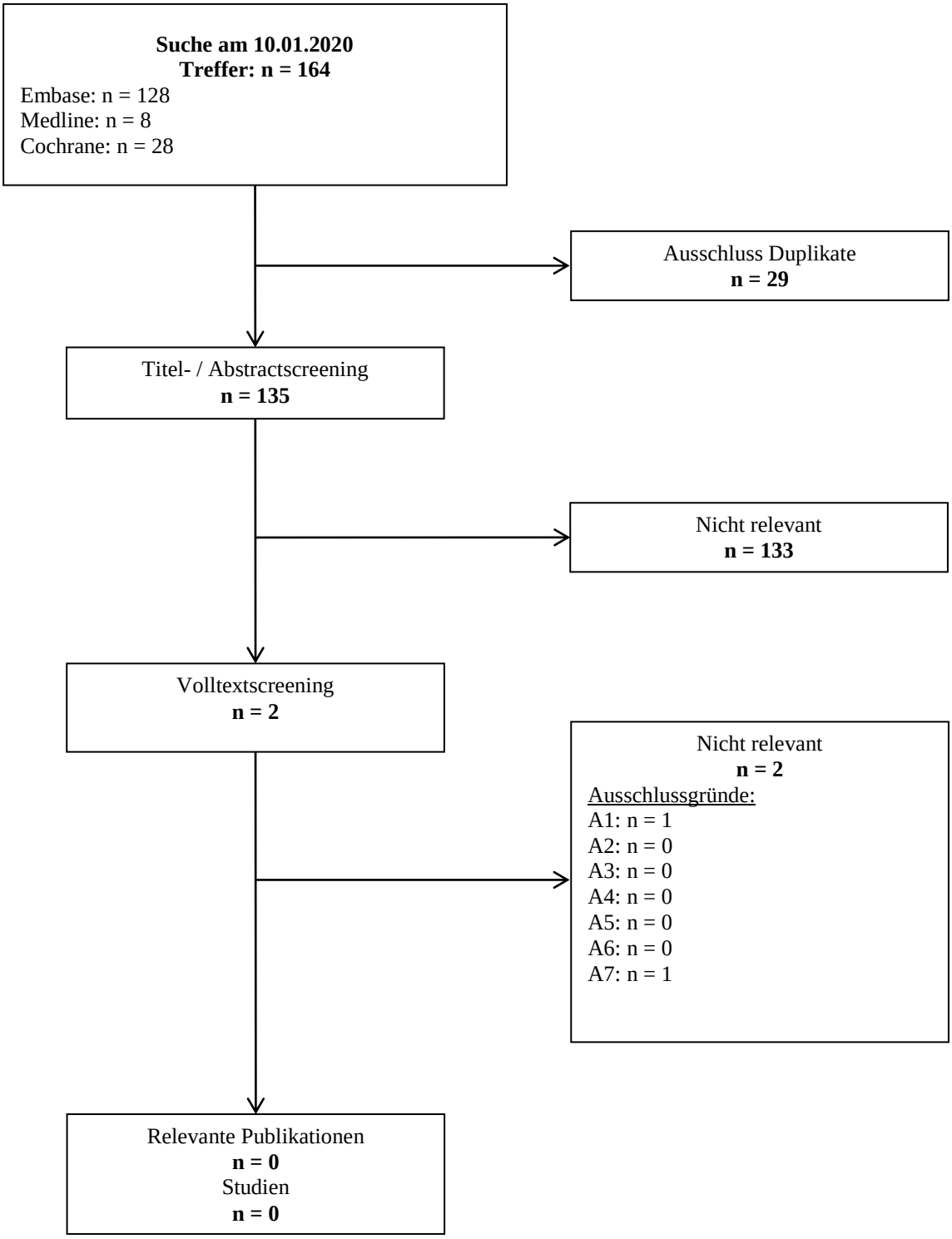


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für **Teilpopulation B**

Eine bibliografische Suche nach Publikationen zu Studien wurde am 10.01.2020 über Ovid in den Datenbanken MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed

Citations and Daily and Versions(R), EMBASE CLASSIC + EMBASE sowie in der Cochrane Datenbank CCTR durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend den aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt zwei Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. Letztlich wurden über die bibliografische Literaturrecherche keine relevante Volltextpublikation oder Registereintrag für **Teilpopulation B** identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
RELAY; NCT02411448 EudraCT; 2014-004824-22	ClinicalTrials.gov [55] ICTRP [57-59] EU-CTR [56] PharmNet.Bund [60]	ja	ja [52-54]	laufend
Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in Studienregistern (Tabelle 4-8) wurde am 19.12.2019 für alle Register durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebo-kontrolliert						
RELAY	ja	ja	nein	ja [30]	ja [55-59]	ja [52-54]
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						

Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse

In der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche für die Teilpopulation A (Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R, die eine Erstlinien-Therapie erhalten) wurde eine RCT (Studie RELAY) identifiziert, die sich für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT Erlotinib eignet. Diese Studie wird in den folgenden Abschnitten zu den Ergebnissen aus RCT und zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens für Teilpopulation A herangezogen.

Für Teilpopulation B (Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R, die eine Erstlinien-Therapie erhalten) wurde keine geeignete Studie identifiziert, in der das zu bewertende Arzneimittel untersucht wird. Es besteht daher auch nicht die Möglichkeit einer Durchführung eines indirekten Vergleichs. Für Teilpopulation B kann somit keine Darstellung der Ergebnisse aus RCT oder eine Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgen.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RELAY	Teil A: Phase 1b, einarmig Teil B: RCT Phase 3, doppelt verblindet, parallel Teil C: Offen, einarmig, explorativ, zwei-periodisch	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, deren Tumoren eine Deletion in Exon 19 oder eine Substitution (L858R) in Exon 21 des Gens für den EGFR aufweisen.	Teil A (Phase 1b): Ramucirumab + Erlotinib (n=12) Teil B (Phase 3): Ramucirumab + Erlotinib (n=224) Placebo + Erlotinib (n=225) Teil C: Periode 1: Ramucirumab + Gefitinib Periode 2: Ramucirumab + Osimertinib	Teil A (Phase 1b) und Teil B (Phase 3): Die Patienten wurden behandelt, bis ein radiografischer oder symptomatischer Progress auftrat, inakzeptable Toxizität die Beendigung der Behandlung erforderte, Widerruf der Einwilligung zur weiteren Studienteilnahme erfolgte oder ein anderes Kriterium für einen Studienabbruch auftrat; das Kurzzeit-Follow-up betrug 30 Tage; anschließend Langzeit-Follow-up	Teil A (Phase 1b): Japan, Spanien Teil B (Phase 3): Ostasien (Südkorea, Hongkong, Japan, Taiwan), Rest (Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Rumänien, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich) Teil C: Japan Laufend, seit 5/2015, wird nach Bewertung der finalen OS-Analyse (voraussichtlich Q2/ 2023) enden	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrate, Krankheitskontroll-rate, Dauer des Ansprechens, patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, LCSS) Explorative Endpunkte: Progressionsfreies Überleben 2, Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen Sicherheit

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl; OS: Gesamtüberleben; PD: Progressive Disease; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ramucirumab + Erlotinib**	**Placebo + Erlotinib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
RELAY	Ramucirumab: 10 mg/kg 60-minütige intravenöse Infusion alle zwei Wochen Erlotinib: 150 mg peroral einmal täglich	Placebo: 10 mg/kg 60-minütige intravenöse Infusion alle zwei Wochen Erlotinib: 150 mg peroral einmal täglich	Behandlung: Die Behandlung erfolgte in 2-wöchigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, fehlender Compliance, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Prüfarztes Nachbeobachtung: 30 Tage Kurzzeit-Follow-up; anschließend Langzeit-Follow-up mit einer bildgebenden Untersuchung des Ansprechens mittels CT bzw. MRT alle 6 Wochen (nach 72 Wochen alle 12 Wochen), sofern dies vom Prüfarzt nicht als unangebracht eingestuft wurde, so lange der Patient am Leben oder die Studie noch nicht beendet war
Abkürzungen: CT: Computertomografie; MRT: Magnetresonanztomografie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Subgruppenmerkmal** Subgruppe	**Ramucirumab + Erlotinib (N = 224)**	**Placebo + Erlotinib (N = 225)**	**Gesamt (N = 449)**
RELAY			
Geschlecht, n (%)			
Männlich	83 (37,1)	83 (36,9)	166 (37,0)
Weiblich	141 (62,9)	142 (63,1)	283 (63,0)
Alter in Jahren			
Median (min-max)	65,0 (27-86)	64,0 (23-89)	65,0 (23-89)
Altersgruppen n (%)			
< 65 Jahre	102 (45,5)	114 (50,7)	216 (48,1)
≥ 65 Jahre	122 (54,5)	111 (49,3)	233 (51,9)
< 70 Jahre	160 (71,4)	166 (73,8)	326 (72,6)
≥ 70 Jahre	64 (28,6)	59 (26,2)	123 (27,4)
< 75 Jahre	195 (87,1)	196 (87,1)	391 (87,1)
≥ 75 Jahre	29 (12,9)	29 (12,9)	58 (12,9)
65 bis < 75 Jahre	93 (41,5)	82 (36,4)	175 (39,0)
75 bis < 85 Jahre	28 (12,5)	28 (12,4)	56 (12,5)

Studie **Subgruppenmerkmal** Subgruppe	**Ramucirumab + Erlotinib (N = 224)**	**Placebo + Erlotinib (N = 225)**	**Gesamt (N = 449)**
≥ 85 Jahre	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)			
Asiatisch	172 (76,8)	174 (77,3)	346 (77,1)
Kaukasisch	52 (23,2)	48 (21,3)	100 (22,3)
Andere	0	2 (0,9)	2 (0,4)
Fehlend	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Ethnie, n (%)			
Hispanisch oder Latino	13 (5,8)	10 (4,4)	23 (5,1)
Nicht Hispanisch oder Latino	150 (67,0)	160 (71,1)	310 (69,0)
Nicht berichtet	61 (27,2)	55 (24,4)	116 (25,8)
Geografische Region, n (%)			
Ost-Asien / Japan	166 (74,1)	170 (75,6)	336 (74,8)
Rest der Welt	58 (25,9)	55 (24,4)	113 (25,2)
Raucherverhalten, n (%)			
Raucher	64 (28,6)	73 (32,4)	137 (30,5)
Nie-Raucher	134 (59,8)	139 (61,8)	273 (60,8)
Unbekannt	26 (11,6)	13 (5,8)	39 (8,7)
ECOG-PS bei Baseline, n (%)			
0	116 (51,8)	119 (52,9)	235 (52,3)
1	108 (48,2)	106 (47,1)	214 (47,7)
Krankheitsstadium bei Diagnose, n (%)			
Metastasierte Erkrankung	195 (87,1)	189 (84,0)	384 (85,5)
Anderes Krankheitsstadium	29 (12,9)	36 (16,0)	65 (14,5)
Pathologische Diagnose bei Studieneinschluss, n (%)			
Adenokarzinom der Lunge	215 (96,0)	218 (96,9)	433 (96,4)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	9 (4,0)	7 (3,1)	16 (3,6)
Messbare Erkrankung	223 (99,6)	225 (100,0)	448 (99,8)
Primärtumor vorhanden	205 (91,5)	205 (91,1)	410 (91,3)
EGFR-Mutationstyp, n (%)			
Deletion in Exon 19	123 (54,9)	120 (53,3)	243 (54,1)
Exon 21 L858R	99 (44,2)	105 (46,7)	204 (45,4)
Andere	1 (0,4)	0	1 (0,2)

Studie **Subgruppenmerkmal** Subgruppe	**Ramucirumab + Erlotinib** **(N = 224)**	**Placebo + Erlotinib** **(N = 225)**	**Gesamt** **(N = 449)**
Fehlend	1 (0,4)	0	1 (0,2)
EGFR-Testmethode, n (%)			
therascreen® und cobas®	96 (42,9)	101 (44,9)	197 (43,9)
Andere (PCR- und sequenzbasierte Verfahren)	127 (56,7)	124 (55,1)	251 (55,9)
Fehlend	1 (0,4)	0	1 (0,2)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der RCT RELAY handelt es sich um eine dreiteilige Studie:

Teil A: Einarmiger, nicht verblindeter Studienteil (Phase 1b) zur Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit der gewählten Dosis der Kombinationstherapie (Ramucirumab + Erlotinib).

Teil B: Multizentrischer, internationaler, randomisierter (1:1), doppelt verblindeter, Placebo-kontrollierter Studienteil der Phase 3 im Parallelgruppen-Design, in dem die Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Placebo + Erlotinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen (N = 449), untersucht wurde.

Teil C: Einarmiger, nicht verblindeter Studienteil mit zwei Perioden in Ost-Asien / Japan. In diesem Studienteil wird in Periode 1 die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Ramucirumab + Gefitinib untersucht. In Periode 2 wird die Kombinationstherapie Ramucirumab + Osimertinib bei Patienten mit T790M-positivem metastasiertem NSCLC untersucht, deren Erkrankung unter der Kombinationstherapie in Periode 1 fortgeschritten ist.

Die Teile A und C sind einarmig, d. h. nicht kontrolliert und deshalb nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung, deren Gegenstand die Bewertung von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Placebo + Erlotinib ist. Sie werden daher nicht weiter beschrieben. Im Folgenden wird, wenn von der Studie RELAY gesprochen wird, immer nur auf den Teil B der Studie Bezug genommen.

Der primäre Endpunkt der Studie RELAY war progressionsfreies Überleben. Sekundäre Endpunkte beinhalteten Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens und die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und LCSS. Außerdem wurden das Sicherheitsprofil sowie die Pharmakokinetik und Immunogenität von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib untersucht.

Gemäß Studienprotokoll erhielten die Patienten täglich Erlotinib 150 mg oral und 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht Ramucirumab bzw. Placebo in zweiwöchigen Zyklen intravenös über etwa 60 Minuten. Es bestand die Möglichkeit, nur eine Therapiekomponente wegen inakzeptabler Toxizität abzubrechen und die jeweils andere als Monotherapie im Rahmen der Studie fortzuführen. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, fehlender Compliance, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder der Entscheidung des Prüfarztes, die Behandlung abzubrechen. Es folgte eine 30-tägige Nachbeobachtung im Rahmen der Analysen zur Verträglichkeit und eine Langzeitbeobachtung bis zum Ende der Studie (nach Bewertung der finalen Analyse zum Gesamtüberleben; voraussichtlich Quartal 2/2023) bzw. bis zum Tod des Patienten. Die Studie liefert direkt vergleichende Evidenz zu Erlotinib, einer vom G-BA festgelegten ZVT, für Teilpopulation A [61].

Studienpopulationen

In die Studie RELAY wurden ausschließlich nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC eingeschlossen, deren Tumor eine Deletion in Exon 19 oder eine Substitution (L858R) in Exon 21 des Gens für den EGFR aufwiesen. In den Ramucirumab + Erlotinib-Arm wurden 224 Patienten und in den Kontrollarm (Placebo + Erlotinib) 225 Patienten randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (männlich oder weiblich), Region (Ost-Asien gegenüber Rest der Welt) EGFR-Mutationstyp (Deletion in Exon 19 oder Substitution [L858R] in Exon 21) und EGFR-Testmethode (therascreen® bzw. cobas® oder ein anderes PCR- und sequenzbasiertes Verfahren). In beiden Studienarmen waren ca. 63% Frauen eingeschlossen, das mediane Alter der Patienten im Ramucirumab + Erlotinib-Arm betrug 65 Jahre, im Kontrollarm 64 Jahre. Auch in den Altersgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre war die Patientenverteilung vergleichbar. Im Ramucirumab + Erlotinib-Arm waren 45,5% der Patienten jünger als 65 Jahre, im Kontrollarm gehörten dieser Altersgruppe 50,7% der Patienten an. 65 Jahre oder älter waren dementsprechend 54,5% der Patienten im Ramucirumab + Erlotinib-Arm und 49,3% im Placebo + Erlotinib-Arm. Es waren knapp über 60% der eingeschlossenen Patienten in beiden Studienarmen Nie-Raucher und etwa 30% Raucher. Gut drei Viertel der Patienten sind asiatischer Ethnie, etwa ein Viertel kaukasisch. NSCLC mit EGFR-Mutationen tritt bei asiatischen Patienten sowie Nie-Rauchern und Frauen weitaus häufiger auf [62, 63], dies spiegelt sich auch in der Studienpopulation der Studie RELAY wider.

Etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten im jeweiligen Studienarm hatte zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 oder 1. Fast alle Patienten (96,4%) in beiden Studienarmen hatten ein Adenokarzinom der Lunge, und alle außer einem Patienten hatten eine messbare Erkrankung. Bei Diagnosestellung lag zudem bei ca. neun von zehn Patienten

(85,5%) eine metastasierte Erkrankung (Stadium IV) vor. Außer bei zwei Patienten lagen aktivierende EGFR-Mutationen (Deletion in Exon 19 und Substitution [L858R] in Exon 21) vor. Bei etwa 40% aller Patienten wurde der EGFR-Mutationsstatus mit etablierten Testmethoden (therascreen® und cobas®) festgestellt. Bei den restlichen Patienten wurde der EGFR-Mutationsstatus mit einer anderen Testmethode basierend auf PCR und sequenzbasierten Verfahren bestimmt.

Analysepopulationen

ITT-Population: Alle Patienten, die während Teil B zur Studienmedikation (Verumarm oder Kontrollarm) randomisiert wurden.

Safety-Population: Alle randomisierten Patienten von Teil B, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten wurden derjenigen Behandlung zugeordnet, die sie in Zyklus 1 erhalten haben.

Datenschnitte

- Datenschnitt 23.01.2019: Die geplante Anzahl von 270 Ereignissen (Krankheitsprogression oder Tod) wurde überschritten, woraufhin protokollgemäß alle patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet wurden. Alle Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich auf diese konfirmatorische Auswertung.

- Datenschnitt 25.09.2019: Im Zuge der Tag 90-Fragen forderte die EMA den Sponsor Eli Lilly and Company (Lilly) auf, (a) aktualisierte Daten für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 und (b) einen Plan der finalen Analyse des Gesamtüberlebens vorzulegen [64]. Die Anfrage bezog sich demnach explizit auf die alleinige Auswertung des Endpunkts progressionsfreies Überleben 2, während zu Gesamtüberleben lediglich eine Einschätzung über den weiteren Verlauf gegeben, jedoch keine statistische Auswertung des Endpunkts vorgelegt werden sollte. Zur Teilfrage (a) wurde das progressionsfreie Überleben explorativ auf Basis der aktuellen Daten anhand Kaplan-Meier-Methode analysiert. Zur Teilfrage (b) berichtete Lilly der Behörde die Anzahl der Todesfälle, so dass der Zeitpunkt der gemäß Studienprotokoll festgelegten Anzahl an Todesfällen für die finale Analyse genauer eingeschätzt werden konnte. Das Gesamtüberleben wurde dabei weder anhand Kaplan-Meier-Methode noch wurde die Verteilung der Todesfälle auf die Studienarme analysiert, um die Verblindung und somit die konfirmatorische Auswertung des Gesamtüberlebens – zum Zeitpunkt des Eintretens nach 300 Todesfällen – nicht zu gefährden. Analysen zu weitere Endpunkten wurden seitens der Behörde nicht angefragt und auch nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die allgemeine Population der Patienten mit NSCLC in Deutschland unterscheidet sich von der Zielpopulation der Kombinationstherapie Ramucirumab + Erlotinib, die Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Erstlinien-Therapie umfasst. Insbesondere das Lungenkarzinom ist ein gutes Beispiel für die Diversifizierung der

Behandlung anhand von Biomarkern und der dadurch möglichen individualisierten Behandlung. Eine Betrachtung aller Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland greift somit zu kurz und ist nicht zielführend, um die Merkmale der Zielpopulation in Deutschland zu beschreiben. Im Folgenden wird nun die Übertragbarkeit der Studie auf die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet beschrieben.

In Deutschland weisen ca. 4,9 – 10,3% der Patienten eine aktivierende EGFR-Mutation auf [65-67]. Das mediane Erkrankungsalter von Patienten mit NSCLC mit aktivierender EGFR-Mutation (69 Jahre) unterscheidet sich nicht vom medianen Alter aller NSCLC-Patienten (Männer: 70 Jahre; Frauen: 69 Jahre) und entspricht in etwa dem medianen Alter der Studienpopulation (65 Jahre in beiden Behandlungsarmen) [49, 66]. Bei Patienten mit den Ausprägungen weiblich, asiatische Ethnie sowie Nie-Raucher treten EGFR-Mutationen jeweils häufiger auf, dies wird auch durch die Studienpopulation abgebildet und entspricht, mit Ausnahme der ethnischen Zugehörigkeit, auch den Patienten in der Zielpopulation in Deutschland [66, 67]. EGFR-Mutationen treten bei Adenokarzinomen der Lunge häufiger auf als bei anderen Histologien, dies entspricht ebenfalls der eingeschlossenen Studienpopulation (96% Adenokarzinom der Lunge), zudem scheint es keinen Unterschied im Hinblick auf das Stadium der Erkrankung bei Diagnose zwischen Patienten mit einer EGFR-Mutation und Patienten ohne EGFR-Mutationen zu geben (jeweils überwiegend Stadium III / IV) [68, 69]. Wie in der Studienpopulation stellen eine Deletion in Exon 19 bzw. die Substitution (L858R) in Exon 21 die häufigsten EGFR-Mutationen bei NSCLC-Patienten in Deutschland [67].

Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung von demografischen Merkmalen und Krankheitsmerkmalen der Studienpopulation mit denjenigen der Zielpopulation in Deutschland ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der RCT RELAY auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Die beobachteten Effekte sind auch in der klinischen Routineversorgung in vergleichbarer Größenordnung zu erwarten. Es wurden keine signifikanten Effektmodifikationen aufgrund der geografischen Region bzw. der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Effekte sind demnach unabhängig von diesen Merkmalen und somit uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

Dieser Einschätzung folgte der G-BA auch im Verfahren zu Osimertinib in der Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR (Vorgangsnummer 2018-07-15-D-369), in dem die Studie des pharmazeutischen Unternehmers mit einem vergleichbar hohen Anteil asiatischer Patienten uneingeschränkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde [70].

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RELAY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie RELAY besteht aus einer Phase 1b (Teil A) sowie aus einer randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Phase 3 (Teil B). Die Randomisierungssequenz für Teil B wurde computergestützt erzeugt. Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte mit Hilfe eines IWRS. Folglich wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt, und die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach EGFR-Mutationstyp (Deletion in Exon 19 vs. Substitution [L858R] in Exon 21), Geschlecht (männlich vs. weiblich), geografische Region (Ostasien vs. andere Länder) und EGFR-Testmethode (therascreen® und cobas® vs. andere PCR- und sequenzbasierte Verfahren).

Zwischen den Ausprägungen der Stratifizierungsfaktoren nach IWRS (Tabelle 4-14) und eCRF (Tabelle 4-12) zeigten sich nur geringfügige Unterschiede, die keine maßgeblichen Auswirkungen auf die Studienergebnisse hatten. 4 Patienten hatten unterschiedliche Ausprägungen zum EGFR-Mutationstyp. Davon hatten zwei Patienten fehlende Angaben per eCRF, die per IWRS mit einer Deletion in Exon 19 bzw. Substitution (L858R) in Exon 21 klassifiziert wurden. Ein Patient wurde per eCRF mit einer Deletion in Exon 19, jedoch per IWRS mit einer Substitution (L858R) in Exon 21 klassifiziert, und ein Patient wurde per eCRF mit einer Substitution (L858R) in Exon 21, jedoch per IWRS mit einer Deletion in Exon 19 klassifiziert. 16 Patienten hatten unterschiedliche Ausprägungen zum Merkmal EGFR-Testmethode. Für die Bildung der Stratifizierungsklassen wurden die mittels IWRS erhobenen Ausprägungen der Stratifizierungsfaktoren herangezogen.

Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und / oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer von Teil B verblindet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie RELAY als niedrig bewertet.

Tabelle 4-14: Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung per IWRS

Studie **Stratifizierungsfaktor** **Ausprägung**	**Ramucirumab + Erlotinib** **(N = 224)**	**Placebo + Erlotinib** **(N = 225)**
RELAY		
Geschlecht, n (%)		
Männlich	83 (37,1)	83 (36,9)
Weiblich	141 (62,9)	142 (63,1)
Geografische Region, n (%)		
Ost-Asien / Japan	166 (74,1)	170 (75,6)
Rest der Welt	58 (25,9)	55 (24,4)
EGFR-Mutationstyp, n (%)		
Deletion in Exon 19	123 (54,9)	121 (53,8)
Exon 21 L858R	101 (45,1)	104 (46,2)
EGFR-Testmethode, n (%)		
therascreen® und cobas®	93 (41,5)	96 (42,7)
Andere (PCR- und sequenzbasierte Verfahren)	131 (58,5)	129 (57,3)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; IWRS: Interactive Web Response System; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PCR: Polymerase-Kettenreaktion

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**[a]	**Morbidität**[b]	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**Sicherheit**[c]
RELAY	ja	ja	nein	ja

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Fragebogens der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ZNS: Zentrales Nervensystem

Studie	Mortalität[a]	Morbidität[b]	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Sicherheit[c]
a: Gesamtüberleben b: Progressionsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben 2, Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod, Symptomatik (erhoben als Zeit bis zur Verschlechterung des LCSS [Summenscore, ASBI, Items des LCSS]), Gesundheitszustand (erhoben als Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS), Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen c: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur

Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
RELAY	Das Gesamtüberleben wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben. Statistisches Modell: Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, betrachtet. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben oder der Nachbeobachtung verloren gegangen (Lost To Follow-Up) war, wurde die Überlebenszeit zum spätesten Kontakt mit dem Patienten zensiert. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, geografische Region, EGFR-Testmethode) verwendet. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer: Daten bezüglich des Überlebensstatus und nachfolgender Antikrebs-Therapien des Patienten werden im Follow-up (nach Behandlungsende) in regulären Zeitintervallen, d. h. alle 3 Monate (±14 Tage) bis Studienende oder Tod (je nachdem, welches Ereignis früher eintrat) gesammelt. Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.
Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RELAY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der RCT RELAY auf Studienebene wird als „niedrig“ eingeschätzt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die hier dargestellte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben bezieht sich auf den Datenschnitt der finalen Analyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (23.01.2019, siehe folgender Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1). Die Daten sind zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht reif für eine aussagekräftige Interpretation. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben soll gemäß Studienprotokoll bei ca. 300 Todesfällen und 35% Zensierungen durchgeführt werden.

Im Zuge der Tag 90-Fragen forderte die EMA den Sponsor Eli Lilly and Company (Lilly) auf, (a) aktualisierte Daten für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 und (b) einen Plan der finalen Analyse des Gesamtüberlebens vorzulegen [64].

Die Rückmeldung zur Teilfrage (a) wird im Kapitel zum progressionsfreien Überleben 2 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2) dargestellt. Zur Teilfrage (b) berichtete Lilly der Behörde die Anzahl der Todesfälle, so dass der Zeitpunkt der gemäß Studienprotokoll festgelegten Anzahl an Todesfällen für die finale Analyse genauer eingeschätzt werden konnte. Zum Datum 25.09.2019 waren 113 Patienten verstorben, und der Zeitpunkt der finalen Analyse zum Gesamtüberleben wurde auf Ende Q2/2023 antizipiert. Im Vergleich zum Datenschnitt am 23.01.2019, an dem die finale Analyse auf Februar 2024 terminiert wurde, sind dies 34 zusätzliche Todesfälle. Es wird darauf hingewiesen, dass eine Interimsanalyse der Daten im Sinne einer statistischen Analyse mittels Kaplan-Meier-Methode für den aktuelleren Zeitpunkt (25.09.2019) zum einen protokollgemäß nicht erlaubt war und zum anderen auch nicht von der Behörde angefragt wurde. Sobald die Daten reif sind, erfolgt die finale statistische Analyse und wird in einem Addendum zum Studienbericht der EMA übermittelt.

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen

und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [30, 53].

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI]** **p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Morbidität					
Gesamtüberleben					
Sekundäre Analyse (interim)	37/224 (16,52)	NE [NE; NE]	42/225 (18,67)	NE [NE; NE]	0,83 [0,53; 1,30] 0,4209

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf stratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung: EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, Region, EGFR-Testmethode
c: Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

Bis zum Datenschnitt vom 23.01.2019 waren 37 (16,5%) Patienten im Ramucirumab + Erlotinib-Arm und 42 (18,7%) Patienten im Placebo + Erlotinib-Arm verstorben. Der Median im Gesamtüberleben wurde in beiden Armen noch nicht erreicht. Es zeigen sich numerische Vorteile von Ramucirumab + Erlotinib, aber der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist zum Zeitpunkt der Auswertung nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,83 [0,53; 1,30]; p = 0,4209).

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-3 dargestellt.

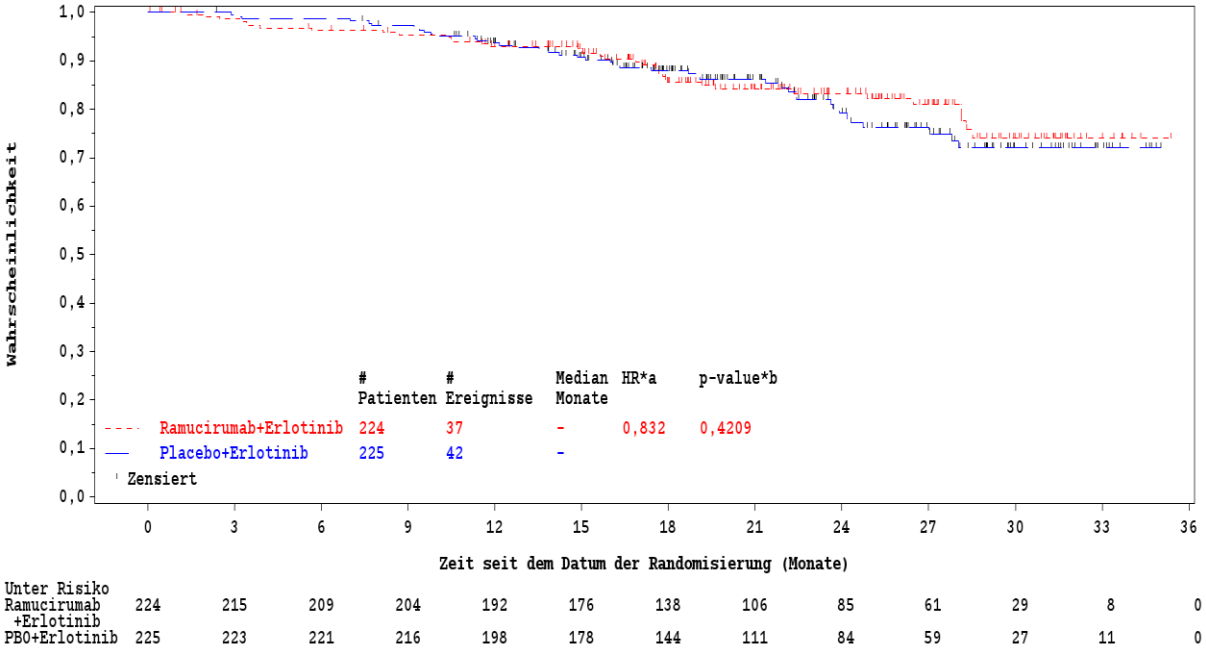


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
RELAY	Das durch den Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie. Die Progression wurde nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt. Unterstützend zum progressionsfreien Überleben wurde das Tumoransprechen über die sekundären Endpunkte objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens erhoben. Diese Endpunkte basieren auf dem besten Gesamtansprechen, das die vier hierarchischen Kategorien komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, stabiler Krankheitsstatus und Fortschreiten der Erkrankung umfasst. Die in der Studie verwendete Definition der Responsekriterien entsprach derjenigen in Eisenhauer et al. [7], wobei der Patient zur höchsten Kategorie, die er während der Beobachtungszeit erreichte, gewertet wird. Statistische Modelle: *Progressionsfreies Überleben* Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur objektiv radiologisch festgestellten oder symptomatischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, betrachtet, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Falls der Patient zu Baseline keine Tumorbewertung hatte, wurde die Beobachtungszeit zum Datum der Randomisierung zensiert, unabhängig davon, ob für den Patienten danach eine Evaluation zu Krankheitsprogress oder Tod vorgenommen wurde. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war und keine Krankheitsprogression hatte, wurde die Beobachtungszeit zum Datum der zuletzt durchgeführten radiologischen Tumorbewertung nach Baseline bzw. zum Datum der Randomisierung (falls der Patient keine radiologische Tumorbewertung nach Baseline hatte) zensiert. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, geografische Region, EGFR-Testmethode) verwendet. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. *Objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate* Die objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen. Die Krankheitskontrollrate ist definiert als der Anteil an Patienten mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabilem Krankheitsstatus als bestes Gesamtansprechen. Patienten ohne Tumorbewertung nach Baseline werden als Nonresponder gewertet (und im Nenner der Responderrate berücksichtigt). Tumorbewertungen, die nach Initiierung einer neuen Antikrebs-Therapie erfolgten, wurden nicht in die Bewertung des besten Gesamtansprechens einbezogen. Da es sich bei beiden Maßen um binäre Daten handelt, wurden das RR, das OR sowie die RD als Effektmaße berechnet. Für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. *Dauer des Ansprechens* Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, in der Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen einbezogen wurden. Dabei wurde die Zeit vom Datum des ersten kompletten oder partiellen Ansprechens bis zur objektiv

Studie	Operationalisierung
	festgestellten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, betrachtet, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Falls für den Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung nicht bekannt war, ob er Krankheitsprogression hatte oder noch am Leben war, wurde die Beobachtungszeit zum Datum der zuletzt durchgeführten radiologischen Tumorbewertung (nach Baseline) zensiert. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer: Tumorbewertungen wurden alle 6 Wochen (±7 Tage), beginnend nach Verabreichung der ersten Studienmedikation, und nach 72 Wochen alle 12 Wochen (±7 Tage) durchgeführt. Bezüglich der Erhebung des Überlebensstatus, der auch Teil dieses Endpunkts ist, siehe Operationalisierung Gesamtüberleben (Tabelle 4-16). Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Sensitivitätsanalysen: Gemäß Studienprotokoll wurden zum progressionsfreien Überleben diverse Sensitivitätsanalysen hinsichtlich Endpunkterheber, Responsekriterium, Stratifizierung, Zensierung, Modellierung und Population bzw. eine Kombination dieser Faktoren durchgeführt (siehe 4.2.5.4)
Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RELAY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der RCT RELAY auf Studienebene wird als „niedrig“ eingeschätzt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Das durch den Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie RELAY. Die hier ergänzend dargestellten Endpunkte objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens wurden in der Studie als sekundäre Endpunkte erhoben. Sämtliche CT und MRT zur Tumorbewertung wurden zusätzlich durch ein unabhängiges Komitee von Radiologen im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (BICR) anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST Version 1.1) überprüft. Im Placebo + Erlotinib-Arm wurde dabei von den Prüfärzten häufiger eine progressive Erkrankung festgestellt als vom BICR (16,1% vs. 7,2%), während im Ramucirumab + Erlotinib-Arm die Bewertung von Prüfärzten und BICR annähernd gleich war (jeweils 7,2%). Da jedoch alle vordefinierten Sensitivitätsanalysen zum progressionsfreien Überleben, einschließlich der BICR-Analyse, im Einklang mit der primären Analyse zum progressionsfreien Überleben stehen, sind die Unterschiede zwischen Prüfarzt- und BICR-Bewertung eher als zufälliges Ergebnis einzuordnen und deuten nicht auf eine Verzerrung durch den Endpunkterheber hin. Auch die konservativste (worst-case) Sensitivitätsanalyse (siehe Tabelle 4-24) zeigt ein vergleichbares Ergebnis für den Endpunkt progressionsfreies Überleben [71]. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [30, 53].

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI]** **p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
Primäre Analyse (final)	122/224 (54,46)	19,35 [15,38; 21,55]	158/225 (70,22)	12,39 [10,97; 13,50]	0,59 [0,46; 0,76] < 0,0001

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf stratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung: EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, Region, EGFR-Testmethode
c: Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Tumoransprechen (objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**	**Placebo + Erlotinib**	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**RR[a] [95%-KI]** **p-Wert[b]**	**OR[a] [95%-KI]** **p-Wert[b]**	**RD[a] [95%-KI][c]** **p-Wert[b]**
RCT RELAY					
Morbidität					
Objektive Ansprechrate	171/224 (76,3)	168/225 (74,4)	1,02 [0,92; 1,14] 0,6636	1,09 [0,71; 1,68] 0,7413	1,76 [-6,12; 9,65] 0,6636
Krankheitskontrollrate	213/224 (95,1)	215/225 (95,6)	1,00 [0,96; 1,04] 0,8553	0,90 [0,37; 2,17] 1,0000	-0,36 [-4,30; 3,57] 0,8553

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **RR[a] [95%-KI] p-Wert[b]**	**OR[a] [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD[a] [95%-KI][c] p-Wert[b]**
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test b: Basierend auf einem exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung: EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, Region, EGFR-Testmethode. c: Angabe in %					

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tumoransprecher der ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Morbidität					
Dauer des Ansprechens	101/171 (59,06)	17,97 [13,86; 19,78]	128/168 (76,19)	11,07 [9,69; 12,29]	0,62 [0,48; 0,81] 0,0003
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung c: Zweiseitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					

Zum Datenschnitt 23.01.2019 wurde die geplante Anzahl von 270 Ereignissen (Krankheitsprogression oder Tod) überschritten. Somit entsprechen die hier dargestellten Ergebnisse für progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen den finalen Analysen dieser Endpunkte.

171 (76,3%) Ramucirumab + Erlotinib-Patienten und 168 (74,4%) Placebo + Erlotinib-Patienten wiesen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein objektives Ansprechen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,02 [0,92; 1,14]; p = 0,6804). Auch hinsichtlich der Krankheitskontrollrate zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 1,00 [0,96; 1,04]; p = 0,8150). Es zeigte sich hinsichtlich der Dauer des Ansprechens ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten

von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,81]; p = 0,0003). Von den Patienten mit objektivem Ansprechen entwickelten unter Ramucirumab + Erlotinib weniger Patienten (101 [59,1%]) einen Krankheitsprogress (oder verstarben) als unter Placebo + Erlotinib (128 [76,2%]). Die mediane Zeit bis zum Verlust des Ansprechens liegt im Ramucirumab + Erlotinib-Arm mit 17,97 Monaten knapp 7 Monate über der im Placebo + Erlotinib-Arm (11,07 Monate).

Die verlängerte Dauer des Ansprechens unter Ramucirumab + Erlotinib trägt auch zu einer verlängerten Zeit des progressionsfreien Überlebens bei. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist für das progressionsfreie Überleben statistisch signifikant zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 0,59 [0,46; 0,76]; p < 0,0001). Das HR von 0,59 entspricht dabei einer Verringerung des Risikos eines Krankheitsprogresses (oder Tod) für die Ramucirumab + Erlotinib-Patienten im Vergleich zu den Placebo + Erlotinib-Patienten um 41%. 122 (54,5%) Ramucirumab + Erlotinib-Patienten und 158 (70,2%) Placebo + Erlotinib-Patienten wiesen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts einen Krankheitsprogress auf (oder verstarben). Das mediane progressionsfreie Überleben liegt im Ramucirumab + Erlotinib-Arm mit 19,35 Monaten 7 Monate über dem im Placebo + Erlotinib-Arm (12,39 Monate).

Der deutliche Wirksamkeitsvorteil von Ramucirumab + Erlotinib gegenüber Placebo + Erlotinib hinsichtlich progressionsfreies Überleben und Dauer des Ansprechens zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven. Die Trennung der Kurven findet früh statt und bleibt über den Betrachtungszeitraum erhalten (siehe Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5).

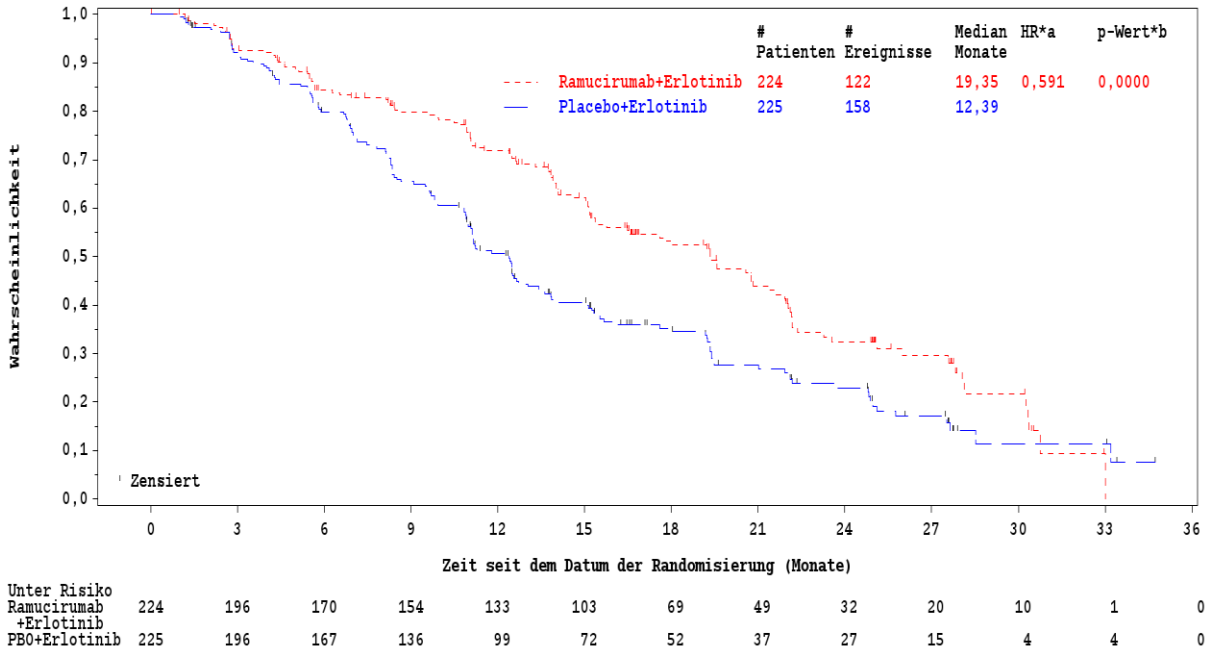


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

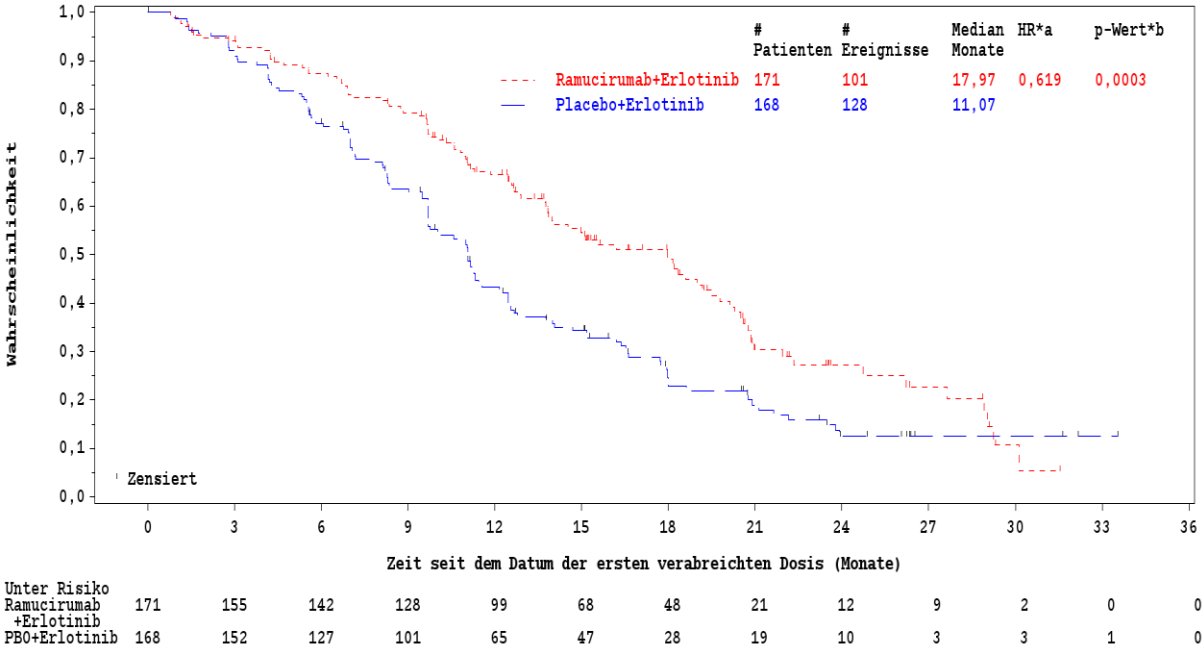


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, Tumoransprecher der ITT-Population)

Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung hatten 27,3% der Responder im Ramucirumab + Erlotinib-Arm und 12,6% im Placebo + Erlotinib-Arm das Ansprechen nach zwei Jahren aufrechterhalten.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalysen für progressionsfreies Überleben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Analyse	**HR [95%-KI]**
Primäre Analyse	
Final nach 280 Ereignissen, Verwendung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung aus IWRS	0,59 [0,46; 0,76]
Sensitivitätsanalyse	
Wertung der Progression basierend auf der Tumorbewertung eines BICR	0,67 [0,52; 0,87]
Basierend auf der Per-Protokoll-Population	0,58 [0,45; 0,75]
Verwendung der Ausprägungen der Stratifizierungsvariablen nach eCRF anstelle der Werte nach IWRS	0,61 [0,47; 0,78]
Verwendung eines unstratifizierten Log-Rank-Tests und eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells	0,64 [0,51; 0,81]
Wertung von Lost To Follow-up als Progression	0,59 [0,46; 0,76]
Wertung von klinischer Progression und radiografischer Krankheitsprogression als Ereignis	0,59 [0,46; 0,76]
Keine Zensierung im Falle von ≥ 2 fehlenden Tumorbewertungen vor Krankheitsprogression bzw. Tod	0,60 [0,47; 0,77]
Keine Zensierung bei Beginn neuer Antikrebs-Therapien	0,61 [0,48; 0,78]
Keine Zensierung im Falle von ≥ 2 fehlenden Tumorbewertungen vor Krankheitsprogression bzw. Tod sowie bei Beginn neuer Antikrebs-Therapien	0,62 [0,48; 0,78]
Verwendung eines multivariaten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit schrittweiser Variablenselektion	0,63 [0,50; 0,80]
Abkürzungen: BICR: Unabhängiges verblindetes Reviewkommitee; eCRF: Electronic Case Report Form; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Datenschnitt: 23.01.2019	

Gemäß Studienprotokoll wurden diverse Sensitivitätsanalysen hinsichtlich Endpunkterheber, Responsekriterium, Stratifizierung, Zensierung, Modellierung und Population bzw. einer Kombination dieser Faktoren durchgeführt (siehe Sensitivitätsanalysen Tabelle 4-24). Alle Sensitivitätsanalysen sind statistisch signifikant, zeigen vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse und bestätigen damit ihre Robustheit.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.2 Progressionsfreies Überleben 2 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben 2

Studie	Operationalisierung
RELAY	Progressionsfreies Überleben 2 wurde in der Studie als explorativer Endpunkt erhoben. Die Progression wurde durch den Prüfarzt nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt. Statistisches Modell: Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten objektiv radiologisch festgestellten oder symptomatischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache, betrachtet, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Falls der Patient zu Baseline keine Tumorbewertung hatte, wurde die Beobachtungszeit zum Datum der Randomisierung zensiert, unabhängig davon, ob für den Patienten danach eine Evaluation zu Krankheitsprogress oder Tod vorgenommen wurde. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben war und keine zweite Krankheitsprogression hatte, wurde die Beobachtungszeit zum Datum der zuletzt durchgeführten radiologischen Tumorbewertung (nach Baseline) bzw. zum Datum der Randomisierung (falls der Patient keine radiologische Tumorbewertung nach Baseline hatte) zensiert. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, geografische Region, EGFR-Testmethode) verwendet. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer: Tumorbewertungen wurden alle 6 Wochen (±7 Tage), beginnend nach Verabreichung der ersten Studienmedikation, und nach 72 Wochen alle 12 Wochen (±7 Tage) durchgeführt. Bezüglich der Erhebung des Überlebensstatus, der auch Teil dieses Endpunkts ist, siehe Operationalisierung Gesamtüberleben (Tabelle 4-16). Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben 2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RELAY	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der RCT RELAY auf Studienebene wird als „niedrig“ eingeschätzt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Progressionsfreies Überleben 2 wurde in der Studie als explorativer Endpunkt erhoben.

Die EMA forderte im Zuge der Tag 90-Fragen den Sponsor Eli Lilly and Company (Lilly) auf, aktualisierte Daten für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 vorzulegen [64]. Diese aktualisierte Auswertung (25.09.2019) sowie die Interimsanalyse zum Datenschnitt der finalen Analyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (23.01.2019, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1) werden hier berichtet. Die Daten sind zu beiden Zeitpunkten jedoch noch nicht reif für eine aussagekräftige Interpretation.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 gelten die gleichen Kriterien zur Tumorbewertung wie für den Endpunkt progressionsfreies Überleben. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts progressionsfreies Überleben 2 erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [30, 53].

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Ramucirumab + Erlotinib		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI]** **p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben 2					
Explorative Analyse (Datenschnitt 23.01.2019)	61/224 (27,23)	NE [29,60; NE]	79/225 (35,11)	NE [26,28; NE]	0,69 [0,49; 0,97] 0,0325
Aktualisierte Analyse vom 25.09.2019	89/224 (39,7)	35,98 [31,21; NE]	110/225 (48,9)	29,17 [24,77; 37,82]	0,76 [0,57; 1,01] 0,0536

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf stratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung: EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, Region, EGFR-Testmethode
c: Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

Die hier dargestellte Analyse zum Datenschnitt 23.01.2019 für progressionsfreien Überleben 2 stellt eine explorative Analyse dar. Dabei wiesen 61 (27,2%) Ramucirumab + Erlotinib-Patienten und 79 (35,1%) Placebo + Erlotinib-Patienten einen zweiten Krankheitsprogress auf oder waren verstorben. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 0,69 [0,49; 0,97]; p = 0,0325). Das mediane progressionsfreie Überleben 2 wurde in beiden Armen noch nicht erreicht.

Zum 25.09.2019 wurden 199 Ereignisse zum progressionsfreien Überleben 2 beobachtet, 89 (39,7%) Patienten unter Ramucirumab + Erlotinib und 110 (48,9%) Patienten unter Placebo + Erlotinib. Das mediane progressionsfreie Überleben 2 beträgt 35,98 Monate (95%-KI: [31,21; NE]) unter Ramucirumab + Erlotinib und 29,17 Monate (95%-KI: [24,77; 37,82]) unter Placebo + Erlotinib, womit der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von 6,8 Monaten in seiner Größenordnung vergleichbar ist mit dem des progressionsfreien Überlebens (7,0 Monate). Das HR [95%-KI]: 0,76 [0,57; 1,01]; p = 0,0536 dieser ungeplanten ad hoc Anfrage ist leicht höher als im vorherigen Datenschnitt, aber der Unterschied ist weder statistisch noch klinisch aussagekräftig und liegt angesichts der derzeitigen Unreife der Daten innerhalb der erwarteten Variabilität bei frühen Datenschnitten.

Der Effektschätzer ist vom Trend konsistent zum vorherigen Datenschnitt und deutet darauf hin, dass der Behandlungseffekt von Ramucirumab + Erlotinib nach Ende der Behandlungsphase erhalten blieb und dass die Patienten durch eine Verlängerung des Zeitraums bis zur zweiten Progression einen Nutzen aus der Wirkstoffkombination gezogen haben.

Der Wirksamkeitsvorteil von Ramucirumab + Erlotinib gegenüber Placebo + Erlotinib hinsichtlich des Endpunkts progressionsfreies Überleben 2 zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7).

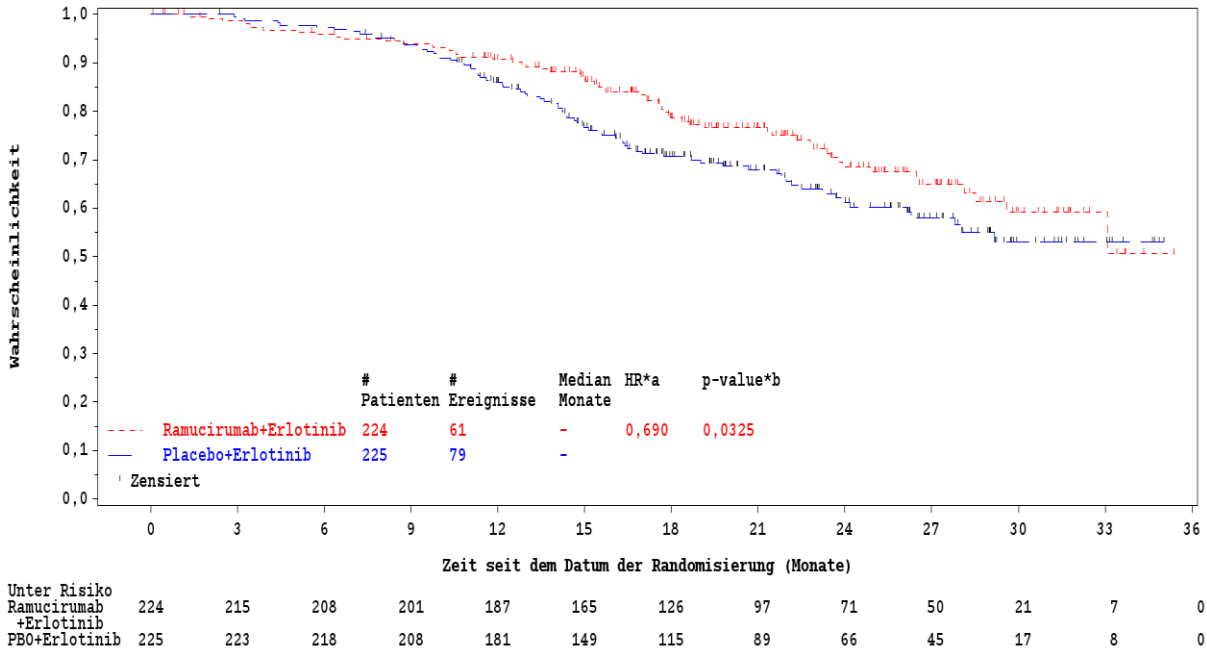


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

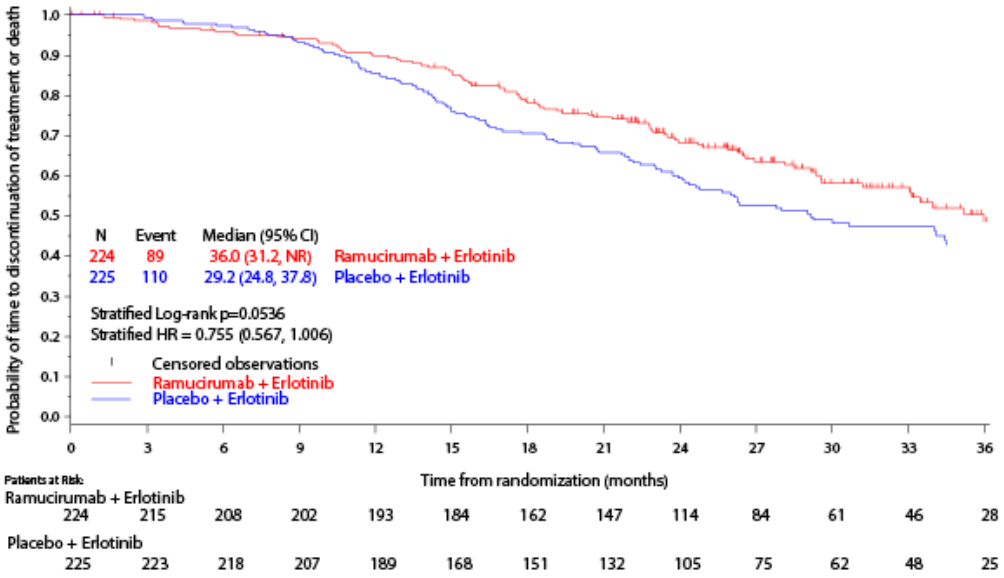


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 aus RCT RELAY (Datenschnitt: 25.09.2019, ITT-Population)
Quelle: [71]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod

Studie	Operationalisierung
RELAY	Die Verlängerung der Behandlungsdauer mit zielgerichteten Wirkstoffen ist ein klinisch sinnvolles Ziel, da Chemotherapien zu einem breiten Spektrum von Toxizitäten führen. Statistisches Modell: Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache (je nachdem, welches Ereignis früher eintrat) betrachtet. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war und keine nachfolgende systemische Therapie erhielt (unabhängig davon, ob er zu diesem Zeitpunkt bereits eine Progression hatte), wurde die Beobachtungszeit zum Datum der letzten Visite bzw. Follow-up-Visite zensiert. Die Beobachtungszeit umfasst somit die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation und die Dauer der Nachbeobachtung. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, geografische Region, EGFR-Testmethode) verwendet. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer: Daten bezüglich des Überlebensstatus und nachfolgender Antikrebs-Therapien des Patienten werden im Follow-up (nach Behandlungsende) in regulären Zeitintervallen, d. h. alle 3 Monate (±14 Tage) bis Studienende oder Tod (je nachdem, welches Ereignis früher eintrat) gesammelt. Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Supportive Analysen: Es wurde zusätzlich eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt, bei der die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten nachfolgenden systemischen Therapie betrachtet wurde. Im Unterschied zur oben genannten Analyse wurden Todesfälle hier zensiert.

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RELAY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der RCT RELAY auf Studienebene wird als „niedrig“ eingeschätzt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod wurde in der Studie als explorativer Endpunkt erhoben. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod erfolgte für die ITT-Population.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Morbidität					
Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod					
Hauptanalyse	134/224 (59,82)	17,64 [15,21; 21,68]	161/225 (71,56)	12,45 [11,30; 14,32]	0,68 [0,54; 0,87] 0,0016
Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie					
Supportive Analyse	120/224 (53,57)	20,47 [15,54; 22,47]	156/225 (69,33)	12,81 [11,33; 14,59]	0,64 [0,50; 0,81] 0,0003

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf stratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung: EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, Region, EGFR-Testmethode
c: Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

Die hier dargestellte Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod stellt eine explorative Analyse zum Datenschnitt am 23.01.2019 dar.

134 (59,8%) Ramucirumab + Erlotinib-Patienten und 161 (71,6%) Placebo + Erlotinib-Patienten erhielten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts eine nachfolgende systemische Therapie (oder verstarben). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 0,68 [0,54; 0,87]; p = 0,0016). Das HR von 0,68 entspricht dabei einer Verringerung des Risikos für den Einsatz einer nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod um 32%. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod liegt im Ramucirumab + Erlotinib-Arm mit 17,64 Monaten ca. 5 Monate über der im Placebo + Erlotinib-Arm (12,45 Monate).

Der Vorteil von Ramucirumab + Erlotinib gegenüber Placebo + Erlotinib hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod zeigt sich auch in den Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 4-8).

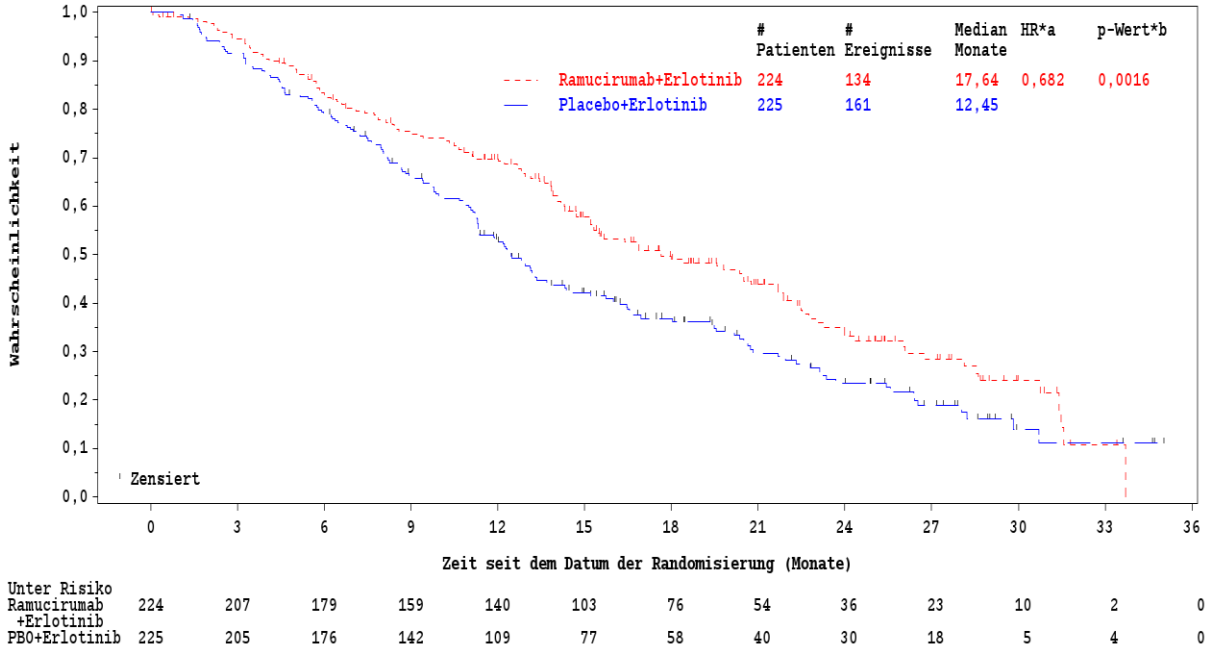


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

Diese Ergebnisse werden in der supportiven Analyse, in der Todesfälle zensiert wurden, bestätigt (HR [95%-KI]: 0,64 [0,50; 0,81]; p = 0,0003). Auch hier liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib vor (Abbildung 4-9).

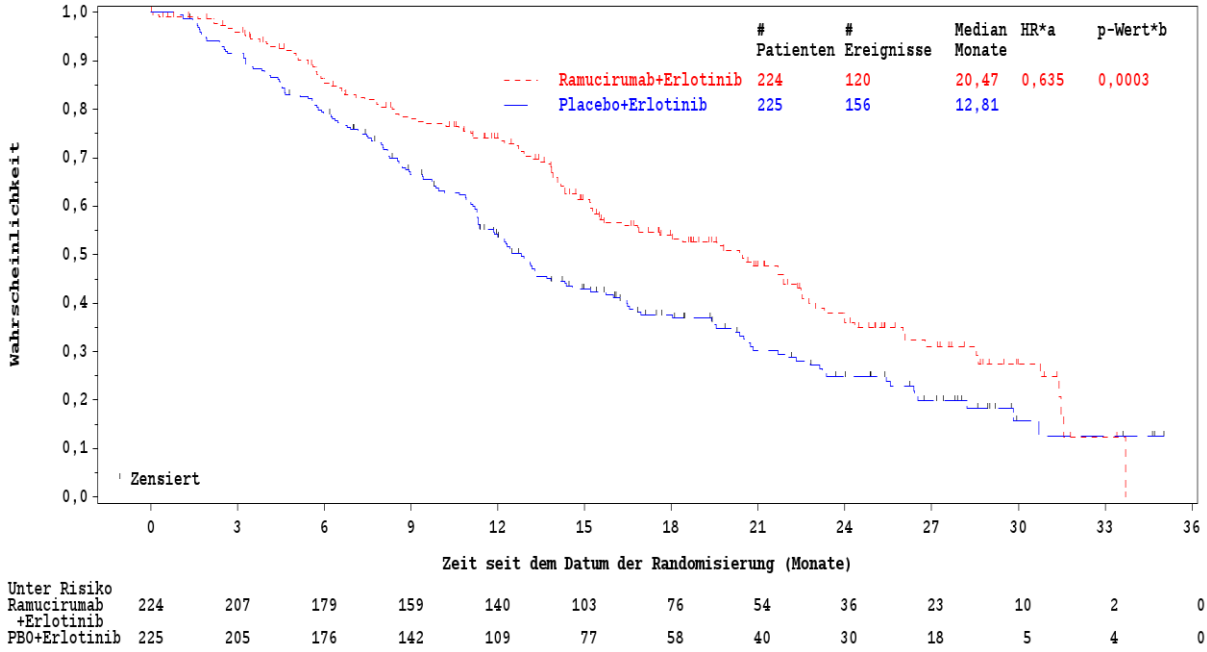


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.4 Symptomatik - LCSS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Symptomatik – LCSS

Studie	Operationalisierung
RELAY	Der LCSS ist ein validiertes und bewährtes Instrument zur Beurteilung von lungenkrebsspezifischen Symptomen und deren Auswirkung auf die Lebensqualität. Der LCSS besteht aus 9 Items: 6 Symptomskalen (Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Husten, Kurzatmigkeit, Sputum blutig und Schmerzen) sowie 3 globalen Skalen (Lungenkrebsbeschwerden, Aktivitätsbeeinträchtigung und Lebensqualität). Jedes Item wird auf einer 100 mm langen visuellen Analogskala (VAS) bewertet, wobei 0 keine Symptome oder eine bessere Lebensqualität darstellt. Der Summenscore des LCSS wird als Mittelwert der 9 Items berechnet. Falls ein Patient mindestens einen fehlende(n) Wert(e) der 9 Items hatte, wurde der Summenscore nicht berechnet. Der ASBI wird als Mittelwert der 6 Symptomskalen berechnet. Falls ein Patient mindestens einen fehlende(n) Wert(e) der 6 Symptomskalen hatte, wurde der ASBI nicht berechnet. Der LCSS wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben. Statistische Modelle: *Ereigniszeitanalyse* Für jedes der 9 Items, den Summenscore des LCSS sowie den ASBI wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung, definiert als erster Anstieg des jeweiligen Items / des Summenscores / des ASBI um ≥ 15 mm gegenüber dem Wert zur Baseline-Visite, betrachtet [27]. Falls der Patient zu Baseline oder nach Baseline keine LCSS-Bewertung hatte, wurde die Beobachtungszeit zum Datum der Randomisierung zensiert. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung keine Verschlechterung hatte (unabhängig davon, ob er zu diesem Zeitpunkt noch am Leben war, er bereits eine Progression hatte oder verstorben war), wurde die Beobachtungszeit zum Datum der zuletzt durchgeführten Bewertung des LCSS nach Baseline zensiert. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, geografische Region, EGFR-Testmethode) verwendet. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test dargestellt. *Mixed Effect Model for Repeated Measures* Die mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert (für jedes /n der oben angegebenen Items / Scores) wurde außerdem anhand von MMRM mit den unabhängigen Variablen Behandlung, Visite, Behandlung×Visite und Baseline-Wert analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde anhand der Mittelwertsdifferenz und der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges‘ g (jeweils mit 95%-KI) wiedergegeben. Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer: Patienten beantworteten den Fragebogen zu Baseline, an Zyklus 2, danach an jedem weiteren Zyklus und zur 30 Tage Follow-up-Untersuchung. Population: Für die Analysen wurde die ITT-Population herangezogen.

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalysen: -

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; VAS: Visuelle Analogskala

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik – LCSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RELAY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der RCT RELAY auf Studienebene wird als „niedrig“ eingeschätzt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Der LCSS wurde vom Patienten berichtet. In der Studie RELAY wurde gemäß de Marinis et al. (2008) eine Verschlechterung als eine Zunahme ≥ 15 mm des Mittelwerts oder von Einzelitems präspezifiziert [27]. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts Symptomatik erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [30, 53, 72].

Der LCSS hatte eine hohe Rücklaufquote (Compliance). Unter Ramucirumab + Erlotinib hatten 211 (94,2%) und unter Placebo + Erlotinib 215 (96,7%) Patienten mindestens eine Messung zu Baseline sowie mindestens eine weitere Messung während der Behandlungsphase. Da die Anzahl der Patienten mit der Zeit abnahm, verringerte sich im Laufe der Zeit auch die Anzahl der erhaltenen Fragebögen, die bei jeder geplanten Evaluation ausgefüllt werden mussten. Die

Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen lag für Ramucirumab + Erlotinib bis zum Behandlungsende bei über 92%; diejenige für Placebo + Erlotinib lag sogar bei über 95% (Tabelle 4-33).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für Symptomatik – LCSS im Verlauf der RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib (N = 224)**				**Placebo + Erlotinib (N = 225)**			
RCT RELAY								
Rücklaufquote LCSS-Fragebogen								
Zeitpunkt	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**
Baseline	224	216	96,4	96,4	225	218	96,9	96,9
Zyklus 2	212	207	97,6	92,4	214	211	98,6	93,8
Zyklus 4	199	188	94,5	83,9	202	198	98	88
Zyklus 6	194	188	96,9	83,9	194	189	97,4	84
Zyklus 8	184	177	96,2	79	186	181	97,3	80,4
Zyklus 10	176	171	97,2	76,3	176	174	98,9	77,3
Zyklus 12	164	159	97	71	167	161	96,4	71,6
Zyklus 14	159	155	97,5	69,2	157	152	96,8	67,6
Zyklus 16	155	153	98,7	68,3	145	143	98,6	63,6
Zyklus 18	147	138	93,9	61,6	133	131	98,5	58,2
Zyklus 20	145	142	97,9	63,4	126	125	99,2	55,6
Zyklus 22	138	135	97,8	60,3	116	111	95,7	49,3
Zyklus 24	129	126	97,7	56,3	105	100	95,2	44,4
Zyklus 26	117	115	98,3	51,3	91	88	96,7	39,1
Zyklus 28	110	108	98,2	48,2	79	79	100	35,1
Zyklus 30	96	95	99	42,4	71	70	98,6	31,1
Zyklus 32	89	88	98,9	39,3	66	66	100	29,3
Zyklus 34	78	75	96,2	33,5	58	56	96,6	24,9
Zyklus 36	74	69	93,2	30,8	56	55	98,2	24,4
Zyklus 38	65	62	95,4	27,7	48	46	95,8	20,4
Zyklus 40	58	55	94,8	24,6	46	46	100	20,4
Zyklus 42	52	48	92,3	21,4	36	36	100	16
Zyklus 44	44	42	95,5	18,8	35	34	97,1	15,1
Zyklus 46	39	37	94,9	16,5	32	32	100	14,2

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib (N = 224)**				**Placebo + Erlotinib (N = 225)**			
RCT RELAY								
Rücklaufquote LCSS-Fragebogen								
Zeitpunkt	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**
Zyklus 48	35	34	97,1	15,2	29	29	100	12,9
Zyklus 50	30	28	93,3	12,5	26	25	96,2	11,1
Zyklus 52	25	24	96	10,7	24	23	95,8	10,2
Zyklus 54	20	19	95	8,5	21	20	95,2	8,9
Zyklus 56	19	18	94,7	8	16	16	100	7,1
Zyklus 58	16	16	100	7,1	14	14	100	6,2
Zyklus 60	11	11	100	4,9	8	8	100	3,6
Zyklus 62	8	8	100	3,6	6	6	100	2,7
Zyklus 64	3	3	100	1,3	4	4	100	1,8
Zyklus 66	2	2	100	0,9	3	3	100	1,3
Zyklus 68	1	1	100	0,4	3	3	100	1,3
Zyklus 70	0				3	3	100	1,3
Zyklus 72	0				2	2	100	0,9
Follow-Up	160	119	74,4	53,1	182	144	79,1	64

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Summenscores des LCSS, des ASBI und der Scores der Items des LCSS jeweils um ≥ 15 mm aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Morbidität - Symptomatik					
Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 mm					
Summenscore des LCSS	69/224 (30,80)	NE [24,64; NE]	70/225 (31,11)	NE [18,23; NE]	0,91 [0,64; 1,28] 0,5657
ASBI	75/224 (33,48)	28,09 [24,64; NE]	72/225 (32,00)	NE [16,66; NE]	0,96 [0,68; 1,34] 0,7861
Appetitlosigkeit	121/224 (54,02)	5,45 [3,22; 9,72]	119/225 (52,89)	9,82 [5,62; 14,98]	1,09 [0,84; 1,41] 0,5244
Müdigkeit	113/224 (50,45)	7,46 [3,78; 26,78]	116/225 (51,56)	9,23 [5,06; 11,93]	0,98 [0,75; 1,28] 0,8632
Husten	92/224 (41,07)	20,50 [13,93; NE]	86/225 (38,22)	21,88 [13,37; NE]	1,05 [0,78; 1,42] 0,7596
Kurzatmigkeit	95/224 (42,41)	21,03 [9,46; NE]	88/225 (39,11)	20,37 [14,98; NE]	1,08 [0,80; 1,45] 0,6453
Sputum blutig	47/224 (20,98)	NE [26,78; NE]	23/225 (10,22)	NE [NE; NE]	1,94 [1,17; 3,23] 0,0096
Schmerzen	102/224 (45,54)	21,42 [7,20; NE]	94/225 (41,78)	15,24 [9,95; NE]	1,06 [0,79; 1,41] 0,7146
Lungenkrebsbeschwerden	84/224 (37,50)	26,78 [18,37; NE]	87/225 (38,67)	24,41 [11,93; NE]	0,92 [0,68; 1,26] 0,6131
Aktivitätsbeeinträchtigung	126/224 (56,25)	5,39 [3,29; 8,84]	112/225 (49,78)	10,58 [5,13; 15,01]	1,27 [0,98; 1,64] 0,0756

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
Lebensqualität	125/224 (55,80)	6,70 [3,84; 12,19]	107/225 (47,56)	9,95 [5,95; 24,90]	1,20 [0,92; 1,56] 0,1787

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; mm: Millimeter; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf stratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung: EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, Region, EGFR-Testmethode
c: Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des LCSS ≥ 15mm zeigte sich lediglich für die Symptomskala Sputum blutig ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 1,94 [1,17; 3,23]; p = 0,0096). Die mediane Dauer bis zum ersten Ereignis war in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Veränderung zu Baseline ist ebenfalls signifikant (Least Squares [LS] Mean Differenz [95%-KI]: 1,63 [0,46; 2,80]; p = 0,007). Da die untere Konfidenzgrenze der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges‘ g [95%-KI]: 0,148 [-0,041; 0,336] die Irrelevanzschwelle von 0,2 nicht übersteigt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um einen irrelevanten Effekt handelt (Tabelle 4-35). Die Baseline- und Endwerte der Mittelwerte für die Symptomskala Sputum blutig waren zudem in beiden Therapiearmen auf sehr niedrigem Niveau (siehe MMRM-Analyse Tabelle 4-35, Baseline ca. 2,6 mm im Ramucirumab + Erlotinib-Arm, Endwert ca. 4 mm, im Placebo + Erlotinib-Arm bei 1,6 mm Baseline- und Endwert auf einer Skala von 0 bis 100 mm). Das zur Symptomskala Sputum blutig entsprechende UE Hämoptyse wurde in beiden Studienarmen selten beobachtet und war im Ramucirumab + Erlotinib-Arm von geringem Schweregrad (12 (5,4%) Patienten mit Ereignissen von Grad 1-2 im Ramucirumab + Erlotinib-Arm vs. 2 (0,9%) Patienten, je einer Grad 1 und Grad 3 im Placebo + Erlotinib-Arm). Dies deutet daraufhin, dass es sich bei den hier eingetretenen Ereignissen von Sputum blutig nicht um eine schwerwiegende Symptomatik handelt.

Für weitere einzelne Items, für den LCSS-Summenscore bzw. für den ASBI liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (unter Verwendung der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15mm) vor.

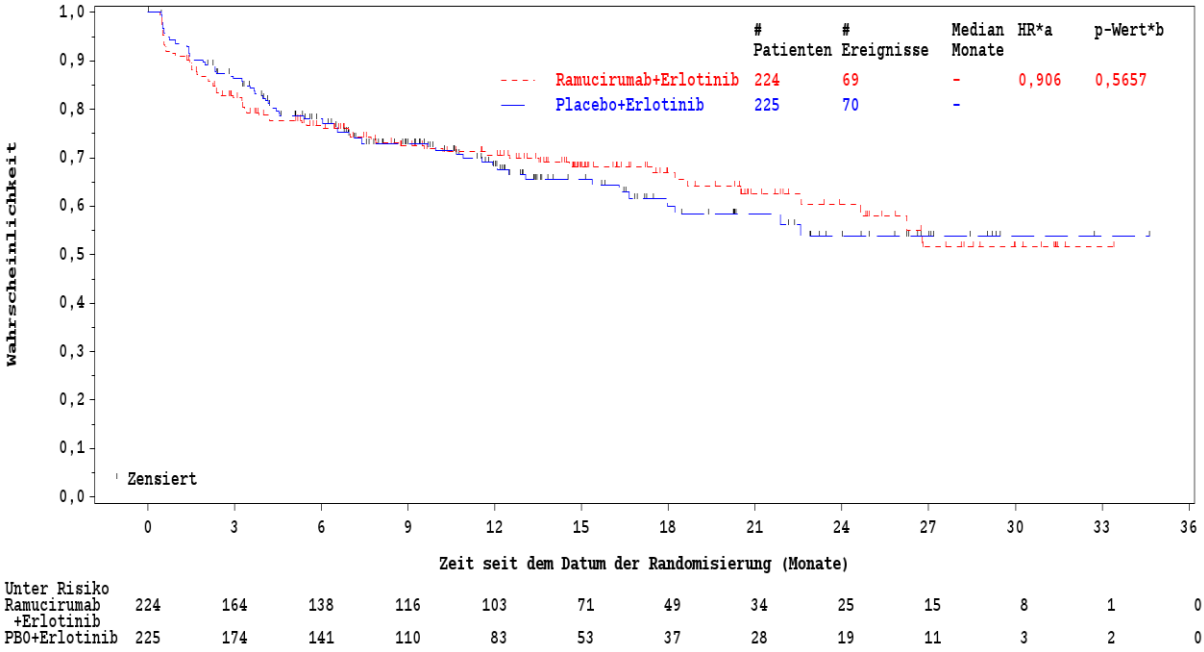


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Summenscore des LCSS ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

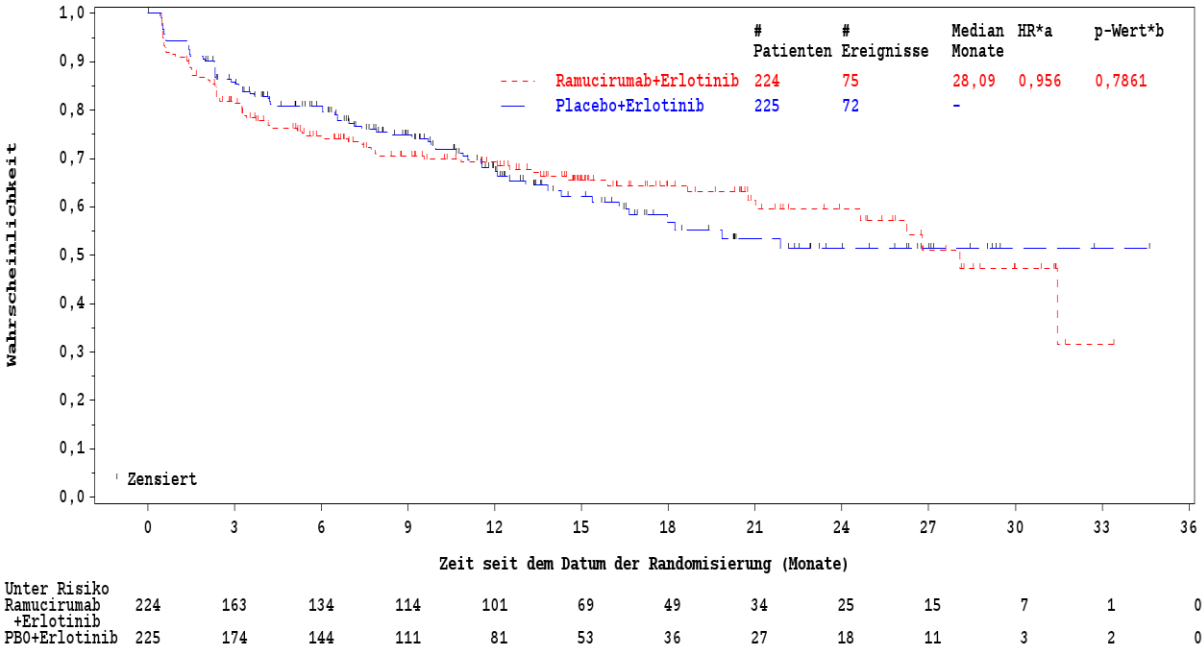


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des ASBI ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

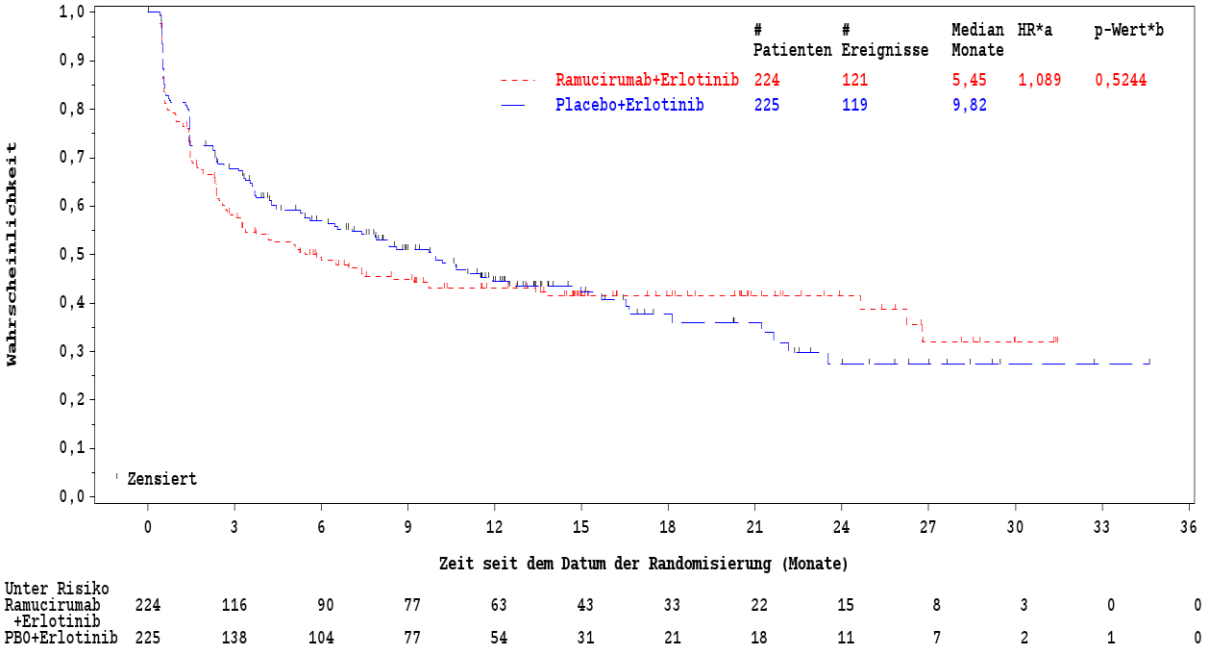


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Appetitlosigkeit ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

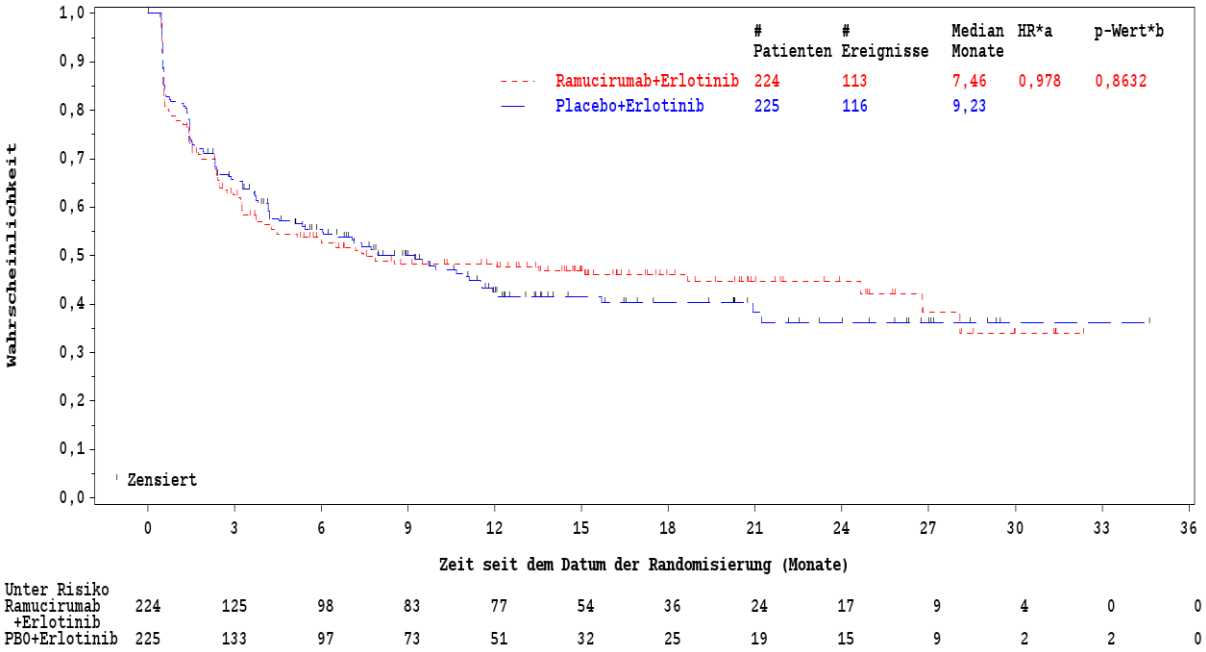


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Müdigkeit ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

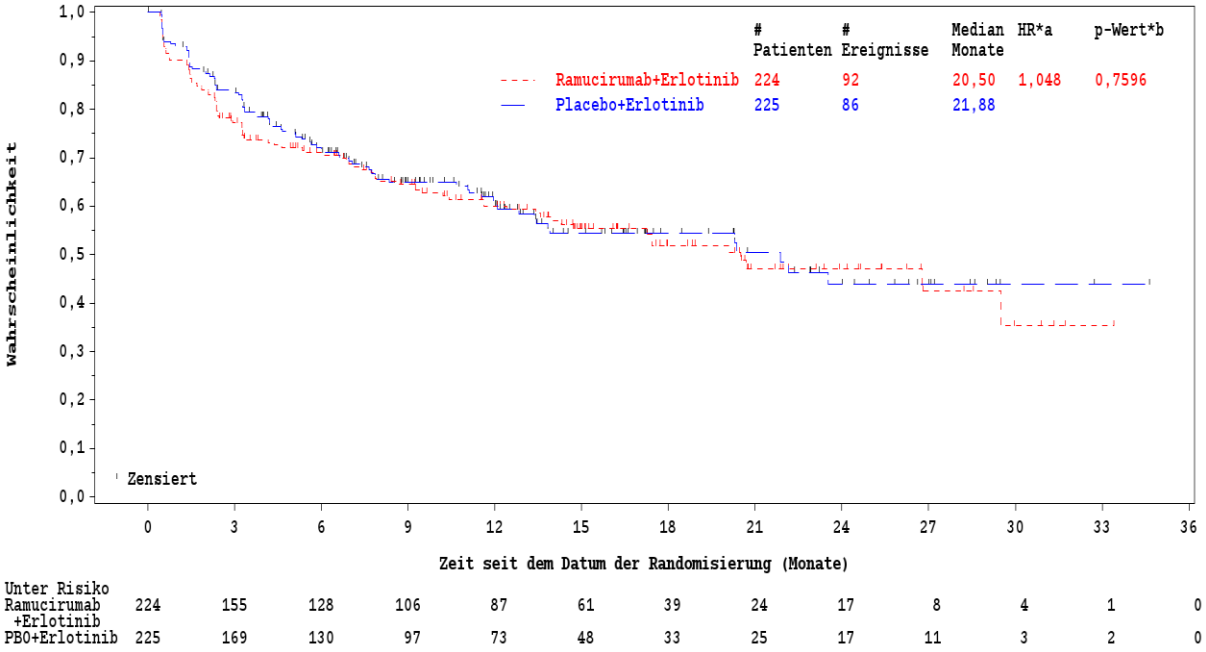


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Husten ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

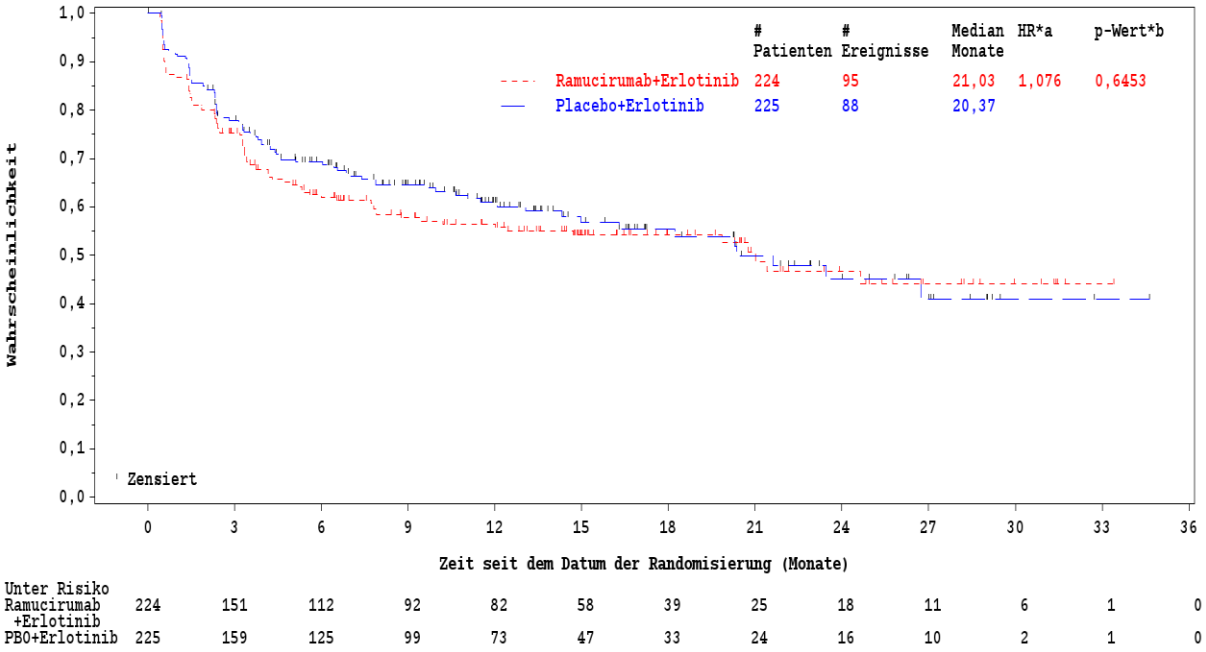


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Kurzatmigkeit ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

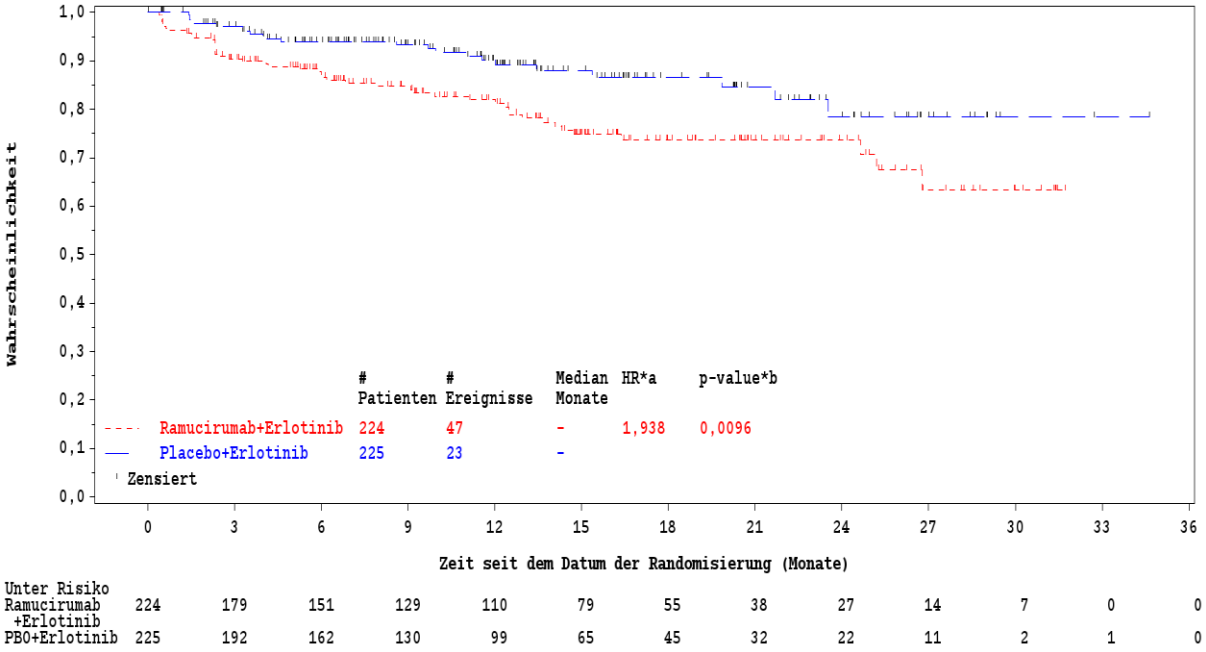


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Sputum blutig ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

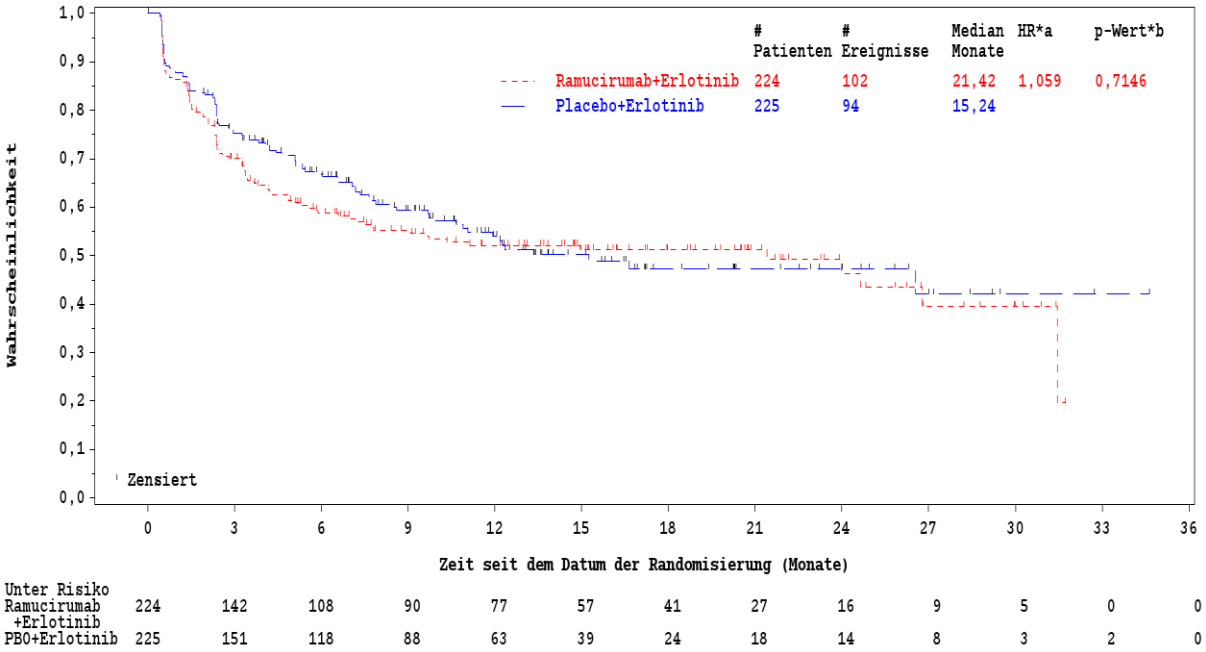


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Schmerzen ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

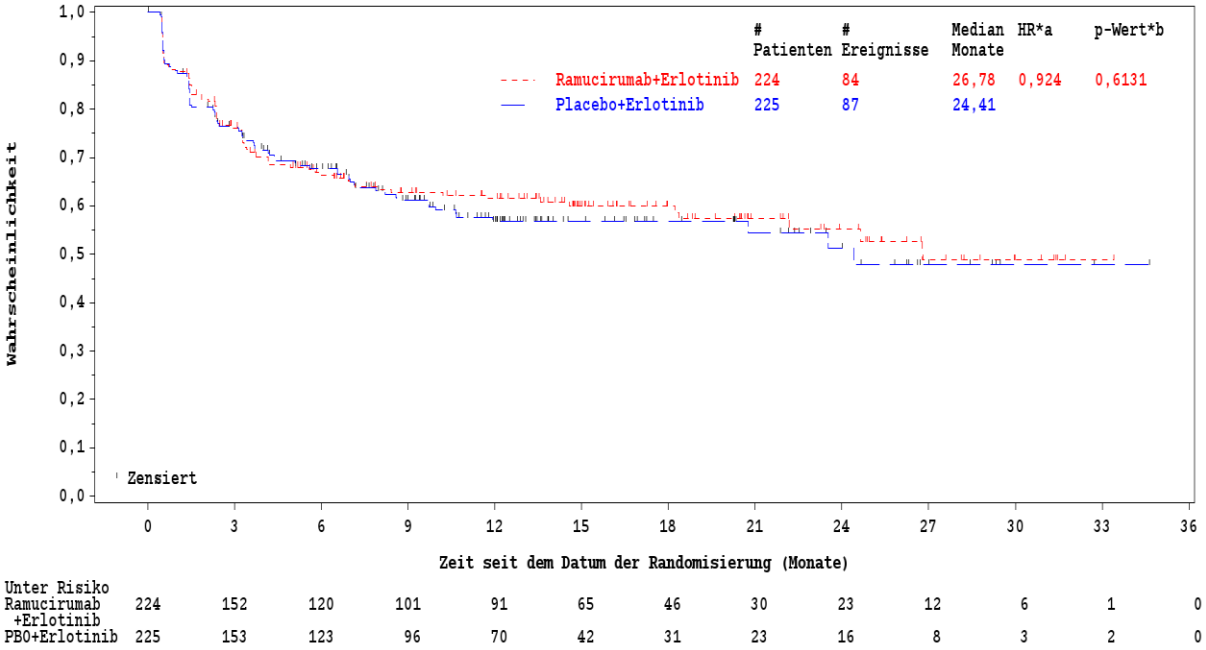


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Lungenkrebsbeschwerden ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

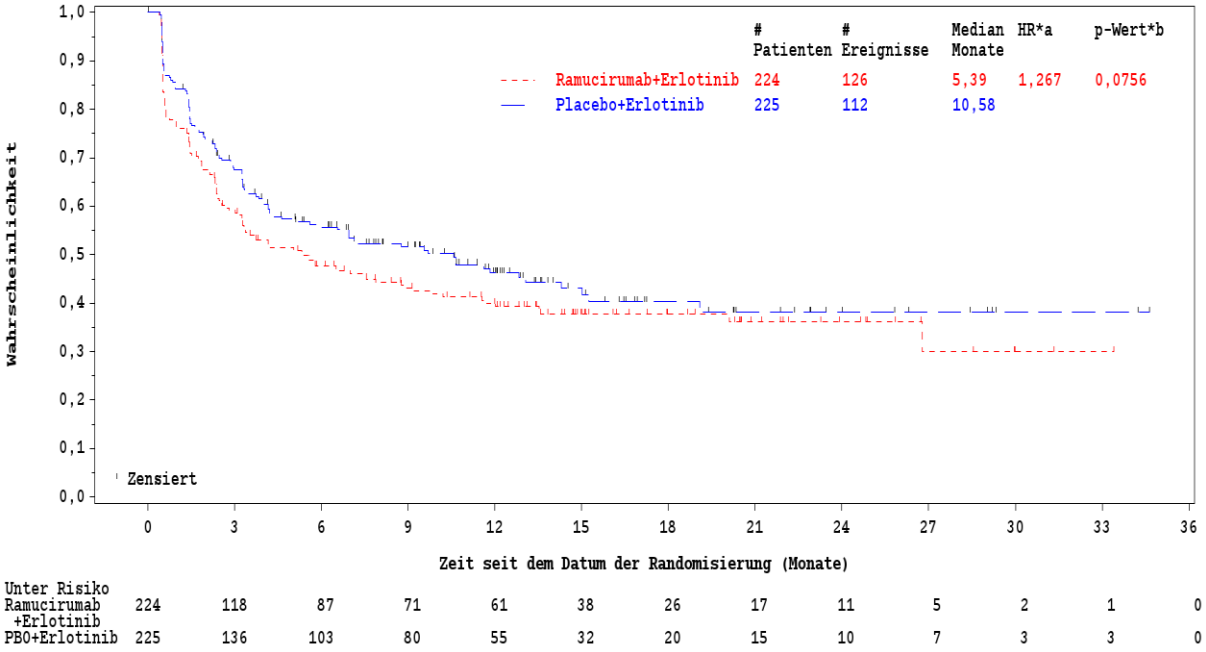


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Aktivitätsbeeinträchtigung ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

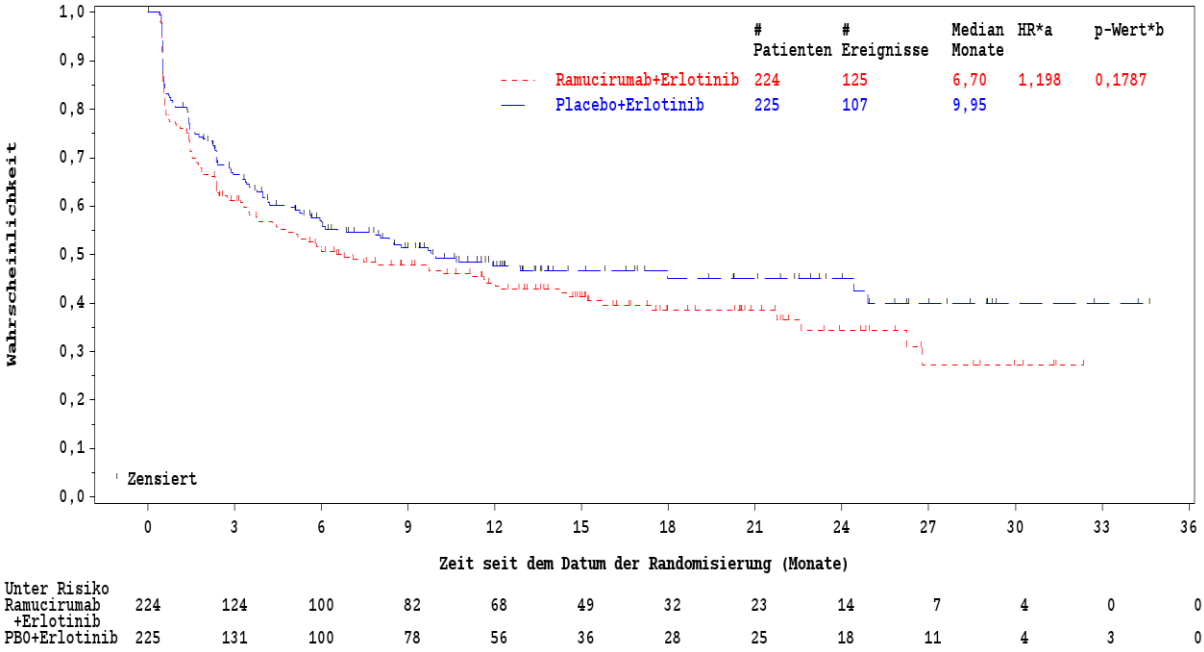


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung des Items Lebensqualität ≥ 15 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung zu Baseline des LCSS aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**N**	**Baseline MW[a] (SD)**	**LS-Mean[b] (SE)**	**N**	**Baseline MW[a] (SD)**	**LS-Mean[b] (SE)**	**LS-Mean [95%-KI][c] p-Wert**	**Hedges' g [95%-KI][d] p-Wert**
RCT RELAY								
Morbidität – Symptomatik								
Summenscore des LCSS	216	22,05 (15,00)	-4,43 (0,76)	216	20,23 (16,02)	-4,56 (0,77)	0,13 [-2,00; 2,25] 0,908	-0,069 [-0,257; 0,119] 0,945
ASBI	216	21,05 (15,15)	-4,61 (0,72)	216	18,27 (14,63)	-5,19 (0,72)	0,58 [-1,43; 2,59] 0,572	-0,079 [-0,268; 0,109] 0,937
Appetitlosigkeit	216	24,67 (24,36)	-3,68 (1,19)	218	26,11 (22,94)	-3,16 (1,19)	-0,52 [-3,83; 2,79] 0,757	-0,044 [-0,232; 0,144] 0,965
Müdigkeit	216	30,81 (26,54)	-5,06 (1,13)	218	26,68 (25,87)	-4,46 (1,14)	-0,60 [-3,75; 2,56] 0,711	-0,120 [-0,308; 0,068] 0,905
Husten	216	29,63 (29,91)	-11,1 (0,94)	218	20,28 (24,07)	-13,6 (0,95)	2,42 [-0,23; 5,07] 0,073	-0,124 [-0,312; 0,064] 0,901
Kurzatmigkeit	216	20,25 (23,86)	-5,08 (0,98)	218	18,16 (22,42)	-6,86 (0,99)	1,78 [-0,97; 4,53] 0,204	0,005 [-0,183; 0,193] 0,996
Sputum blutig	216	2,60 (10,87)	1,56 (0,42)	216	1,61 (7,94)	-0,07 (0,43)	1,63 [0,46; 2,80] 0,007	0,148 [-0,041; 0,336] 0,883
Schmerzen	216	18,31 (23,47)	-3,49 (0,98)	216	16,60 (23,84)	-3,61 (0,99)	0,12 [-2,61; 2,86] 0,930	-0,070 [-0,258; 0,119] 0,945
Lungenkrebsbeschwerden	216	21,90 (24,32)	-6,08 (1,01)	217	19,80 (24,89)	-5,10 (1,02)	-0,98 [-3,80; 1,84] 0,494	-0,089 [-0,278; 0,099] 0,929

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**N**	**Baseline MW[a] (SD)**	**LS-Mean[b] (SE)**	**N**	**Baseline MW[a] (SD)**	**LS-Mean[b] (SE)**	**LS-Mean [95%-KI][c] p-Wert**	**Hedges' g [95%-KI][d] p-Wert**
Aktivitätsbeeinträchtigung	216	22,83 (25,38)	-1,39 (1,14)	217	22,74 (27,56)	-0,86 (1,15)	-0,53 [-3,71; 2,65] 0,744	-0,016 [-0,204; 0,172] 0,987
Lebensqualität	216	27,42 (23,48)	-4,43 (1,11)	217	30,03 (25,67)	-3,65 (1,12)	-0,78 [-3,89; 2,34] 0,624	-0,012 [-0,201; 0,176] 0,990

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Effect Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs: Versus

a: Werte zu Studienbeginn

b: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negative Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)

c: Adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)

d: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.5 Gesundheitszustand – EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesundheitszustand – EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
RELAY	Die EQ-5D VAS als patientenberichteter Endpunkt wird im Zusammenhang mit der Zielgröße Morbidität zur Erfassung des Gesundheitszustands dargestellt. Der Wertebereich der VAS reicht von 0-100 Punkten, wobei ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht. Die Berechnung (Index-Score und VAS) wurde für jede Bewertungsperiode gemäß derzeitigen Empfehlungen vorgenommen [36]. Der EQ-5D-5L wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben. Statistische Modelle: *Ereigniszeitanalyse* Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung, definiert als erste Reduktion der VAS um ≥ 7 mm gegenüber dem Wert zur Baseline-Visite, betrachtet. Falls der Patient zu Baseline oder nach Baseline keine EQ-5D VAS-Bewertung hatte, wurde die Beobachtungszeit zum Datum der Randomisierung zensiert. Falls der Patient zum Zeitpunkt der Auswertung keine Verschlechterung hatte (unabhängig davon, ob er zu diesem Zeitpunkt noch am Leben war, er bereits eine Progression hatte oder verstorben war), wurde die Beobachtungszeit zum Datum der zuletzt durchgeführten Bewertung der EQ-5D VAS nach Baseline zensiert. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, geografische Region, EGFR-Testmethode) verwendet. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. *Mixed Effect Model for Repeated Measures* Die mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert wurde außerdem anhand von MMRM mit den unabhängigen Variablen Behandlung, Visite, Behandlung×Visite und Baseline-Wert analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde anhand der Mittelwertsdifferenz und der standardisierten Mittelwertsdifferenz Hedges‘ g (jeweils mit 95%-KI) dargestellt. Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer: Patienten beantworteten den Fragebogen zu Baseline, an Zyklus 2, danach an jedem weiteren Zyklus und zur 30 Tage Follow-up-Untersuchung. Population: Für die Analysen wurde die ITT-Population herangezogen. Sensitivitätsanalysen: Zusätzliche Ereigniszeitanalyse mit Verschlechterung von ≥10 mm.
Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; mm: Millimeter; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand – EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RELAY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der RCT RELAY auf Studienebene wird als „niedrig“ eingeschätzt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die EQ-5D VAS wurde vom Patienten berichtet. Außerdem sind die in der Operationalisierung der Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS verwendeten MID von ≥ 7 bzw. ≥ 10 mm validiert [37]. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts Gesundheitszustand – EQ-5D VAS erfolgte für die ITT-Population.

Die EQ-5D VAS hatte eine hohe Rücklaufquote (Compliance). Unter Ramucirumab + Erlotinib hatten 214 (95,5%) und unter Placebo + Erlotinib 216 (96,0%) Patienten mindestens eine Messung zu Baseline sowie mindestens eine weitere Messung während der Behandlungsphase. Da die Anzahl der Patienten mit der Zeit abnahm, verringerte sich im Laufe der Zeit auch die Anzahl der erhaltenen Fragebögen, die bei jeder geplanten Evaluation ausgefüllt werden mussten. Die Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen lag für Ramucirumab + Erlotinib bis zum Behandlungsende bei über 93%; diejenige für Placebo + Erlotinib lag bei über 95% (Tabelle 4-38).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand – EQ-5D VAS im Verlauf der RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib (N = 224)**				**Placebo + Erlotinib (N = 225)**			
RCT RELAY								
Rücklaufquote EQ-5D VAS								
Zeitpunkt	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**	**erwartet**	**erhalten**	**Compliance (erwartet) %**	**Compliance (ITT) %**
Baseline	224	218	97,3	97,3	225	219	97,3	97,3
Zyklus 2	212	206	97,2	92	214	210	98,1	93,3
Zyklus 4	199	189	95	84,4	202	199	98,5	88,4
Zyklus 6	194	190	97,9	84,8	194	188	96,9	83,6
Zyklus 8	184	179	97,3	79,9	186	180	96,8	80
Zyklus 10	176	172	97,7	76,8	176	173	98,3	76,9
Zyklus 12	164	159	97	71	167	163	97,6	72,4
Zyklus 14	159	156	98,1	69,6	157	151	96,2	67,1
Zyklus 16	155	152	98,1	67,9	145	143	98,6	63,6
Zyklus 18	147	138	93,9	61,6	133	131	98,5	58,2
Zyklus 20	145	141	97,2	62,9	126	124	98,4	55,1
Zyklus 22	138	135	97,8	60,3	116	111	95,7	49,3
Zyklus 24	129	126	97,7	56,3	105	100	95,2	44,4
Zyklus 26	117	116	99,1	51,8	91	88	96,7	39,1
Zyklus 28	110	109	99,1	48,7	79	78	98,7	34,7
Zyklus 30	96	96	100	42,9	71	68	95,8	30,2
Zyklus 32	89	87	97,8	38,8	66	65	98,5	28,9
Zyklus 34	78	76	97,4	33,9	58	57	98,3	25,3
Zyklus 36	74	70	94,6	31,3	56	55	98,2	24,4
Zyklus 38	65	62	95,4	27,7	48	46	95,8	20,4
Zyklus 40	58	56	96,6	25	46	45	97,8	20
Zyklus 42	52	49	94,2	21,9	36	36	100	16
Zyklus 44	44	42	95,5	18,8	35	34	97,1	15,1
Zyklus 46	39	37	94,9	16,5	32	32	100	14,2

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib (N = 224)**				**Placebo + Erlotinib (N = 225)**			
Zyklus 48	35	34	97,1	15,2	29	29	100	12,9
Zyklus 50	30	28	93,3	12,5	26	25	96,2	11,1
Zyklus 52	25	24	96	10,7	24	24	100	10,7
Zyklus 54	20	20	100	8,9	21	20	95,2	8,9
Zyklus 56	19	19	100	8,5	16	16	100	7,1
Zyklus 58	16	16	100	7,1	14	14	100	6,2
Zyklus 60	11	11	100	4,9	8	8	100	3,6
Zyklus 62	8	8	100	3,6	6	6	100	2,7
Zyklus 64	3	3	100	1,3	4	4	100	1,8
Zyklus 66	2	2	100	0,9	3	3	100	1,3
Zyklus 68	1	1	100	0,4	3	3	100	1,3
Zyklus 70	0				3	3	100	1,3
Zyklus 72	0				2	2	100	0,9
Follow-Up	160	119	74,4	53,1	182	145	79,7	64,4

Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Morbidität - Gesundheitszustand					
Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS					
Explorative Analyse (7 mm)	122/224 (54,46)	7,16 [3,78; 14,95]	126/225 (56,00)	5,26 [3,29; 8,80]	0,93 [0,72; 1,21] 0,5935
Sensitivitätsanalyse (10 mm)	121/224 (54,02)	7,39 [4,21; 14,95]	124/225 (55,11)	5,36 [3,29; 10,64]	0,95 [0,74; 1,23] 0,7044

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf stratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung: EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, Region, EGFR-Testmethode
c: Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

In der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS zeigten sich vergleichbare Ergebnisse in beiden Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,93 [0,72; 1,21]; p = 0,5935). 122 (54,5%) Ramucirumab + Erlotinib-Patienten und 126 (56,0%) Placebo + Erlotinib-Patienten wiesen bis zum Datenschnitt eine Verschlechterung um ≥ 7 mm auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Auch in der Sensitivitätsanalyse, in welcher die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 mm betrachtet wurde, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (HR [95%-KI]: 0,95 [0,74; 1,23]; p = 0,7044). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Veränderung zu Baseline ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (LS Mean Differenz [95%-KI]: 1,00 [-1,37; 3,38]; p = 0,4080, siehe Tabelle 4-40).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-21 und Abbildung 4-22 dargestellt.

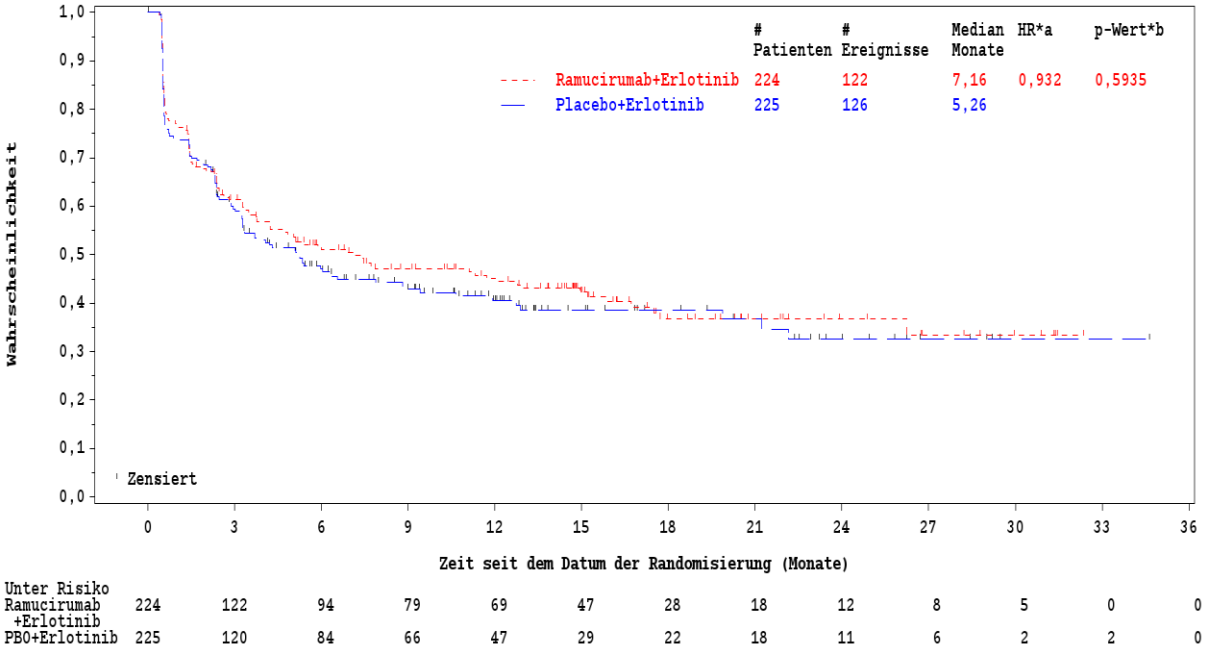


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS ≥ 7 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

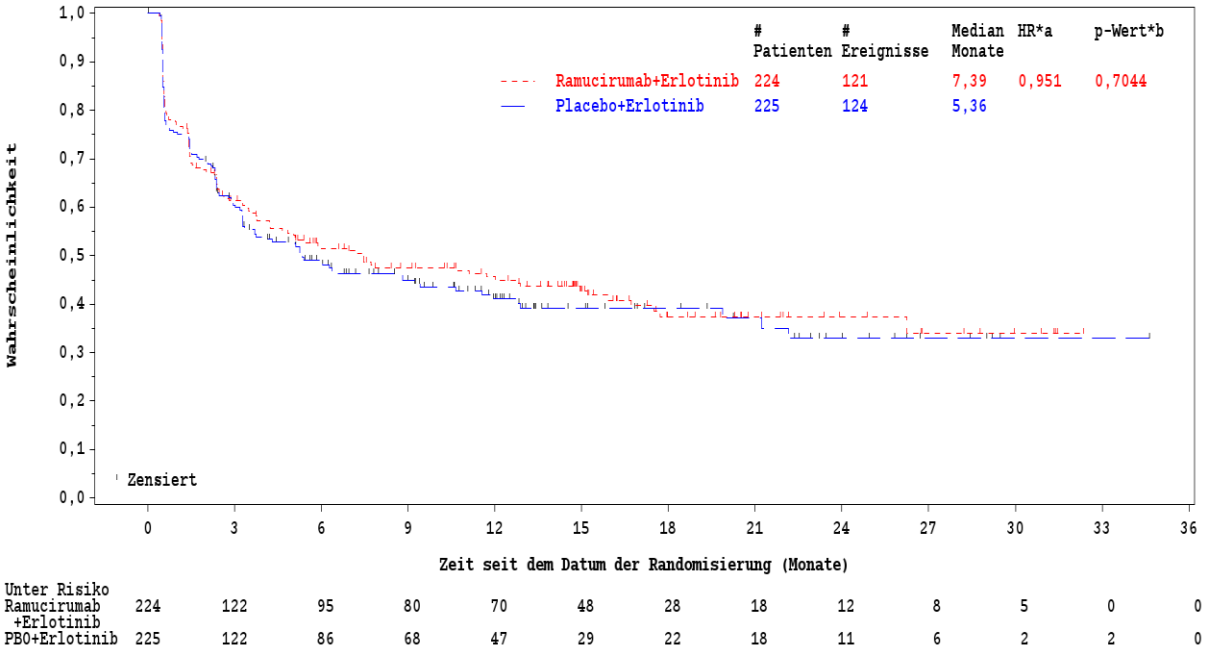


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS ≥ 10 mm aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Veränderung zu Baseline der EQ-5D VAS aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**N**	**Baseline MW[a] (SD)**	**LS-Mean[b] (SE)**	**N**	**Baseline MW[a] (SD)**	**LS-Mean[b] (SE)**	**LS-Mean [95%-KI][c] p-Wert**	**Hedges' g [95%-KI][d] p-Wert**
RCT RELAY								
Morbidität - Gesundheitszustand								
Veränderung zu Baseline der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	218	75,07 (17,07)	2,61 (0,85)	219	77,58 (16,74)	1,61 (0,86)	1,00 [-1,37; 3,38] 0,4080	0,033 [-0,154; 0,221] 0,973

Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs: Versus

a: Werte zu Studienbeginn
b: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: Adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein positiver Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib).
d: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.6 Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen

Studie	Operationalisierung
RELAY	Die Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen (Gehirn, Meningen, Rückenmark) wurde in der Studie als explorativer Endpunkt erhoben. Statistisches Modell: Es wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur radiologischen Feststellung von ZNS-Metastasen betrachtet. Falls der Patient nach Baseline keine radiologische Bewertung hatte, wurde die Beobachtungszeit zum Datum der Randomisierung zensiert. Falls bei dem Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung keine ZNS-Metastasen diagnostiziert wurden (unabhängig davon, ob er zu diesem Zeitpunkt noch am Leben war, er bereits eine Progression hatte oder verstorben war), wurde die Beobachtungszeit zum Datum der zuletzt durchgeführten radiologischen Tumorbewertung nach Baseline zensiert. Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, geografische Region, EGFR-Testmethode) verwendet. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Sensitivitätsanalysen: -
Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; ZNS: Zentrales Nervensystem	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RELAY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der RCT RELAY auf Studienebene wird als „niedrig“ eingeschätzt (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen wurde in der Studie als explorativer Endpunkt erhoben. Die radiologische Untersuchung von ZNS-Metastasen (anhand gadoliniumverstärkter MRT des ZNS) sollte in der Studie durchgeführt werden, wenn dies aus Sicht des Prüfarztes klinisch indiziert war, um das Fortschreiten der Erkrankung zu beurteilen. Das bedeutet, der Patient zeigte entsprechende Symptome, wie z. B. neurologische Ausfälle oder Hirndrucksymptome, die zur Durchführung der MRT führten. Da das Vorliegen von ZNS-Metastasen ein Ausschlusskriterium der Studie RELAY war (anhand gadoliniumverstärkter MRT des ZNS vor der Randomisierung), handelt es sich um die erstmalige Diagnose von ZNS-Metastasen, und es kann somit von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen erfolgte für die ITT-Population. In der Publikation wird angemerkt, dass die Ereigniszeitanalyse aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen nicht durchgeführt wurde [30, 53]. Sie wurde nun im Rahmen der Nutzenbewertung anhand der präspezifizierten Methodik durchgeführt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI]** **p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Morbidität					
Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen					
Explorative Analyse	2/224 (0,89)	NE [NE; NE]	8/225 (3,56)	NE [NE; NE]	0,16 [0,03; 0,85] 0,0175

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf stratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung: EGFR-Mutationstyp, Geschlecht, Region, EGFR-Testmethode
c: Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

Bei 2 (0,9%) Patienten unter Ramucirumab + Erlotinib und 8 (3,6%) Patienten unter Placebo + Erlotinib wurden bis zum Datenschnitt ZNS-Metastasen diagnostiziert. Der Unterschied der Analyse der Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen ist statistisch signifikant zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 0,16 [0,03; 0,85]; p = 0,0175). Das HR von 0,16 entspricht dabei einer Verringerung des Risikos von ZNS-Metastasen für Ramucirumab + Erlotinib-Patienten im Vergleich zu Placebo + Erlotinib-Patienten um 84%. Die mediane Dauer bis zum Ereignis wurde in beiden Armen zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Bei der Interpretation des Ergebnisses ist zu beachten, dass insgesamt nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-23 dargestellt.

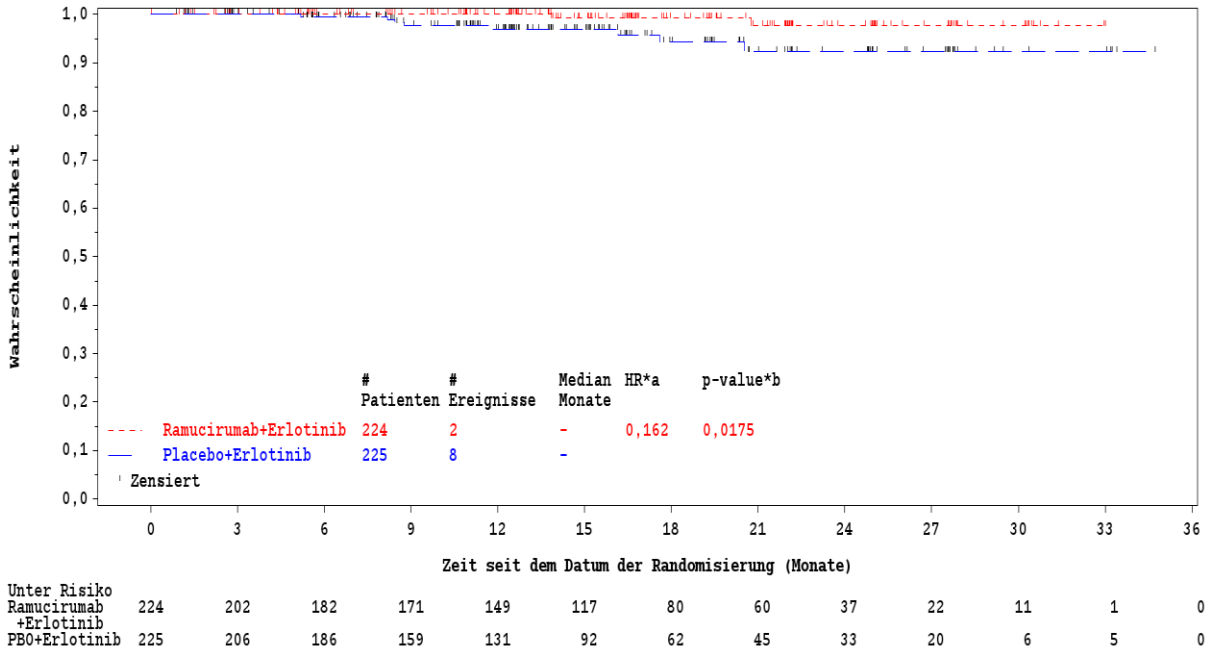


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen aus RCT RELAY (Datenschnitt: 23.01.2019, ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Keine Daten vorhanden.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
RELAY	Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Prüfarzt dokumentiert, nach MedDRA (Version 21.1, klassifiziert in PT, SOC und LLT) kodiert und deren Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.0 bewertet. Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben. Statistisches Modell: Für alle nachfolgend genannten Kategorien wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses der jeweiligen Kategorie betrachtet. Folgende Kategorien wurden analysiert: • Gesamtraten unerwünschter Ereignisse o Jegliche unerwünschte Ereignisse o Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse o Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) o Jegliche unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben (für den Behandlungsarm Ramucirumab + Erlotinib wird der Zeitpunkt gewertet, ab dem beide Interventionen abgesetzt wurden). • Häufige unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT o Häufige unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 10% in mindestens einem Studienarm o Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 5% in mindestens einem Studienarm o Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5% in mindestens einem Studienarm o *Nur deskriptiv:* Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 1% der Patienten in mindestens einem Studienarm zum Behandlungsabbruch geführt haben. • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse o Präspezifizierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für Ramucirumab: Infusionsreaktionen, Hypertonie, Proteinurie, arterielle thromboembolische Ereignisse, venöse thromboembolische Ereignisse, Blutungen / hämorrhagische Ereignisse, gastrointestinale Blutungsereignisse, pulmonale Blutungsereignisse, gastrointestinale Perforation, kongestive Herzinsuffizienz, Wundheilungskomplikationen, Fistel, Leberversagen / Leberschädigung, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom

Studie	Operationalisierung
	○ Präspezifizierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für Erlotinib: Interstitielle Lungenerkrankung, Hautreaktionen, Diarrhö, Nagelerkrankungen Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95%-KI) aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer: Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse / schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfolgte während der Behandlungsphase laufend bis 30 Tage nach der letzten Dosis, d. h. nachdem der Patient und der Prüfarzt übereinstimmend festlegten, dass der Patient die Studienmedikation einstellt. Als unerwünschte Ereignisse werden auch solche gewertet, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten. Population: Für die Analysen wurde die Safety-Population herangezogen. Sensitivitätsanalysen: -
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LLT: Lowest Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RELAY	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch[a]

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

a: Für jegliche unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, wird das Verzerrungspotenzial niedrig eingeschätzt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der RCT RELAY auf Studienebene wird als „niedrig“ eingeschätzt (Abschnitt 4.3.1.2.2). UE wurden in der Studie während der Behandlungsdauer und bis 30 Tage nach Behandlungsende durch den Patienten selbst, möglichst tagesaktuell erfasst. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Für die Analysen wurde die Safety-Population herangezogen, die im Vergleich zur ITT-Population drei Patienten aus dem Behandlungsarm Ramucirumab + Erlotinib weniger enthält. Im Behandlungsarm Placebo + Erlotinib entspricht sie der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist demnach hinreichend erfüllt. Im Studienbericht und der Publikation wurden die UE in Form von relativen Häufigkeiten anstatt der hier verwendeten Kaplan-Meier-Methode publiziert. Ein Abgleich der naiven Raten mit den hier gezeigten Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [30, 53].

Die mediane Beobachtungszeit lässt sich durch die mediane Behandlungsdauer + 30 Tage abschätzen. So wurde Ramucirumab im Median 11,04 Monate (Min-Max: 0,46-33,81) und Placebo 9,66 Monate (Min-Max: 0,46-35,42) verabreicht. Auch Erlotinib wurde im Behandlungsarm Ramucirumab + Erlotinib mit 14,13 Monaten (Min-Max: 0,03-33,84) länger als im Vergleichsarm Placebo + Erlotinib (11,20 Monate; Min-Max: 0,36-35,45) gegeben. Die Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen Ramucirumab und Placebo werden auch dadurch beeinflusst, dass Ramucirumab von einem höheren Anteil an Patienten aufgrund leichter asymptomatischer UE (wie z. B. Proteinurie) abgebrochen wird [71].

Somit ist die Wahrscheinlichkeit, ein UE zu beobachten, aufgrund der wirksamkeitsgesteuerten Therapieverlängerung unter Ramucirumab + Erlotinib erhöht. Da die Gesamtbeobachtungszeiten für Ramucirumab + Erlotinib also länger waren als diejenigen für Placebo + Erlotinib, wurden zusätzlich zur Darstellung der Inzidenzraten Ereigniszeitanalysen zu den verschiedenen Kategorien der UE mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

Die Patienten setzen nach Krankheitsprogression die Studienbehandlung ab. Damit endet die Erfassung von UE vorzeitig und die Beobachtungszeit für UE wird nicht zufällig, sondern auf Basis des Progressionsereignisses zensiert. Bei dieser Analysemethode liegt daher informative Zensierung vor, womit eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Patienten unter Ramucirumab + Erlotinib waren länger unter Beobachtung, weshalb davon auszugehen ist, dass ein positiver Effekt für Ramucirumab + Erlotinib eher unterschätzt wird, wohingegen ein positiver Effekt für die Vergleichsgruppe eher überschätzt wird.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für jegliche UE, SUE, schwere UE sowie für häufige UE und UE von besonderem Interesse als „hoch" eingestuft. Für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig" eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Sicherheit					
Jegliche unerwünschte Ereignisse	221/221 (100,0)	0,20 [0,13; 0,23]	225/225 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	1,02 [0,84; 1,22] 0,9693
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	65/221 (29,40)	NE [25,82; NE]	47/225 (20,90)	NE [NE; NE]	1,40 [0,96; 2,03] 0,0813
Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	159/221 (71,90)	3,94 [2,50; 4,34]	121/225 (53,80)	11,96 [6,24; 20,93]	1,58 [1,25; 2,00] 0,0001
Jegliche unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	28/221 (12,70)	NE [NE; NE]	24/225 (10,70)	NE [NE; NE]	1,13 [0,66; 1,96] 0,6495

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
c: Zweiseitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test

Bei den Gesamtraten UE liegt hinsichtlich der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied vor (HR [95%-KI]: 1,58 [1,25; 2,00]; p = 0,0001), der zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib ausgeprägt ist. Der Unterschied hinsichtlich schwerer UE spiegelt sich nicht in einem statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Behandlungsabbrüche aufgrund UE wider (HR [95%-KI]: 1,13 [0,66; 1,96]; p = 0,6495). Auch bei den SUE traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (HR [95%-KI]: 1,40 [0,96; 2,03]; p = 0,0813). Die Ergebnisse zu schweren UE werden ausführlicher im Abschnitt 4.4.2 diskutiert.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Häufige unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT

Tabelle 4-47: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 10% in mindestens einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Sicherheit					
Häufige unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 10% in mindestens einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT					
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	212/221 (95,90)	0,26 [0,23; 0,30]	216/225 (96,00)	0,26 [0,23; 0,26]	0,95 [0,78; 1,15] 0,5174
PT Dermatitis akneiform	149/221 (67,40)	0,43 [0,33; 0,49]	153/225 (68,00)	0,39 [0,30; 0,56]	0,96 [0,77; 1,21] 0,7194
PT Trockene Haut	83/221 (37,60)	NE [20,24; NE]	91/225 (40,40)	NE [12,25; NE]	0,91 [0,67; 1,22] 0,5115
PT Alopezie	75/221 (33,90)	NE [NE; NE]	44/225 (19,60)	NE [NE; NE]	1,84 [1,27; 2,67] 0,0011
PT Pruritus	51/221 (23,10)	NE [NE; NE]	66/225 (29,30)	NE [25,13; NE]	0,72 [0,50; 1,04] 0,0799
PT Ausschlag	39/221 (17,60)	NE [NE; NE]	54/225 (24,00)	NE [NE; NE]	0,70 [0,46; 1,05] 0,0805
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	203/221 (91,90)	0,43 [0,30; 0,49]	201/225 (89,30)	0,39 [0,26; 0,49]	0,99 [0,82; 1,21] 0,9520
PT Diarrhö	155/221 (70,10)	1,54 [0,92; 2,76]	160/225 (71,10)	0,95 [0,53; 1,81]	0,91 [0,73; 1,14] 0,4159

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
PT Stomatitis	92/221 (41,60)	NE [14,98; NE]	82/225 (36,40)	NE [NE; NE]	1,18 [0,87; 1,58] 0,2868
PT Übelkeit	57/221 (25,80)	NE [27,60; NE]	44/225 (19,60)	NE [NE; NE]	1,32 [0,89; 1,96] 0,1648
PT Obstipation	43/221 (19,50)	NE [NE; NE]	32/225 (14,20)	NE [NE; NE]	1,31 [0,83; 2,07] 0,2430
PT Erbrechen	27/221 (12,20)	NE [NE; NE]	25/225 (11,10)	NE [NE; NE]	1,01 [0,59; 1,74] 0,9696
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	178/221 (80,50)	2,89 [1,94; 3,52]	171/225 (76,00)	3,19 [2,33; 3,75]	1,09 [0,88; 1,35] 0,4177
PT Paronychie	118/221 (53,40)	7,72 [4,86; 13,34]	114/225 (50,70)	8,84 [5,36; 16,16]	1,06 [0,82; 1,37] 0,6696
PT Infektion der oberen Atemwege	38/221 (17,20)	NE [NE; NE]	34/225 (15,10)	NE [NE; NE]	1,01 [0,64; 1,61] 0,9568
PT Konjunktivitis	21/221 (9,50)	NE [NE; NE]	32/225 (14,20)	NE [NE; NE]	0,59 [0,34; 1,03] 0,0593
SOC Untersuchungen	161/221 (72,90)	1,94 [1,38; 3,22]	139/225 (61,80)	2,76 [1,87; 6,93]	1,27 [1,01; 1,60] 0,0379
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	94/221 (42,50)	NE [8,80; NE]	70/225 (31,10)	NE [NE; NE]	1,52 [1,11; 2,07] 0,0080
PT Aspartat-Aminotrans-ferase erhöht	92/221 (41,60)	NE [13,21; NE]	58/225 (25,80)	NE [NE; NE]	1,86 [1,34; 2,59] 0,0002
PT Bilirubin im Blut erhöht	68/221 (30,80)	NE [NE; NE]	70/225 (31,10)	NE [NE; NE]	0,95 [0,68; 1,32] 0,7487
PT Thrombozytenzahl vermindert	31/221 (14,00)	NE [NE; NE]	6/225 (2,70)	NE [NE; NE]	5,07 [2,11; > 9,99] < 0,0001
PT Gewicht erniedrigt	28/221 (12,70)	NE [NE; NE]	29/225 (12,90)	NE [NE; NE]	0,94 [0,56; 1,58] 0,8038
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	25/221 (11,30)	NE [NE; NE]	16/225 (7,10)	NE [NE; NE]	1,49 [0,80; 2,80] 0,2099
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	23/221 (10,40)	NE [NE; NE]	20/225 (8,90)	NE [NE; NE]	1,08 [0,59; 1,97] 0,8029

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	150/221 (67,90)	5,52 [3,71; 8,12]	111/225 (49,30)	11,99 [8,84; 17,08]	1,61 [1,26; 2,06] 0,0001
PT Ödem peripher	50/221 (22,60)	33,08 [33,08; NE]	10/225 (4,40)	NE [NE; NE]	5,24 [2,65; > 9,99] < 0,0001
PT Fieber	47/221 (21,30)	33,02 [NE; NE]	28/225 (12,40)	NE [NE; NE]	1,68 [1,05; 2,69] 0,0287
PT Unwohlsein	34/221 (15,40)	NE [NE; NE]	20/225 (8,90)	NE [NE; NE]	1,69 [0,97; 2,94] 0,0589
PT Fatigue	26/221 (11,80)	NE [NE; NE]	27/225 (12,00)	NE [NE; NE]	0,96 [0,56; 1,64] 0,8667
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	147/221 (66,50)	6,28 [4,63; 8,94]	103/225 (45,80)	17,48 [11,07; 19,58]	1,71 [1,33; 2,20] < 0,0001
PT Epistaxis	74/221 (33,50)	NE [18,43; NE]	27/225 (12,00)	NE [NE; NE]	2,98 [1,92; 4,63] < 0,0001
PT Husten	48/221 (21,70)	NE [NE; NE]	35/225 (15,60)	NE [NE; NE]	1,32 [0,85; 2,03] 0,2175
SOC Gefäßerkrankungen	110/221 (49,80)	14,03 [9,26; 19,52]	42/225 (18,70)	NE [NE; NE]	3,14 [2,20; 4,48] < 0,0001
PT Hypertonie	100/221 (45,20)	16,20 [10,25; NE]	27/225 (12,00)	NE [NE; NE]	4,45 [2,91; 6,82] < 0,0001
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	97/221 (43,90)	21,26 [14,09; NE]	71/225 (31,60)	29,47 [29,47; NE]	1,42 [1,05; 1,93] 0,0245
PT Appetit vermindert	57/221 (25,80)	NE [NE; NE]	47/225 (20,90)	NE [NE; NE]	1,22 [0,83; 1,80] 0,3137
SOC Erkrankungen des Nervensystems	96/221 (43,40)	22,01 [12,98; 33,02]	81/225 (36,00)	23,59 [19,12; NE]	1,21 [0,90; 1,62] 0,2142
PT Dysgeusie	39/221 (17,60)	NE [NE; NE]	32/225 (14,20)	NE [NE; NE]	1,26 [0,79; 2,01] 0,3344
PT Kopfschmerzen	33/221 (14,90)	NE [NE; NE]	16/225 (7,10)	NE [NE; NE]	2,07 [1,14; 3,77] 0,0145
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	86/221 (38,90)	20,96 [14,06; NE]	35/225 (15,60)	NE [NE; NE]	2,79 [1,88; 4,13] < 0,0001

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
PT Proteinurie	75/221 (33,90)	23,95 [17,58; NE]	19/225 (8,40)	NE [NE; NE]	4,38 [2,65; 7,25] < 0,0001
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	78/221 (35,30)	24,25 [20,99; NE]	68/225 (30,20)	NE [21,62; NE]	1,06 [0,77; 1,47] 0,7267
PT Rückenschmerzen	24/221 (10,90)	NE [NE; NE]	18/225 (8,00)	NE [NE; NE]	1,23 [0,66; 2,26] 0,5161
SOC Augenerkrankungen	49/221 (22,20)	NE [NE; NE]	59/225 (26,20)	NE [22,11; NE]	0,79 [0,54; 1,15] 0,2116
PT Trockenes Auge	22/221 (10,00)	NE [NE; NE]	23/225 (10,20)	NE [NE; NE]	0,93 [0,52; 1,66] 0,7947
SOC Psychiatrische Erkrankungen	42/221 (19,00)	NE [NE; NE]	37/225 (16,40)	NE [NE; NE]	1,14 [0,73; 1,78] 0,5553
PT Schlaflosigkeit	32/221 (14,50)	NE [NE; NE]	29/225 (12,90)	NE [NE; NE]	1,11 [0,67; 1,84] 0,6863
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33/221 (14,90)	NE [30,82; NE]	13/225 (5,80)	NE [NE; NE]	2,47 [1,30; 4,69] 0,0045
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31/221 (14,00)	33,05 [33,05; NE]	25/225 (11,10)	NE [NE; NE]	1,19 [0,70; 2,01] 0,5278

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
c: Zweiseitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test

Für den Großteil der häufigen UE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (die bei ≥ 10% der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Es zeigte sich jedoch in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib hinsichtlich des PT Alopezie (HR [95%-KI]: 1,84 [1,27; 2,67]; p = 0,0011).

Außerdem traten in der SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 1,27 [1,01; 1,60]; p = 0,0379) und den darin enthaltenen PT Alanin-Aminotransferase erhöht (HR [95%-KI]: 1,52 [1,11; 2,07]; p = 0,0080), Aspartat-Aminotransferase erhöht (HR [95%-KI]: 1,86 [1,34; 2,59];

p = 0,0002) und Thrombozytenzahl vermindert (HR [95%-KI]: 5,07 [2,11; > 9,99]; p < 0,0001) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib auf.

Ferner liegen in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 1,61 [1,26; 2,06]; p = 0,0001) und den darin enthaltenen PT Ödem peripher (HR [95%-KI]: 5,24 [2,65; > 9,99]; p < 0,0001) und Fieber (HR [95%-KI]: 1,68 [1,05; 2,69]; p = 0,0287) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib vor.

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR [95%-KI]: 1,71 [1,33; 2,20]; p < 0,0001) und den darunter aufgeführten PT Epistaxis (HR [95%-KI]: 2,98 [1,92; 4,63]; p < 0,0001) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib.

Weitere statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib zeigten sich für die SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 3,14 [2,20; 4,48]; p < 0,0001) und den darunter häufig aufgetretenen PT Hypertonie (HR [95%-KI]: 4,45 [2,91; 6,82]; p < 0,0001).

Auch in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95%-KI]: 1,42 [1,05; 1,93]; p = 0,0245) liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib vor.

Statistisch signifikant häufiger traten unter Ramucirumab + Erlotinib auch Kopfschmerzen (PT) (HR [95%-KI]: 2,07 [1,14; 3,77]; p = 0,0145) aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib zeigten sich außerdem in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR [95%-KI]: 2,79 [1,88; 4,13]; p < 0,0001) und dem darunter aufgetretenen PT Proteinurie (HR [95%-KI]: 4,38 [2,65; 7,25]; p < 0,0001).

Außerdem liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vor (HR [95%-KI]: 2,47 [1,30; 4,69]; p = 0,0045).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 5% in mindestens einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Sicherheit					
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 5% in mindestens einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22/221 (10,00)	NE [NE; NE]	6/225 (2,70)	NE [NE; NE]	3,48 [1,41; 8,60] 0,0039
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14/221 (6,30)	NE [NE; NE]	9/225 (4,00)	NE [NE; NE]	1,55 [0,67; 3,58] 0,3034
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13/221 (5,90)	NE [NE; NE]	8/225 (3,60)	NE [NE; NE]	1,55 [0,64; 3,74] 0,3292

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
c: Zweiseitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test

Hinsichtlich häufiger SUE nach MedDRA SOC und PT, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, liegt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95%-KI]: 3,48 [1,41; 8,60]; p = 0,0039) vor. Maßgebliche UE für den Effekt waren im Ramucirumab + Erlotinib-Arm die PT Pneumonie (7 [3,2%] Patienten) und PT Zellulitis (4 [1,8%] Patienten), die aufgrund des Schwellenwerts nicht in der Tabelle genannt werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5% in mindestens einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Sicherheit					
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5% in mindestens einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT					
SOC Gefäßerkrankungen	54/221 (24,40)	NE [NE; NE]	14/225 (6,20)	NE [NE; NE]	4,08 [2,26; 7,34] < 0,0001
PT Hypertonie	52/221 (23,50)	NE [NE; NE]	12/225 (5,30)	NE [NE; NE]	4,56 [2,43; 8,54] < 0,0001
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	44/221 (19,90)	NE [NE; NE]	40/225 (17,80)	NE [NE; NE]	1,12 [0,73; 1,72] 0,5969
PT Dermatitis akneiform	33/221 (14,90)	NE [NE; NE]	20/225 (8,90)	NE [NE; NE]	1,69 [0,97; 2,95] 0,0603
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38/221 (17,20)	33,38 [33,38; NE]	15/225 (6,70)	NE [NE; NE]	2,52 [1,39; 4,59] 0,0017
SOC Untersuchungen	38/221 (17,20)	NE [NE; NE]	27/225 (12,00)	NE [NE; NE]	1,37 [0,83; 2,24] 0,2101
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	19/221 (8,60)	NE [NE; NE]	17/225 (7,60)	NE [NE; NE]	1,11 [0,58; 2,14] 0,7427
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30/221 (13,60)	NE [NE; NE]	9/225 (4,00)	NE [NE; NE]	3,36 [1,59; 7,07] 0,0007
PT Diarrhö	16/221 (7,20)	NE [NE; NE]	3/225 (1,30)	NE [NE; NE]	5,36 [1,56; > 9,99] 0,0028
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18/221 (8,10)	NE [NE; NE]	13/225 (5,80)	NE [NE; NE]	1,37 [0,67; 2,79] 0,3888

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12/221 (5,40)	33,02 [33,02; NE]	10/225 (4,40)	NE [NE; NE]	1,22 [0,52; 2,83] 0,6478

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
c: Zweiseitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test

Hinsichtlich häufiger schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC und PT, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, liegen statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib bei der SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 4,08 [2,26; 7,34]; p < 0,0001) und dem darunter aufgetretenen PT Hypertonie (HR [95%-KI]: 4,56 [2,43; 8,54]; p < 0,0001) vor. Außerdem bestehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib bezüglich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 3,36 [1,59; 7,07]; p = 0,0007), des darunter häufig aufgetretenen PT Diarrhö (HR [95%-KI]: 5,36 [1,56; > 9,99]; p = 0,0028) sowie der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95%-KI]: 2,52 [1,39; 4,59]; p = 0,0017). Die Ergebnisse zu schweren UE werden ausführlicher im Abschnitt 4.4.2 diskutiert.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**
RCT RELAY		
Sicherheit		
Häufige unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben		
SOC Untersuchungen	7/221 (3,20)	5/225 (2,20)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	3/221 (1,40)	4/225 (1,80)
PT Aspartat-Aminotransferase erhöht	1/221 (0,50)	1/225 (0,40)
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
PT Thrombozytenzahl vermindert	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6/221 (2,70)	2/225 (0,90)
PT Paronychie	3/221 (1,40)	0/225 (0,00)
PT Ausschlag pustulös	0/221 (0,00)	2/225 (0,90)
PT Influenza-Encephalitis	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
PT Herpes zoster	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
PT Septischer Schock	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	2/221 (0,90)	5/225 (2,20)
PT Leberfunktion anormal	1/221 (0,50)	3/225 (1,30)
PT Hepatitis	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
PT Arzneimittelbedingter Leberschaden	0/221 (0,00)	1/225 (0,40)
PT Lebererkrankung	0/221 (0,00)	1/225 (0,40)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4/221 (1,80)	1/225 (0,40)
PT Diarrhö	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
PT Erosive Gastritis	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
PT Dünndarmblutung	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
PT Stomatitis	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
PT Magengeschwür	0/221 (0,00)	1/225 (0,40)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2/221 (0,90)	4/225 (1,80)
PT Interstitielle Lungenerkrankung	0/221 (0,00)	2/225 (0,90)
PT Hämothorax	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**
PT Pleuraerguss	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
PT Hämoptyse	0/221 (0,00)	1/225 (0,40)
PT Pneumonitis	0/221 (0,00)	1/225 (0,40)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3/221 (1,40)	0/225 (0,00)
PT Proteinurie	2/221 (0,90)	0/225 (0,00)
PT Akute Nierenschädigung	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
SOC Gefäßerkrankungen	0/221 (0,00)	3/225 (1,30)
PT Embolie	0/221 (0,00)	2/225 (0,90)
PT Vaskulitis	0/221 (0,00)	1/225 (0,40)
SOC Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2/221 (0,90)	2/225 (0,90)
PT Dermatitis akneiform	2/221 (0,90)	0/225 (0,00)
PT Ausschlag	0/221 (0,00)	1/225 (0,40)
PT Erythematöser Hautausschlag	0/221 (0,00)	1/225 (0,40)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
PT Anämie	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	1/221 (0,50)	1/225 (0,40)
PT Angst	1/221 (0,50)	0/225 (0,00)
PT Anpassungsstörung	0/221 (0,00)	1/225 (0,40)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	0/221 (0,00)	1/225 (0,40)
PT Überempfindlichkeit	0/221 (0,00)	1/225 (0,40)
Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class Anmerkungen: Deskriptive Statistik		

Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten zum Behandlungsabbruch geführt haben, finden sich in der SOC Untersuchungen (Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib: 7 Patienten [3,2%] vs. 5 [2,2%]), der SOC Infektionen und parasitäre

Erkrankungen (6 [2,7%] vs. 2 [0,9%]) und der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (2 [0,9%] vs. 5 [2,2%]).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
RCT RELAY					
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für Ramucirumab					
Infusionsreaktionen	186/221 (84,16)	0,30 [0,26; 0,33]	188/225 (83,56)	0,26 [0,26; 0,30]	0,94 [0,77; 1,15] 0,5530
Hypertonie[d]	100/221 (45,25)	16,20 [10,25; NE]	27/225 (12,00)	NE [NE; NE]	4,45 [2,91; 6,82] < 0,0001
Proteinurie[e]	76/221 (34,39)	23,95 [16,49; NE]	19/225 (8,44)	NE [NE; NE]	4,46 [2,70; 7,38] < 0,0001
Arterielle thromboembolische Ereignisse	2/221 (0,90)	NE [NE; NE]	0/225 (0,00)	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,00; NE] 0,1600
Venöse thromboembolische Ereignisse	7/221 (3,17)	NE [NE; NE]	9/225 (4,00)	NE [NE; NE]	0,75 [0,28; 2,01] 0,5639
Blutungen/hämorrhagische Ereignisse	121/221 (54,75)	9,46 [7,39; 13,57]	59/225 (26,22)	NE [22,80; NE]	2,50 [1,83; 3,42] < 0,0001
Gastrointestinale Blutungsereignisse	23/221 (10,41)	NE [NE; NE]	6/225 (2,67)	NE [NE; NE]	3,74 [1,52; 9,20] 0,0020
Pulmonale Blutungsereignisse	15/221 (6,79)	NE [NE; NE]	4/225 (1,78)	NE [NE; NE]	3,63 [1,20; > 9,99] 0,0143
Gastrointestinale Perforation	1/221 (0,45)	NE [NE; NE]	0/225 (0,00)	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,00; NE] 0,3085
Kongestive Herzinsuffizienz	4/221 (1,81)	NE [NE; NE]	1/225 (0,44)	NE [NE; NE]	3,71 [0,41; > 9,99] 0,2094
Wundheilungskomplikationen	2/221 (0,90)	NE [NE; NE]	1/225 (0,44)	NE [NE; NE]	1,84 [0,17; > 9,99] 0,6127
Fistel	2/221 (0,90)	NE [NE; NE]	0/225 (0,00)	NE [NE; NE]	> 9,99 [0,00; NE] 0,1545

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
Leberversagen / Leberschädigung	140/221 (63,35)	2,73 [1,45; 4,57]	120/225 (53,33)	9,66 [2,33; 16,69]	1,33 [1,04; 1,70] 0,0229
Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom	0/221 (0,00)	NE [NE; NE]	0/225 (0,00)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für Erlotinib					
Interstitielle Lungenerkrankung	4/221 (1,81)	NE [NE; NE]	7/225 (3,11)	NE [NE; NE]	0,56 [0,17; 1,93] 0,3551
Hautreaktionen	212/221 (95,93)	0,26 [0,23; 0,30]	216/225 (96,00)	0,23 [0,23; 0,26]	0,91 [0,75; 1,10] 0,2918
Diarrhö	155/221 (70,14)	1,54 [0,92; 2,76]	160/225 (71,11)	0,95 [0,53; 1,81]	0,91 [0,73; 1,14] 0,4159
Nagelerkrankungen	3/221 (1,36)	NE [NE; NE]	1/225 (0,44)	NE [NE; NE]	2,71 [0,28; > 9,99] 0,3695

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
c: Zweiseitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
d: Hypertonie als UE von besonderem Interesse entspricht dem MedDRA PT Hypertonie
e: Proteinurie als UE von besonderem Interesse enthält die MedDRA PT Proteinurie und Protein im Urin vorhanden (1 Patient [0,5%] mit Ereignis unter Ramucirumab + Erlotinib).

Hinsichtlich UE von besonderem Interesse liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib bei Hypertonie (HR [95%-KI]: 4,45 [2,91; 6,82]; $p < 0,0001$) und Proteinurie (HR [95%-KI]: 4,46 [2,70; 7,38]; $p < 0,0001$) vor, wobei Hypertonie als UE von besonderem Interesse dem MedDRA PT Hypertonie entspricht. Proteinurie als UE von besonderem Interesse enthält die MedDRA PT Proteinurie und Protein im Urin vorhanden (1 Patient [0,5%] mit Ereignis unter Ramucirumab + Erlotinib). Beide UE sind bereits in Tabelle 4-47 dargestellt und anschließend beschrieben. Außerdem liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib bei Blutungen / hämorrhagischen Ereignissen (HR [95%-KI]: 2,50 [1,83; 3,42]; $p < 0,0001$), gastrointestinalen (HR [95%-KI]: 3,74 [1,52; 9,20]; $p = 0,0020$) bzw. pulmonalen Blutungsereignissen (HR [95%-KI]: 3,63 [1,20; > 9,99]; $p = 0,0143$) als Subkategorien zu Blutungen / hämorrhagischen Ereignissen sowie Leberversagen / Leberschädigung (HR [95%-KI]: 1,33 [1,04; 1,70]; $p = 0,0229$) vor. Weitere statistisch signifikante Unterschiede

liegen bei UE von besonderem Interesse nicht vor. Die Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse werden ausführlicher im Abschnitt 4.4.2 diskutiert.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenanalysen werden nachfolgend gemäß der Methodik in Abschnitt 4.2.5.5 und der dort beschriebenen Wahl der Trennpunkte dargestellt. Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da – wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben – nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet vorliegt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den

Subgruppenanalysen können Anhang 4-G entnommen werden. Subgruppenanalysen für häufige UE nach MedDRA SOC und PT werden ebenfalls in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-52: Matrix der Interaktions-p-Werte aus Subgruppenanalysen für Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Zielgröße Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)**	**Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)**	**Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)**	**Geografische Region**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Raucherstatus**	**Krankheitsstadium bei Diagnose**	**Lebermetastasen zu Baseline**	**EGFR-Mutation**	**EGFR-Testmethode**
Mortalität											
Gesamtüberleben	0,7341	0,5077	0,1607	0,7389	0,5131	0,3654	0,1978	**0,0145**	0,3741	0,0657	0,1172
Morbidität											
Progressionsfreies Überleben	0,1678	0,2085	**0,0278**	0,4591	0,9752	0,4982	0,1432	0,6554	0,6593	0,7305	**0,0028**
Progressionsfreies Überleben 2	0,2900	0,8134	0,1201	0,3384	0,6576	0,3509	0,1665	0,0661	0,3665	0,2021	**0,0074**
Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod	0,1063	0,9403	0,0942	0,9169	0,9432	0,9691	0,1707	0,2856	0,9331	0,3308	**0,0340**
Morbidität - Symptomatik											
Summenscore des LCSS	0,8967	0,7485	0,5799	0,0612	0,7197	0,7130	0,2603	0,3798	0,4519	0,4179	0,6178
ASBI (Average Symptom Burden Index)	0,8167	0,9696	0,4901	0,2512	0,9825	0,1692	0,7069	0,4070	0,2608	0,6309	0,1986
Appetitlosigkeit	0,8959	0,9059	0,9900	0,7774	0,5795	0,6719	0,7039	0,8276	**0,0117**	0,9365	0,7267
Müdigkeit	0,5479	0,4411	0,0527	**0,0054**	0,1737	0,3193	0,4838	0,1447	0,9345	0,8380	0,4031
Husten	0,1046	0,6112	0,8760	0,9442	0,2606	0,3105	0,6972	0,3426	0,1514	0,4434	0,7581
Kurzatmigkeit	0,1003	0,4958	0,7094	0,5440	0,7209	0,1314	0,5142	0,2878	**0,0327**	0,9360	0,4781
Sputum blutig	0,9754	0,6893	0,3453	0,7123	0,0793	0,5778	0,4268	0,5021	0,5225	0,2775	0,7477
Schmerzen	0,8351	0,5258	0,9373	0,9337	0,1851	0,0913	0,7824	0,1480	0,9177	0,8480	0,8802
Symptombelastung	0,1258	0,3803	0,1794	0,3868	0,7531	0,0644	0,0657	0,2727	0,7803	0,1334	0,7393
Aktivitätsbeeinträchtigung	**0,0444**	0,6454	0,8518	0,8458	0,2232	0,0700	0,8773	0,7460	0,3831	0,4295	0,8955
Lebensqualität	0,6694	0,5205	0,1203	0,3810	0,5867	0,1027	0,5938	0,5676	0,2353	0,7429	0,5125
Morbidität – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)											
Explorative Analyse (7 mm)	0,4607	0,9871	0,7637	0,6175	0,0524	0,5601	0,6576	0,4441	0,1545	0,9161	0,9217
Sensitivitätsanalyse (10 mm)	0,3248	0,9424	0,7086	0,5825	0,0810	0,6671	0,8608	0,4126	0,2568	0,9398	0,8425

Zielgröße Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)**	**Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)**	**Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)**	**Geografische Region**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Raucherstatus**	**Krankheitsstadium bei Diagnose**	**Lebermetastasen zu Baseline**	**EGFR-Mutation**	**EGFR-Testmethode**
Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention To Treat; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; mm: Millimeter; PS: Performance Status; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem Anmerkungen: Potentielle Interaktionen ($p < 0,05$) sind fett hervorgehoben. Subgruppenanalysen wurden nur für die Merkmale durchgeführt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassten. Deshalb fehlt der Endpunkt Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen in dieser Tabelle.											

Tabelle 4-53: Matrix der Interaktions-p-Werte aus Subgruppenanalysen für Sicherheitsendpunkte aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Zielgröße Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)**	**Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)**	**Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)**	**Geografische Region**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Raucherstatus**	**Krankheitsstadium bei Diagnose**	**Lebermetastasen zu Baseline**	**EGFR-Mutation**	**EGFR-Testmethode**
Sicherheit											
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse											
Jegliche unerwünschte Ereignisse	0,8105	0,1103	0,7653	0,4285	0,3826	0,5621	0,4548	**0,0078**	0,4260	0,4651	0,8557
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,5803	0,9450	0,5292	0,5851	0,5948	0,1594	0,0756	0,0527	0,6170	**0,0266**	0,8260
Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,3505	0,9235	0,0910	0,2934	0,4472	0,6947	0,9940	0,2436	0,8675	0,9342	0,5300
Jegliche unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	0,6471	0,1038	0,6450	0,8503	0,2444	0,8107	0,1064	0,1720	0,5298	0,2486	0,5612
Häufige unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT											
Häufige unerwünschte Ereignisse – alle Grade (Inzidenz ≥ 10% in mindestens einem Studienarm)											
PT											
Hypertonie[a]	**0,0190**	0,1648	0,0791	0,0545	0,6965	0,9693	0,7242	0,8320	0,1987	0,8973	0,0695
Alanin-Aminotransferase erhöht	**0,0357**	0,1954	0,9828	0,3715	0,6589	0,4516	0,8169	0,4426	0,2986	0,4723	0,4204
Aspartat-Aminotransferase erhöht	0,1129	0,0818	0,4188	0,2130	0,3137	0,9601	0,7889	0,3728	0,9394	0,8335	0,8876
Alopezie	0,3553	0,1976	0,6030	0,1754	**0,0029**	0,4842	0,3486	0,7611	0,3843	0,7967	0,6072
Proteinurie[b]	0,6702	0,3883	0,8103	0,4358	0,0807	0,6924	0,3776	0,1322	0,3266	0,1530	**0,0384**
Epistaxis	0,5983	0,1217	0,5255	0,3037	0,8872	0,9761	0,5728	0,5185	0,5684	0,9365	0,7217
Ödem peripher	0,8548	0,1115	0,4042	0,7124	0,7152	0,9538	0,6258	0,9871	0,5381	0,4177	0,3029
Fieber	0,6681	0,6455	0,9822	0,4583	0,1941	0,8262	0,5016	0,8746	0,6944	0,1090	0,1373
Kopfschmerzen	0,8082	0,4736	**0,0240**	**0,0365**	0,6148	0,3064	0,9534	0,9485	0,5118	0,7537	0,2677
Thrombozytenzahl vermindert	0,0773	0,2001	0,9680	**0,0375**	0,7319	0,5336	0,9999	0,5434	0,4234	0,1151	**0,0427**
SOC											
Untersuchungen	0,4303	0,1666	0,6075	0,2564	0,4010	0,8731	0,9889	0,8088	**0,0192**	0,9981	0,0696

Zielgröße Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)**	**Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)**	**Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)**	**Geografische Region**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Raucherstatus**	**Krankheitsstadium bei Diagnose**	**Lebermetastasen zu Baseline**	**EGFR-Mutation**	**EGFR-Testmethode**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,5819	0,8806	0,9953	0,7327	0,0574	0,1579	0,3417	0,8613	0,4836	0,9919	0,6218
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,7226	**0,0216**	0,5373	0,3108	0,6571	0,6438	0,9136	0,6909	0,3426	0,2600	0,6699
Gefäßerkrankungen	**0,0044**	0,4972	0,1663	0,0503	0,4275	0,2945	0,3044	0,9091	0,1012	0,4652	0,0780
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,3540	0,5902	0,3612	**0,0126**	0,4959	0,5330	0,8754	0,6024	0,1037	0,9584	0,8118
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,5098	0,9869	0,9202	0,8223	0,1710	0,1116	0,4016	0,2711	0,7851	0,9205	0,0825
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,7749	0,9758	0,4665	0,7137	0,3132	0,6849	0,1753	0,4058	0,7952	0,6296	0,1911
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Inzidenz ≥ 5% in mindestens einem Studienarm)											
SOC											
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	0,4269	0,7897	0,8036	0,3111	0,5983	0,3280	0,9999	0,8133	0,5842	0,0605	0,5579
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (Inzidenz ≥ 5% in mindestens einem Studienarm)											
PT											
Hypertonie (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,2111	0,2415	0,4381	0,1648	0,9448	0,8383	0,8483	0,9903	0,8915	0,9373	0,3777
Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,5340	0,7832	0,4730	0,4079	0,7572	0,3590	0,9793	0,9910	0,9921	0,9885	0,4809
SOC											
Gefäßerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,0804	0,1658	0,7544	0,2214	0,8623	0,8882	0,6485	0,7157	0,9765	0,7814	0,5765
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,6425	0,4156	0,5205	0,8741	0,8662	0,3610	0,8994	0,2223	0,1443	0,4530	**0,0440**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,6132	0,4609	0,5032	**0,0134**	0,9750	0,9334	0,7767	0,9892	0,9871	0,2100	0,8012

Zielgröße Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)**	**Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)**	**Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)**	**Geografische Region**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Raucherstatus**	**Krankheitsstadium bei Diagnose**	**Lebermetastasen zu Baseline**	**EGFR-Mutation**	**EGFR-Testmethode**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse											
Infusionsreaktionen	0,4851	0,5360	0,5760	0,5361	0,5445	0,3836	0,6916	0,5961	0,8547	0,1615	0,5433
Hypertonie[a]	**0,0190**	0,1648	0,0791	0,0545	0,6965	0,9693	0,7242	0,8320	0,1987	0,8973	0,0695
Proteinurie[b]	0,7273	0,4301	0,8425	0,4451	0,0738	0,7356	0,4716	0,1366	0,3124	0,1326	**0,0436**
Venöse Thromboembolische Ereignisse	0,9886	0,2721	NB	0,6608	NB	0,5296	0,9999	0,9922	0,9999	NB	0,4251
Blutungen/hämorrhagische Ereignisse	0,3905	0,7953	0,3270	**0,0197**	0,9694	0,6251	0,5598	0,8880	0,9225	0,4923	0,7156
Gastrointestinale Blutungsereignisse	0,9504	0,9175	0,5095	0,5726	0,6518	0,5602	0,7457	0,9908	0,9891	0,9064	0,2869
Pulmonale Blutungsereignisse	0,9905	0,1704	0,9751	0,5943	0,8060	0,2433	NB	0,9895	0,9897	0,7078	0,7071
Leberversagen/Leberverletzung	0,0869	0,6236	0,8564	0,1304	0,2280	0,7990	0,9582	0,3925	**0,0277**	0,6408	0,3717
Interstitielle Lungenerkrankung	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,9902	NB	NB	NB
Hautreaktionen	0,7803	0,8111	0,6400	0,1571	0,2287	0,8390	0,7254	0,6288	0,3806	0,1467	0,6001
Diarrhö	0,3613	0,2515	0,5384	0,0969	0,9503	0,8799	0,5490	0,1809	0,8341	0,6887	0,2995

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NB: nicht berechenbar; PS: Performance Status; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs: Versus

Anmerkungen:

a: Hypertonie als UE von besonderem Interesse entspricht dem MedDRA PT Hypertonie.

b: Proteinurie als UE von besonderem Interesse enthält die MedDRA PT Proteinurie und Protein im Urin vorhanden (1 Patient [0,5%] mit Ereignis unter Ramucirumab + Erlotinib).

Potentielle Interaktionen ($p < 0,05$) sind fett hervorgehoben.

Subgruppenanalysen wurden für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Mortalität

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für Mortalität aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt Subgruppe	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der Inter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,0145
Stadium IV	30/195 (15,38)	NE [NE; NE]	40/189 (21,16)	NE [NE; NE]	0,72 [0,45; 1,15] 0,1671	
Andere	7/29 (24,14)	28,52 [22,34; NE]	1/34 (2,94)	NE [NE; NE]	11,55 [1,42; 94,23] 0,0039	

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
c: Zweiseitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
d: Basierend auf Cox-Regression

Beim Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich eine Effektmodifikation durch das Krankheitsstadium bei Diagnose (p = 0,0145). Während in der Subgruppe Stadium IV (HR [95%-KI]: 0,72 [0,45; 1,15]; p = 0,1671) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag, zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit anderen Krankheitsstadien ein signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 11,55 [1,42; 94,23]; p = 0,0039). In dieser Subgruppe traten 8 Todesfälle auf, 7 Patienten (24,14%) verstarben im Ramucirumab + Erlotinib-Arm und 1 Patient (2,94%) im Placebo + Erlotinib-Arm.

Morbidität

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für Morbidität aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt Subgruppe	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der Inter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben						
Altersgruppe 2						0,0278
< 70 Jahre	88/160 (55,00)	19,35 [15,08; 21,55]	128/166 (77,11)	11,24 [10,84; 12,65]	0,54 [0,41; 0,71] < 0,0001	
≥ 70 Jahre	34/64 (53,13)	21,42 [15,15; 22,14]	30/59 (50,85)	19,22 [10,61; 27,63]	1,04 [0,64; 1,71] 0,8690	
EGFR-Testmethode						0,0028
therascreen® / cobas®	46/96 (47,92)	22,08 [19,58; 25,10]	74/101 (73,27)	11,17 [9,69; 13,64]	0,40 [0,27; 0,58] < 0,0001	
Andere	76/128 (59,38)	15,18 [13,87; 19,35]	84/124 (67,74)	12,45 [11,07; 15,31]	0,87 [0,64; 1,19] 0,3928	
Progressionsfreies Überleben 2						
EGFR-Testmethode						0,0074
therascreen® / cobas®	17/96 (17,71)	NE [33,08; NE]	37/101 (36,63)	28,03 [23,69; NE]	0,40 [0,22; 0,71] 0,0012	
Andere	44/128 (34,38)	NE [23,79; NE]	42/124 (33,87)	NE [26,15; NE]	1,07 [0,70; 1,63] 0,7702	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod						
EGFR-Testmethode						0,0340
therascreen® / cobas®	52/96 (54,17)	22,47 [17,61; 24,35]	71/101 (70,30)	12,45 [11,07; 16,49]	0,51 [0,35; 0,74] 0,0002	
Andere	82/128 (64,06)	15,31 [13,44; 18,00]	90/124 (72,58)	12,32 [11,01; 15,21]	0,88 [0,65; 1,19] 0,4021	

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
c: Zweiseitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
d: Basierend auf Cox-Regression

Bei den Endpunkten progressionsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben 2 und Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod gab es Effektmodifikationen durch die Subgruppe EGFR-Testmethode (p = 0,0028, bzw. p = 0,0074, bzw. p = 0,0340). In diesen drei Endpunkten profitierten die Patienten, die mit therascreen® oder cobas® getestet wurden, von der Behandlung Ramucirumab + Erlotinib, während die Effekte in der Subgruppe der Patienten, deren EGFR-Status mit anderen Methoden getestet wurde, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten (Tabelle 4-55). In einer zusätzlichen Analyse ergab sich, dass dieser Unterschied auf ostasiatische Patienten zurückzuführen ist. Für die Regionen Europäische Union und Nordamerika waren die HR in den jeweiligen Subgruppen konsistent (HR [95%-KI]: 0,68 [0,36; 1,28) vs. HR [95%-KI]: 0,51 [0,21; 1,21]) [73].

Zusätzlich zur Testung der EGFR-Mutation an den jeweiligen klinischen Zentren, die bei jedem Patienten durchgeführt wurden, wurden bei 316 Patienten (70% der ITT-Population) während der Studie mit der therascreen® EGFR-Testmethode im Voraus geplante, zentrale Tests an Archivgewebeproben durchgeführt. Dabei wurde bei 305 Patienten (96,5%) ebenfalls eine EGFR-aktivierende Mutation festgestellt und somit die lokalen EGFR-Testergebnisse bestätigt. Das Fehlen eines positiven Befunds bei 11 Patienten (3,5%) wurde dadurch erklärt, dass die Proben aus verschiedenen Gewebeschnitten stammten und diese Gewebeproben heterogen waren. Des Weiteren bestätigten die zentralen Tests eine EGFR-aktivierende Mutation zu 95%, wenn der lokale Test therascreen® oder cobas® war, und zu 97%, wenn der lokale Test mit einer anderen Methode durchgeführt wurde. Dadurch können unterschiedliche Raten an falsch positiven Testergebnissen aufgrund der jeweiligen Testmethode ausgeschlossen werden.

Auch in Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung der 11 Patienten, bei denen eine EGFR-aktivierende Mutation nicht bestätigt wurde, veränderte sich der Effektschätzer für das progressionsfreie Überleben nur unwesentlich im Vergleich zur Analyse mit allen 316 Patienten, für die zentrale Tests vorgenommen wurden (N = 305 Patienten mit positivem zentralen Gewebetest: HR [95%-KI]: 0,61 [0,45; 0,82]; N = 316 Patienten mit zentralen Gewebetest: HR [95%-KI]: 0,62 [0,47; 0,83]) [30].

Ferner lieferten weitere Analysen unter Berücksichtigung der Baseline-Charakteristika keine Erklärung für die Heterogenität der Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben bezüglich der EGFR-Testmethode, weshalb der Vorteil unter der Behandlung Ramucirumab + Erlotinib unabhängig von der Testmethode gesehen wird.

Des Weiteren gab es beim Endpunkt progressionsfreies Überleben eine Effektmodifikation durch die Subgruppe Alter (p = 0,0278). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib in der Subgruppe < 70 Jahre (HR [95%-KI]: 0,54 [0,41; 0,71]; p < 0,0001), während in der Subgruppe ≥ 70 Jahre kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 1,04 [0,64; 1,71]; p = 0,8690).

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für Morbidität (Symptomatik anhand des LCSS) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt Subgruppe	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der Interaktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität – Symptomatik						
Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Items Appetitlosigkeit ≥ 15 mm						
Lebermetastasen zu Baseline						0,0117
Ja	5/21 (23,81)	NE [13,83; NE]	13/24 (54,17)	10,68 [1,48; 21,22]	0,27 [0,09; 0,77] 0,0088	
Nein	116/203 (57,14)	4,17 [2,50; 7,39]	106/201 (52,74)	9,72 [5,62; 14,98]	1,20 [0,92; 1,56] 0,1839	
Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Items Müdigkeit ≥ 15 mm						
Altersgruppe 3						0,0054
< 75 Jahre	102/195 (52,31)	7,20 [3,25; 24,64]	96/196 (48,98)	9,72 [6,05; 21,22]	1,13 [0,86; 1,49] 0,3951	
≥ 75 Jahre	11/29 (37,93)	NE [4,01; NE]	20/29 (68,97)	1,77 [0,59; 10,68]	0,34 [0,16; 0,71] 0,0029	
Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Items Kurzatmigkeit ≥ 15 mm						
Lebermetastasen zu Baseline						0,0327
Ja	8/21 (38,10)	20,76 [6,01; NE]	15/24 (62,50)	4,24 [2,30; 26,74]	0,43 [0,18; 1,04] 0,0553	
Nein	87/203 (42,86)	21,03 [7,89; NE]	73/201 (36,32)	23,46 [14,98; NE]	1,26 [0,93; 1,72] 0,1401	
Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Items Aktivitätsbeeinträchtigung ≥ 15 mm						
Geschlecht						0,0444
Männlich	45/83 (54,22)	7,89 [2,66; NE]	46/83 (55,42)	4,17 [3,25; 15,01]	0,89 [0,59; 1,34] 0,5623	
Weiblich	81/141 (57,45)	3,68 [2,50; 9,86]	66/142 (46,48)	12,85 [6,97; NE]	1,50 [1,08; 2,08] 0,0139	

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; mm: Millimeter; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
c: Zweiseitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
d: Basierend auf Cox-Regression

In einzelnen Symptomskalen des LCSS gab es bei den Auswertungen der Zeit bis zur Verschlechterung des Scores ≥ 15 mm Effektmodifikationen durch die Subgruppen Alter, Geschlecht und Lebermetastasen zu Baseline.

Im Item Appetitlosigkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib in der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,27 [0,09; 0,77]; p = 0,0088), während in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 1,20 [0,92; 1,56]; p = 0,1839). Der p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal betrug 0,0117.

Im Item Müdigkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib in der Subgruppe der Patienten ≥ 75 Jahre (HR [95%-KI]: 0,34 [0,16; 0,71]; p = 0,0029), während in der Subgruppe der Patienten < 75 Jahre kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 1,13 [0,86; 1,49]; p = 0,3951). Der p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal betrug 0,0054.

Im Item Kurzatmigkeit zeigte sich ein numerischer Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib in der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,43 [0,18; 1,04]; p = 0,0553), während in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 1,26 [0,93; 1,72]; p = 0,1401). Der p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal betrug 0,0327.

Im Item Aktivitätsbeeinträchtigung zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib in der Subgruppe der weiblichen Patienten (HR [95%-KI]: 1,50 [1,08; 2,08]; p = 0,0139), während in der Subgruppe der männlichen Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 0,89 [0,59; 1,34]; p = 0,5623). Der p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal betrug 0,0444.

Sicherheit

Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Studie **Zielgröße** Endpunkt Subgruppe	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der Inter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse						
Jegliche unerwünschte Ereignisse						
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,0078
Stadium IV	193/193 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	189/189 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	1,13 [0,93; 1,39] 0,2539	
Andere	28/28 (100,0)	0,26 [0,13; 0,36]	34/34 (100,0)	0,15 [0,07; 0,20]	0,53 [0,31; 0,90] 0,0135	
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
EGFR-Mutation						0,0266
Deletion in Exon 19	38/122 (31,15)	26,68 [24,35; NE]	19/120 (15,83)	NE [NE; NE]	2,14 [1,23; 3,72] 0,0056	
Substitution (L858R) in Exon 21	26/97 (26,80)	NE [23,79; NE]	28/105 (26,67)	25,53 [20,53; NE]	0,86 [0,51; 1,48] 0,5925	

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
c: Zweiseitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
d: Basierend auf Cox-Regression.

Für die Gesamtrate jeglicher SUE gab es eine Effektmodifikation durch die Subgruppe EGFR-Mutation (p = 0,0266). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, mit einem höheren Risiko für SUE unter Ramucirumab + Erlotinib in der Subgruppe mit einer Deletion in Exon 19 (HR [95%-KI]: 2,14 [1,23; 3,72]; p = 0,0056), während in der Subgruppe der Patienten mit einer Substitution (L858R) in Exon 21 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 0,86 [0,51; 1,48]; p = 0,5925).

Außerdem gab es für die Gesamtrate jeglicher UE eine Effektmodifikation durch das Krankheitsstadium bei Diagnose (p = 0,0078). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, mit einem niedrigeren Risiko für UE unter

Ramucirumab + Erlotinib in der Subgruppe mit anderen Krankheitsstadien (HR [95%-KI]: 0,53 [0,31; 0,90]; p = 0,0135), während in der Subgruppe der Patienten mit Krankheitsstadium IV kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 1,13 [0,93; 1,39]; p = 0,2539).

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt Subgruppe	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der Interaktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit – häufige unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT						
Hypertonie (PT)						
Geschlecht						0,0190
Männlich	32/82 (39,02)	NE [10,58; NE]	14/83 (16,87)	NE [NE; NE]	2,39 [1,28; 4,49] 0,0052	
Weiblich	68/139 (48,92)	14,03 [6,47; NE]	13/142 (9,15)	NE [NE; NE]	6,80 [3,75; 12,32] < 0,0001	
Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)						
Geschlecht						0,0357
Männlich	29/82 (35,37)	NE [NE; NE]	29/83 (34,94)	NE [11,99; NE]	0,97 [0,58; 1,62] 0,8887	
Weiblich	65/139 (46,76)	19,12 [3,68; NE]	41/142 (28,87)	NE [NE; NE]	1,95 [1,32; 2,89] 0,0007	
Alopezie (PT)						
Geografische Region						0,0029
Ostasien	58/164 (35,37)	NE [NE; NE]	25/170 (14,71)	NE [NE; NE]	2,67 [1,67; 4,28] < 0,0001	
Andere	17/57 (29,82)	NE [NE; NE]	19/55 (34,55)	NE [5,55; NE]	0,79 [0,41; 1,51] 0,4667	
Proteinurie (PT)						
EGFR-Testmethode						0,0384
therascreen® / cobas®	37/94 (39,36)	23,95 [14,92; NE]	14/101 (13,86)	NE [NE; NE]	2,74 [1,48; 5,08] 0,0008	
Andere	38/127 (29,92)	NE [17,58; NE]	5/124 (4,03)	NE [NE; NE]	8,94 [3,52; 22,74] < 0,0001	
Kopfschmerzen (PT)						
Altersgruppe 2						0,0240
< 70 Jahre	31/157 (19,75)	NE [NE; NE]	11/166 (6,63)	NE [NE; NE]	2,94 [1,48; 5,86] 0,0013	
≥ 70 Jahre	2/64 (3,13)	NE [NE; NE]	5/59 (8,47)	NE [23,59; NE]	0,39 [0,08; 2,00] 0,2409	
Altersgruppe 3						0,0365

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt Subgruppe	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der Inter-aktion[d]**
< 75 Jahre	32/192 (16,67)	NE [NE; NE]	12/196 (6,12)	NE [NE; NE]	2,72 [1,40; 5,28] 0,0021	
≥ 75 Jahre	1/29 (3,45)	NE [NE; NE]	4/29 (13,79)	NE [15,64; NE]	0,22 [0,03; 1,99] 0,1404	
Thrombozytenzahl vermindert (PT)						
Altersgruppe 3						0,0375
< 75 Jahre	30/192 (15,63)	NE [NE; NE]	4/196 (2,04)	NE [NE; NE]	7,39 [2,60; 20,97] < 0,0001	
≥ 75 Jahre	1/29 (3,45)	NE [NE; NE]	2/29 (6,90)	NE [NE; NE]	0,53 [0,05; 5,79] 0,5927	
EGFR-Testmethode						0,0427
therascreen® / cobas®	8/94 (8,51)	NE [NE; NE]	4/101 (3,96)	NE [NE; NE]	1,74 [0,52; 5,81] 0,3626	
Andere	23/127 (18,11)	NE [NE; NE]	2/124 (1,61)	NE [NE; NE]	12,34 [2,91; 52,37] < 0,0001	
Untersuchungen (SOC)						
Lebermetastasen zu Baseline						0,0192
Ja	12/21 (57,14)	3,78 [0,46; NE]	18/24 (75,00)	1,20 [0,33; 10,12]	0,57 [0,27; 1,20] 0,1253	
Nein	149/200 (74,50)	1,84 [1,38; 3,15]	121/201 (60,20)	3,12 [1,87; 8,31]	1,40 [1,10; 1,78] 0,0058	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
Altersgruppe 1						0,0216
< 65 Jahre	68/102 (66,67)	6,87 [4,83; 9,20]	63/114 (55,26)	10,15 [6,87; 17,48]	1,29 [0,92; 1,82] 0,1395	
≥ 65 Jahre	79/119 (66,39)	5,78 [3,02; 9,00]	40/111 (36,04)	19,58 [13,70; NE]	2,38 [1,62; 3,49] < 0,0001	
Gefäßerkrankungen (SOC)						
Geschlecht						0,0044
Männlich	34/82 (41,46)	NE [10,32; NE]	21/83 (25,30)	NE [15,54; NE]	1,66 [0,96; 2,86] 0,0692	
Weiblich	76/139 (54,68)	12,72 [6,31; 15,38]	21/142 (14,79)	NE [NE; NE]	4,74 [2,92; 7,70] < 0,0001	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
Altersgruppe 3						0,0126

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt Subgruppe	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der Inter-aktion[d]**
< 75 Jahre	88/192 (45,83)	17,51 [11,04; NE]	56/196 (28,57)	29,47 [29,47; NE]	1,66 [1,19; 2,33] 0,0027	
≥ 75 Jahre	9/29 (31,03)	NE [1,84; NE]	15/29 (51,72)	8,18 [1,87; NE]	0,58 [0,25; 1,33] 0,1931	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)						
EGFR-Testmethode						0,0440
therascreen® / cobas®	13/94 (13,83)	NE [NE; NE]	9/101 (8,91)	NE [NE; NE]	1,36 [0,58; 3,19] 0,4835	
Andere	25/127 (19,69)	33,38 [23,79; 33,38]	6/124 (4,84)	NE [NE; NE]	4,60 [1,88; 11,27] 0,0002	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)						
Altersgruppe 3						0,0134
< 75 Jahre	26/192 (13,54)	NE [NE; NE]	4/196 (2,04)	NE [NE; NE]	6,58 [2,29; 18,85] 0,0001	
≥ 75 Jahre	4/29 (13,79)	NE [NE; NE]	5/29 (17,24)	NE [14,10; NE]	0,79 [0,21; 2,93] 0,7185	

Abkürzungen: CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
c: Zweiseitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
d: Basierend auf Cox-Regression

In den Subgruppenanalysen der häufigen UE nach MedDRA SOC und PT gab es in einzelnen Fällen Effektmodifikationen durch die Subgruppen Alter, Geschlecht, geografische Region, EGFR-Testmethode und Lebermetastasen zu Baseline.

Für die PT Hypertonie (p = 0,0190) und Alanin-Aminotransferase erhöht (p = 0,0357) sowie für die SOC Gefäßerkrankungen (p = 0,0044) gab es eine Effektmodifikation durch die Subgruppe Geschlecht. Für Hypertonie zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib in beiden Subgruppen, wobei der Effekt bei den weiblichen Patienten (HR [95%-KI]: 6,80 [3,75; 12,32]; p < 0,0001) etwas deutlicher ausgeprägt war als bei männlichen Patienten (HR [95%-KI]: 2,39 [1,28; 4,49]; p = 0,0052). Für Alanin-Aminotransferase erhöht zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib in der Subgruppe der weiblichen Patienten (HR [95%-KI]:

1,95 [1,32; 2,89]; p = 0,0007), während in der Subgruppe der männlichen Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 0,97 [0,58; 1,62]; p = 0,8887). Ebenso bei der SOC Gefäßerkrankungen, wo bei weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 4,74 [2,92; 7,70]; p < 0,0001) und bei männlichen Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 1,66 [0,96; 2,86]; p = 0,0692) vorlag.

Durch die Subgruppe Alter gab es Effektmodifikationen für die PT Kopfschmerzen (2. Alterssubgruppe: p = 0,0240, 3. Alterssubgruppe: p = 0,0365) und Thrombozytenzahl vermindert (p = 0,0375), sowie der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (p = 0,0216), der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (p = 0,0126) und der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3, p = 0,0134). In den meisten Fällen lag ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib in der jüngeren Alterssubgruppe vor, während in der älteren Subgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag. Dies war der Fall bei

- Kopfschmerzen (< 70 Jahre: HR [95%-KI]: 2,94 [1,48; 5,86]; p = 0,0013 vs. ≥ 70 Jahre HR [95%-KI]: 0,39 [0,08; 2,00]; p = 0,2409 bzw. < 75 Jahre: HR [95%-KI]: 2,72 [1,40; 5,28]; p = 0,0021 vs. ≥ 75 Jahre: HR [95%-KI]: 0,22 [0,03; 1,99]; p = 0,1404),

- Thrombozytenzahl vermindert (< 75 Jahre: HR [95%-KI]: 7,39 [2,60; 20,97]; p < 0,0001 vs. ≥ 75 Jahre: HR [95%-KI]: 0,53 [0,05; 5,79]; p = 0,5927),

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (< 75 Jahre: HR [95%-KI]: 1,66 [1,19; 2,33]; p = 0,0027 vs. ≥ 75 Jahre: HR [95%-KI]: 0,58 [0,25; 1,33]; p = 0,1931),

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (< 75 Jahre: HR [95%-KI]: 6,58 [2,29; 18,85]; p = 0,0001 vs. ≥ 75 Jahre: HR [95%-KI]: 0,79 [0,21; 2,93]; p = 0,7185).

Für den PT Alopezie gab es eine Effektmodifikation durch die Subgruppe geografische Region (p = 0,0029). Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib in der Subgruppe der Patienten aus Ostasien (HR [95%-KI]: 2,67 [1,67; 4,28]; p < 0,0001), während in der Subgruppe der Patienten aus anderen Regionen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI: 0,79 [0,41; 1,51]; p = 0,4667).

Durch die Subgruppe EGFR-Testmethode gab es Effektmodifikationen für die PT Proteinurie (p = 0,0384), PT Thrombozytenzahl vermindert (p = 0,0427) sowie die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥3, p = 0,0440). Für Proteinurie zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib in beiden Subgruppen, sowohl bei den mit therascreen® / cobas® getesteten Patienten (HR [95%-KI]: 2,74 [1,48; 5,08] p = 0,0008) als auch bei mit anderen Methoden getesteten Patienten HR [95%-KI]: 8,94 [3,52; 22,74]; p < 0,0001). Für Thrombozytenzahl vermindert zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib bei den mit anderen Methoden getesteten Patienten (HR [95%-KI]: 12,34 [2,91; 52,37]; p < 0,0001), während bei den mit therascreen® / cobas®

getesteten Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 1,74 [0,52; 5,81]; p = 0,3626). Ebenso bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, wobei mit anderen Methoden getesteten Patienten ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 4,60 [1,88; 11,27]; p = 0,0002) und bei den mit therascreen® / cobas® getesteten Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 1,36 [0,58; 3,19]; p = 0,4835).

Für die SOC Untersuchungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab + Erlotinib in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen zu Baseline (HR [95%-KI]: 1,40 [1,10; 1,78]; p = 0,0058), während in der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 0,57 [0,27; 1,20]; p = 0,1253).

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019 **Studie** **Zielgröße** Endpunkt Subgruppe	**Ramucirumab + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Placebo + Erlotinib** **Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der Inter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit – unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypertonie						
Geschlecht						0,0190
Männlich	32/82 (39,02)	NE [10,58; NE]	14/83 (16,87)	NE [NE; NE]	2,39 [1,28; 4,49] 0,0052	
Weiblich	68/139 (48,92)	14,03 [6,47; NE]	13/142 (9,15)	NE [NE; NE]	6,80 [3,75; 12,32] < 0,0001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Proteinurie						
EGFR-Testmethode						0,0436
therascreen® / cobas®	38/94 (40,43)	22,97 [14,69; NE]	14/101 (13,86)	NE [NE; NE]	2,83 [1,53; 5,22] 0,0005	
Andere	38/127 (29,92)	NE [17,58; NE]	5/124 (4,03)	NE [NE; NE]	8,94 [3,52; 22,74] < 0,0001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Blutungen / hämorrhagische Ereignisse						
Altersgruppe 3						0,0197
< 75 Jahre	112/192 (58,33)	8,25 [5,75; 11,70]	49/196 (25,00)	NE [23,03; NE]	2,84 [2,03; 3,99] < 0,0001	
≥ 75 Jahre	9/29 (31,03)	14,92 [9,10; NE]	10/29 (34,48)	19,58 [7,72; NE]	0,94 [0,38; 2,33] 0,8937	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberversagen / Leberschädigung						
Lebermetastasen zu Baseline						0,0277
Ja	8/21 (38,10)	NE [0,46; NE]	15/24 (62,50)	2,79 [0,89; 12,22]	0,54 [0,22; 1,31] 0,1642	
Nein	132/200 (66,00)	2,27 [1,41; 4,34]	105/201 (52,24)	9,69 [2,33; 24,41]	1,46 [1,13; 1,89] 0,0038	

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung
c: Zweiseitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
d: Basierend auf Cox-Regression

In den Subgruppenanalysen der UE von besonderem Interesse gab es in einzelnen Fällen Effektmodifikationen durch die Subgruppen Alter, Geschlecht, EGFR-Testmethode und Lebermetastasen zu Baseline.

Für Hypertonie zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib in beiden Subgruppen, wobei der Effekt bei den weiblichen Patienten (HR [95%-KI]: 6,80 [3,75; 12,32]; p < 0,0001) etwas deutlicher ausgeprägt war als bei männlichen Patienten (HR [95%-KI]: 2,39 [1,28; 4,49]; p = 0,0052).

Für Proteinurie zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib in beiden Subgruppen, sowohl bei den mit therascreen® / cobas® getesteten Patienten (HR [95%-KI]: 2,83 [1,53; 5,22]; p = 0,0005) als auch bei mit anderen Methoden getesteten Patienten (HR [95%-KI]: 8,94 [3,52; 22,74]; p < 0,0001).

Für Blutungen / hämorrhagische Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ramucirumab + Erlotinib in der Subgruppe der Patienten < 75 Jahre (HR [95%-KI]: 2,84 [2,03; 3,99]; p < 0,0001), während in der Subgruppe der Patienten ≥ 75 Jahre kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 0,94 [0,38; 2,33]; p = 0,8937).

Für Leberversagen / Leberschädigung zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab + Erlotinib in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen zu Baseline (HR [95%-KI]: 1,46 [1,13; 1,89]; p = 0,0038), während in der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (HR [95%-KI]: 0,54 [0,22; 1,31]; p = 0,1642).

Fazit der Subgruppenanalysen

Alle festgestellten Effektmodifikationen waren quantitativer Art, d. h. die Effektschätzer in den verschiedenen Subgruppen unterscheiden sich lediglich in ihrem Ausmaß. Qualitative Interaktionen, d. h. signifikante Effektschätzer in den einzelnen Subgruppen, die in unterschiedliche Richtung zeigen, wurden bei keinem Endpunkt festgestellt.

Insgesamt wurden im Rahmen der Nutzenbewertung 580 Heterogenitätstests durchgeführt (54 Endpunkte in 11 Subgruppen, wobei 14 Tests aufgrund zu geringer Fallzahlen in einzelnen Subgruppen nicht berechenbar waren). Durch multiples Testen auf derselben Datengrundlage erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe zufällig statistische Signifikanz erreichen. Bei dieser Anzahl von Tests werden (bei einem Signifikanzniveau des Fehlers 1. Art von 0,05) 29 rein zufällig statistisch signifikante Testergebnisse erwartet. Den Übersichtstabellen der Interaktions-p-Werte für Mortalität und Morbidität (Tabelle 4-52) und Sicherheit (Tabelle 4-53) sind insgesamt 28 Testergebnisse mit Vorliegen einer Interaktion (p < 0,05) zu entnehmen. Da sich bei den signifikanten Tests zudem keine Struktur, im Sinne einer Konzentration auf bestimmte Subgruppenmerkmale oder Endpunkte, erkennen lässt, werden diese Ergebnisse unter Berücksichtigung der Problematik

des mehrfachen Testens als erwartbar und nicht relevant für das Fazit der Nutzenbewertung eingestuft. Somit ergaben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen insgesamt ein homogenes Bild.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Für die Fragestellung liegt die Zulassungsstudie RELAY der Phase 3 vor. Der hierfür relevante Teil B der Studie ist randomisiert, doppelt verblindet, und vergleicht parallel die Behandlungen Ramucirumab + Erlotinib mit Placebo + Erlotinib. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach EGFR-Mutationstyp (Deletion in Exon 19 vs. Substitution [L858R] in Exon 21), Geschlecht (männlich vs. weiblich), geografische Region (Ostasien vs. andere Länder) und EGFR-Testmethode (therascreen® und cobas® vs. andere PCR- und sequenzbasierte Verfahren). In der Studie wurden ausschließlich nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eingeschlossen, deren Tumore eine Deletion in Exon 19 oder eine Substitution (L858R) in Exon 21 des Gens für den EGFR aufweisen. Gemäß Studienprotokoll erhielten die Patienten täglich Erlotinib 150 mg oral und 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht Ramucirumab bzw. Placebo in zweiwöchigen Zyklen intravenös über etwa 60 Minuten. Die Patienten wurden behandelt, bis ein radiografischer oder symptomatischer Progress auftrat, inakzeptable Toxizität die Beendigung der Behandlung erforderte, Widerruf der Einwilligung zur weiteren Studienteilnahme erfolgte oder ein anderes Kriterium für einen Studienabbruch auftrat. Nach Behandlungsende folgte ein 30-tägiges Kurzzeit-Follow-up und anschließendes Langzeit-Follow-up mit einer bildgebenden Untersuchung des Ansprechens mittels CT bzw. MRT alle 6 Wochen (nach 72 Wochen alle 12 Wochen). Die ITT-Population umfasst 449 Patienten (Ramucirumab + Erlotinib (n = 224) und Placebo + Erlotinib (n = 225) aus den Ländern Südkorea, Hongkong, Japan, Taiwan, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Rumänien, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich. Primärer Endpunkt ist progressionsfreies Überleben, sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens, EQ-5D VAS und der patientenberichtete Fragebogen LCSS zur Beurteilung von lungenkrebsspezifischen Symptomen und deren Auswirkung auf die Lebensqualität. Weitere explorative Endpunkte sind progressionsfreies Überleben 2 und Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen. Außerdem wurden unerwünschte Ereignisse nach MedDRA Standard (Version 21.1, CTCAE Version 4.0) erfasst. Die Studie ist

laufend, seit 5 / 2015, und wird nach Bewertung der finalen Analyse zum Gesamtüberleben (voraussichtlich Q2 / 2023) enden. Das Verzerrungspotenzial für die Studie wird insgesamt als niedrig bewertet.

Zum Datenschnitt 23.01.2019 wurde die geplante Anzahl von 270 Ereignissen (Krankheitsprogression oder Tod) für die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens überschritten. 280 Patienten (122 (54,5%) unter Ramucirumab + Erlotinib vs. 158 (70,2%) unter Placebo + Erlotinib) wiesen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts einen Krankheitsprogress auf (oder verstarben). Das mediane progressionsfreie Überleben liegt im Ramucirumab + Erlotinib-Arm mit 19,35 Monaten 7 Monate über dem im Placebo + Erlotinib-Arm (12,39 Monate). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist für das progressionsfreie Überleben statistisch signifikant zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 0,59 [0,46; 0,76]; p < 0,0001). Die verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens unter Ramucirumab + Erlotinib steht im Zusammenhang mit einer verlängerten Dauer des Ansprechens. So zeigte sich hinsichtlich der Dauer des Ansprechens trotz nahezu gleich hoher Ansprechraten (n = 171 (76,3%) vs. n = 168 (74,4%); objektives Ansprechen: RR [95%-KI]: 1,02 [0,92; 1,14]; p = 0,6804; Krankheitskontrollrate: RR [95%-KI]: 1,00 [0,96; 1,04]; p = 0,8150) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,81]; p = 0,0003).

Beim Gesamtüberleben zeigten sich numerische Vorteile von Ramucirumab + Erlotinib, gegenüber Placebo + Erlotinib (n = 37 (16,5%) vs. 42 (18,7%) Todesfälle) aber der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist zum Zeitpunkt der Auswertung nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,83 [0,53; 1,30]; p = 0,4209). Der Median im Gesamtüberleben wurde in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Daten sind zu diesem Zeitpunkt noch nicht reif für eine aussagekräftige Interpretation. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben soll gemäß Studienprotokoll bei ca. 300 Todesfällen und 35% Zensierungen durchgeführt werden. Der Zeitpunkt der finalen Analyse zum Gesamtüberleben wird auf Ende Q2 / 2023 antizipiert.

Bezüglich des progressionsfreien Überleben 2 war der Unterschied zwischen den Behandlungen zum Datenschnitt 23.01.2019 ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 0,69 [0,49; 0,97]; p = 0,0325). Insgesamt 140 Patienten (61 [27,2%] vs. 79 [35,1%]) wiesen einen zweiten Krankheitsprogress auf oder waren verstorben. Das mediane progressionsfreie Überleben 2 wurde in beiden Armen noch nicht erreicht.

Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod liegt im Ramucirumab + Erlotinib-Arm mit 17,64 Monaten ca. 5 Monate über der im Placebo + Erlotinib-Arm (12,45 Monate). Auch hier ist der Unterschied zwischen den Behandlungen statistisch signifikant zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 0,68 [0,54; 0,87]; p = 0,0016).

Für den patientenberichteten Fragebogen LCSS wurde in der Studie RELAY gemäß de Marinis et al. (2008) [27] eine Verschlechterung bei einer Zunahme ≥ 15 mm des Mittelwerts oder von

Einzelitems präspezifiziert. Der LCSS hatte mit über 92% eine hohe Rücklaufquote bis zum Behandlungsende. 211 (94,2%) vs. 215 (96,7%) Patienten hatten mindestens eine Messung zu Baseline und eine weitere Messung während der Behandlungsphase. In der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich lediglich für das Item Sputum blutig ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 1,94 [1,17; 3,23]; p = 0,0096). Da zu diesem Item die untere Konfidenzgrenze der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g [95%-KI]: 0,26 [0,07; 0,45] die Irrelevanzschwelle von 0,2 nicht übersteigt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um einen irrelevanten Effekt handelt. Für weitere einzelne Items, für den LCSS-Summenscore bzw. für den ASBI liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Die EQ-5D VAS hatte eine vergleichbar hohe Rücklaufquote (> 93%). In der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS zeigten sich vergleichbare Ergebnisse in beiden Studienarmen (Analyse bis zur ersten Verschlechterung der Skala um mindestens 7 mm: HR [95%-KI]: 0,93 [0,72; 1,21]; p = 0,5935, Sensitivitätsanalyse mit Verschlechterung um mindestens 10 mm: HR [95%-KI]: 0,95 [0,74; 1,23]; p = 0,7044). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Veränderung zu Baseline ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (LS Mean Differenz [95%-KI]: 1,00 [-1,37; 3,38]; p = 0,4080).

Bei 2 (0,9%) Patienten unter Ramucirumab + Erlotinib und 8 (3,6%) Patienten unter Placebo + Erlotinib wurden bis zum Datenschnitt ZNS-Metastasen diagnostiziert. Der Unterschied der Analyse der Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen ist statistisch signifikant zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 0,16 [0,03; 0,85]; p = 0,0175).

Bei den Gesamtraten UE liegt hinsichtlich der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied vor (HR [95%-KI]: 1,58 [1,25; 2,00]; p = 0,0001), der zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib ausgeprägt ist. Wie bei einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie generell zu erwarten ist, hatte ein höherer Anteil der Patienten ein UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Ramucirumab + Erlotinib-Arm. Der Unterschied hinsichtlich schwerer UE spiegelt sich nicht in einem statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Behandlungsabbrüche aufgrund UE wider (HR [95%-KI]: 1,13 [0,66; 1,96]; p = 0,6495). Auch bei den SUE traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (HR [95%-KI]: 1,40 [0,96; 2,03]; p = 0,0813). Hinsichtlich häufiger schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC und PT, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, liegen statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib bei der SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 4,08 [2,26; 7,34]; p < 0,0001) und dem darunter aufgetretenen PT Hypertonie (HR [95%-KI]: 4,56 [2,43; 8,54]; p < 0,0001) vor. Außerdem bestehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib bezüglich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 3,36 [1,59; 7,07]; p = 0,0007), des darunter häufig aufgetretenen PT Diarrhö (HR [95%-KI]: 5,36 [1,56; > 9,99]; p = 0,0028) sowie der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95%-KI]: 2,52 [1,39; 4,59]; p = 0,0017).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens im Hinblick auf die vorliegende Fragestellung zu beurteilen, wurde für Teilpopulation A (Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R) eine RCT herangezogen, deren Methodik den internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht; für Teilpopulation B (Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R) wurde keine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Der für die Fragestellung zu Teilpopulation A relevante Teil B (doppelt-verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie) der Zulassungsstudie RELAY vergleicht die Intervention Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib vs. Placebo in Kombination mit Erlotinib und entspricht der Evidenzstufe Ib [3]. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingeschätzt. Der Zusatznutzen wird anhand etablierter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit abgeleitet. Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet patientenrelevant, wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert (Abschnitt 4.2.5.2). Alle Endpunkte der Mortalität (Abschnitt 4.3.1.3.1.1) und Morbidität (Abschnitt 4.3.1.3.1.2) weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Für den Endpunkt Sicherheit kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden (Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die im Rahmen der Studie RELAY erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib im Vergleich zu Placebo mit Erlotinib somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für alle diskutierten Endpunkte für Teilpopulation A die Ableitung von Hinweisen zu [4].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Therapeutischer Bedarf

Die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R. Der Zusatznutzen von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib ist dabei auch vor dem Hintergrund des therapeutischen Bedarfs und der besonders gelagerten Therapiesituation zu beurteilen.

Insgesamt werden 35-40% der Patienten mit NSCLC erst in Stadium IV der Erkrankung diagnostiziert. Für die meisten Patienten kommt in der Regel nur noch eine palliative Therapie in Frage, die die Symptome lindern und die Überlebenszeit verlängern soll. Aufgrund des in Phase-III-Studien gezeigten und im Vergleich zur Platin-haltigen Chemotherapie signifikant besseren progressionsfreien Überlebens und der besseren Ansprechrate bei gleichzeitig geringerer Toxizität sind TKI in der Erstlinien-Therapie des metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen Standard [2, 74-76]. Einen Überblick über eine Auswahl der relevanten Studien einschließlich der durch die TKI erreichten Effektivitätsvorteile gegenüber einer Chemotherapie gibt Tabelle 4-69. Ergänzend sind in dieser Tabelle auch wichtige Phase-III-Studien aufgeführt, in denen TKI im direkten Vergleich mit anderen TKI untersucht wurden.

Tabelle 4-69: Phase-III-Studien zu TKI in der Erst- und Zweitlinien-Therapie von NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Studie	**TKI vs. Vergleichs-therapie**	**Anzahl der Patienten mit aktivierenden EGFR Mutationen**	**Ansprechrate Verum vs. Komparator (%)**	**Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) HR [95%-KI] p-Wert**	**Medianes Gesamtüberleben (Monate) HR [95%-KI] p-Wert**
TKI in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen					
NEJGSG002 [77, 78]	Gefitinib vs. Paclitaxel + Carboplatin	228	74 vs. 31%	10,8 vs. 5,4 0,30 [0,22; 0,41] <0,001	27,7 vs. 26,6 0,887 [0,634; 1,241] 0,483
WJTOG3405 [79, 80]	Gefitinib vs. Docetaxel + Cisplatin	172	62 vs. 32%	9,2 vs. 6,3 0,489 [0,336; 0,710] <0,0001	34,8 vs. 37,3 1,252 [0,883; 1;775] 0,2070
OPTIMAL [81, 82]	Erlotinib vs. Gemcitabin + Carboplatin	154	83 vs. 36%	13,1 vs. 4,6 0,16 [0,10; 0,26] <0,0001	22,8 vs. 27,2 1,19 [0,83; 1,71] 0,2663
EURTAC [83]	Erlotinib vs. Standard Chemotherapie	173	56 vs. 15%	9,7 vs. 5,2 0,37 [0,25; 0,54] <0,0001	19,3 vs. 19,5 1,04 [0,65; 1,68] 0,87
Lux-Lung 3 [84, 85]	Afatinib vs. Pemetrexed + Cisplatin	307[a]	56 vs. 23%	13,6 vs. 6,9 0,47 [0,34; 0,65] <0,001	31,6 vs. 28,2 0,78 [0,58; 1,06] 0,11
Lux-Lung 6 [85, 86]	Afatinib vs. Gemcitabin + Cisplatin	324	67 vs. 23%	11,0 vs. 5,6 0,28 [0,20; 0,39] <0,0001	23,6 vs. 23,5 0,83 [0,62; 1,09] 0,18
FLAURA [87, 88]	Osimertinib vs. EGFR TKI (Gefitinib oder Erlotinib)	556	80 vs. 76%	18,9 vs. 10,2 0,46 [0,37; 0,57] <0,0001	38,6 vs. 31,8 0,799 [0,641; 0,997] 0,0462
TKI in der Zweitlinien-Therapie bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen					
AURA3 [89]	Osimertinib vs. Pemetrexed + Carboplatin/Carboplatin	419	71 vs. 31%	10,1 vs. 4,4 0,30 [0,23; 0,41] <0,001	NB vs. NB 0,72 [0,48; 1,09] 0,121

Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858; NB: Nicht berechenbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; T790M: Substitution der Aminosäure Threonin durch Methionin an Position 790; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor.

a: In der Publikation von Sequist et al. wird die Anzahl der Patienten mit N=308 berichtet.

Die in Tabelle 4-69 aufgeführten TKI werden laut den DGHO-Leitlinien zur Behandlung des metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen empfohlen [21]. Für Osimertinib erfolgte eine Erweiterung der Zulassung für die Erstlinien-Therapie des metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen im Juni 2018 basierend auf den Ergebnissen der FLAURA-Studie [87, 88]. Osimertinib zeigte im Vergleich zu den TKI der ersten Generation, Erlotinib und Gefitinib, eine in diesem Setting bis zu diesem Zeitpunkt nicht da gewesene signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (primärer Endpunkt) und ein günstigeres Toxizitätsprofil. Aufgrund der im Vergleich zu den anderen TKI verbesserten Effektivität stellt Osimertinib eine wichtige Behandlungsoption dar.

Bei quasi allen behandelten Patienten schreitet die Erkrankung unter der Erstlinien-Therapie mit TKI weiter fort [83, 84, 90]. Wie aus den in Tabelle 4-69 zitierten Studien ersichtlich, wird mit einer TKI-Erstlinien-Therapie ein medianes progressionsfreies Überleben von ca. 9,2 – 18,9 Monaten erzielt. Eine Progression ist in der Regel verbunden mit der Entwicklung einer Resistenz gegenüber den eingesetzten TKI [21]. In vielen Fällen sind Patienten mit einer Resistenz nicht mehr mit weiteren zielgerichteten TKI behandelbar. Die Leitlinien der 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 [21] empfohlene Wirkstoff für die Zweitlinien-Therapie (Zulassung im Februar 2016) [89].

Die Möglichkeit, nach Resistenzentwicklung und Tumorprogression unter Therapie mit TKI der ersten und zweiten Generation mit Osimertinib einen weiteren TKI einzusetzen, ist von besonderer Bedeutung: Den Patienten mit einer T790M-Mutation kann mit Osimertinib eine im Vergleich zur Chemotherapie effektivere und weniger toxische, zielgerichtete Behandlung angeboten und auf diese Weise eine Chemotherapie möglichst lange hinausgezögert werden. So wurde in der AURA 3-Studie, in der Osimertinib in der Zweitlinien-Therapie mit einer Chemotherapie aus Pemetrexed und Carboplatin bei Patienten mit einer T790M-Mutation verglichen wurde, von einer statistisch signifikanten Verbesserung der Ansprechrate (71 vs. 31%) und von einer statistisch signifikanten Verbesserung des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (10,1 vs. 4,4 Monate) bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit (Anteil der Patienten mit einer Toxizität ≥ Grad 3 Osimertinib vs. Chemotherapie 23 vs. 47%) berichtet [91].

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 [21].

In der Studie RELAY zeigte die Kombination von Ramucirumab und Erlotinib gegenüber Placebo und Erlotinib statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile unter anderem im progressionsfreien Überleben und in der Dauer des Ansprechens. Bis auf die Gesamtrate der

schwerwiegenden UE (CTCAE-Grad ≥ 3) waren die Gesamtraten an UE, an SUE und an UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, in beiden Studienarmen vergleichbar; spezifische UE waren gut handhabbar.

Mit Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib steht damit eine effektive Therapieoption für die Erstlinien-Therapie zur Verfügung (siehe Tabelle 4-69).

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. Eine T790M-Mutation wird bei 30–65% der Patienten, die während einer Therapie mit EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation einen Progress zeigten, nachgewiesen [92-94]. In der Studie RELAY trat bei 43% der Patienten unter Behandlung mit Ramucirumab + Erlotinib eine T790M-Mutation auf. Die Mutationsrate ist damit ähnlich wie in der Literatur für eine Monotherapie mit TKI berichtet [53]. 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 [21, 52, 95, 96].

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. Diese Situation gilt insbesondere für Patienten mit L858R.

In den Subgruppenanalysen von großen Phase-III-Studien zu TKI, wie der EURTAC für Erlotinib [83], der IPASS für Gefitinib [97] oder der Lux-Lung 3- bzw. der Lux-Lung 6-Studie für Afatinib [84-86], wurde für Patienten mit L858R im Vergleich zu Patienten mit del 19 ein kürzeres medianes progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt) berichtet (Tabelle 4-70). 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.

Tabelle 4-70: Phase-III-Studien zu TKI in der Erstlinien-Therapie von NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen – Ergebnisse getrennt nach Mutationstyp

Studie	**TKI vs. Vergleichs-therapie**	**Anzahl der Patienten mit aktivierenden EGFR Mutationen**	**Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) HR [95%-KI] p-Wert**	
Mutationstyp			Deletion in Exon 19	Exon 21 L858R
EURTAC [83]	Erlotinib vs. Standard Chemotherapie	173	11,0 vs. 4,6 0,30 [0,18; 0,50] <0,0001	8,4 vs. 6,0 0,55 [0,29; 1,02] 0,0539

Studie	**TKI vs. Vergleichs-therapie**	**Anzahl der Patienten mit aktivierenden EGFR Mutationen**	**Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) HR [95%-KI] p-Wert**	
Mutationstyp			Deletion in Exon 19	Exon 21 L858R
Lux-Lung 3 [75]	Afatinib vs. Pemetrexed + Cisplatin	307	13,8 vs. 5,6 0,26 [0,17; 0,42] <0,0001	10,8 vs. 8,1 0,75 [0,48; 1,19] 0,2191
Lux-Lung 6 [75]	Afatinib vs. Gemcitabin + Cisplatin	324	13,1 vs. 5,6 0,20 [0,13; 0,33] <0,0001	9,6 vs. 5,6 0,31 [0,19; 0,52] <0,0001
IPASS [97]	Gefitinib vs. Paclitaxel + Carboplatin	168	11,0 vs. 6,9 0,43 [0,25, 0,73] 0,0018	8,6 vs. 7,7 0,81 [0,47, 1,41] 0,453
FLAURA [87]	Osimertinib vs. Gefitinib oder Erlotinib	556	21,4 vs. 11,0 0,43 [0,32–0,56] <0,001	14,4 vs. 9,5 0,51 [0,36–0,71] <0,001
Abkürzungen: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor.				

Auch in der S3-Leitlinie wird im Hinblick auf den Einsatz von Afatinib zwischen Patienten mit del 19 bzw. L858R differenziert [8]. In der hier zitierten EURTAC- bzw. Lux-Lung 3- und Lux-Lung 6-Studie lag der Anteil der Patienten mit L858R bei 34, 40 und 38%.

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 [53]. Für die Patienten mit del 19 wurde für den primären Endpunkt ein medianes PFS von 19,6 vs. 12,5 Monate (HR [95%-KI] 0,651 (0,469; 0,903), p=0,0098) und für Patienten mit L858R ein medianes PFS von 19,4 vs. 11,2 Monaten (HR [95%-KI] 0,618 (0,437; 0,874), p=0,0060) zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib berichtet. Beide Ergebnisse erreichten statistische Signifikanz.

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.

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Ableitung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib gegenüber der ZVT Erlotinib erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie RELAY, die Ramucirumab + Erlotinib mit Placebo + Erlotinib vergleicht. In der Studie RELAY wurden ausschließlich nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R eingeschlossen. Tabelle 4-71 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse in den einzelnen Endpunktkategorien bzw. Endpunkten, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse für Teilpopulation A aus der Studie RELAY[a]

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

Zielgröße Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR [95%-KI]** **p-Wert** **Mediane Zeit bis zum Ereignis[b]** **Absolute Differenz (AD)[c]**
Appetitlosigkeit	1,09 [0,84; 1,41] 0,5244
Müdigkeit	0,98 [0,75; 1,28] 0,8632
Husten	1,05 [0,78; 1,42] 0,7596
Kurzatmigkeit	1,08 [0,80; 1,45] 0,6453
Sputum blutig	1,94 [1,17; 3,23] 0,0096
Schmerzen	1,06 [0,79; 1,41] 0,7146
Lungenkrebsbeschwerden	0,92 [0,68; 1,26] 0,6131
Aktivitätsbeeinträchtigung	1,27 [0,98; 1,64] 0,0756
Lebensqualität	1,20 [0,92; 1,56] 0,1787
Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)	
Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS ≥ 7 mm	0,93 [0,72; 1,21] 0,5935

Zielgröße Endpunkt	**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib** **HR [95%-KI]** **p-Wert** **Mediane Zeit bis zum Ereignis[b]** **Absolute Differenz (AD)[c]**
Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen	
Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen	0,16 [0,03; 0,85] 0,0175 NE vs. NE NB
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (Zeit bis zum Auftreten)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	1,02 [0,84; 1,22] 0,9693
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1,40 [0,96; 2,03] 0,0813
Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,58 [1,25; 2,00] 0,0001 3,94 Monate vs. 11,96 Monate 8,02 Monate
Jegliche unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	1,13 [0,66; 1,96] 0,6495
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5%	
PT Hypertonie	4,56 [2,43; 8,54] < 0,0001 NE vs. NE NB
PT Diarrhö	5,36 [1,56; > 9,99] 0,0028 NE vs. NE NB
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2,52 [1,39; 4,59] 0,0017 33,38 vs. NE NB

	Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib
Zielgröße Endpunkt	**HR [95%-KI]** **p-Wert** **Mediane Zeit bis zum Ereignis[b]** **Absolute Differenz (AD)[c]**
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; mm: Millimeter; NE: Nicht erreicht; NB: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem a: Datenschnitt vom 23.01.2019 (Datenschnitt für die Primäranalyse) b: Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis nur bei statistisch signifikantem Unterschied c: Angaben zur Absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied	

Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind noch sehr unreif (80% der Patienten wurden zum Datenschnitt vom 23.01.2019 zensiert, die Datenreife liegt bei 17,6%). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts traten im Ramucirumab + Erlotinib-Arm 37 Ereignisse (16,5%) und im Placebo + Erlotinib-Arm 42 Ereignisse (18,7%) auf. Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Es zeigt sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib, der allerdings statistisch nicht signifikant ist (HR [95%-KI]: 0,83 [0,53; 1,30]; p = 0,4209). Auch die Analysen zum progressionsfreien Überleben deuten auf einen Unterschied zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib hin. Eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich, und somit ist ein Zusatznutzen von Ramucirumab + Erlotinib gegenüber der ZVT nicht belegt. Eine finale Analyse für das Gesamtüberleben wird durchgeführt, wenn die Daten reif sind (ca. 300 Todesfälle und 35% Zensierungen).

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität wurde anhand der Endpunkte progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod, Symptomatik (erhoben mittels Zeit bis zur Verschlechterung des LCSS), Gesundheitszustand (erhoben mittels Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS) und Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen bewertet.

Progressionsfreies Überleben / Progressionsfreies Überleben 2 / Tumoransprechen

Das progressionsfreie Überleben besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Zum einen führt die Progressionsfreiheit zu einer stabilen Symptomatik, zum anderen zögert sie den Beginn einer Folgetherapie, die z. B. im Falle einer Chemotherapie mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein kann, heraus [20]. Dies ist insbesondere in der vorliegenden Therapiesituation von großer Relevanz. Denn für einen Großteil der Patienten sind die zielgerichteten

Behandlungsmöglichkeiten nach einem Progress in der Erstlinie erschöpft. Lediglich Patienten, die eine T790M-Mutation aufweisen, können eine Folgetherapie mit dem TKI Osimertinib erhalten. Bei Patienten mit einer nicht mehr therapierbaren Resistenz werden vor allem Kombinationschemotherapien eingesetzt, die aufgrund ihrer ausgeprägten Toxizität starke Nebenwirkungen verursachen können und im Vergleich zu einer zielgerichteten Therapie mit einem TKI einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patienten haben [21, 98].

Für die Bewertung des progressionsfreien Überlebens wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum objektiv festgestellten Krankheitsprogress oder Tod, unabhängig von der Todesursache, betrachtet, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Progression wurde durch den Prüfarzt nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt.

Das mediane progressionsfreie Überleben liegt im Ramucirumab + Erlotinib-Arm bei 19,35 Monaten (HR [95%-KI]: 0,59 [0,46; 0,76]; p < 0,0001). Dies stellt eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um ca. 7 Monate (12,39 Monate im Placebo + Erlotinib) dar. Eine statistisch signifikante Verlängerung zeigt sich auch für das progressionsfreie Überleben 2, das definiert war als Zeit von der Randomisierung bis zum objektiv festgestellten zweiten Krankheitsprogress. Das mediane progressionsfreie Überleben 2 wurde in beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (HR [95%-KI]: 0,69 [0,49; 0,97]; p = 0,0325). Das HR der ungeplanten aktualisierten Auswertung (25.09.2019) für das progressionsfreie Überleben 2 ist leicht höher als im vorherigen Datenschnitt [95%-KI]: 0,76 [0,57; 1,01]; p = 0,0536, aber der Unterschied ist weder statistisch noch klinisch aussagekräftig und liegt angesichts der derzeitigen Unreife der Daten innerhalb der erwarteten Variabilität bei frühen Datenschnitten. Der Effektschätzer ist vom Trend konsistent zum vorherigen Datenschnitt und deutet darauf hin, dass der Behandlungseffekt von Ramucirumab + Erlotinib nach Ende der Behandlungsphase erhalten blieb und dass die Patienten durch eine Verlängerung des Zeitraums bis zur zweiten Progression einen Nutzen aus der Wirkstoffkombination gezogen haben. Somit wird auch die Gesamtdauer der Therapiesequenz aus Erst- und Zweitlinie verlängert, was ebenfalls eine Verbesserung für den Patienten darstellt, insbesondere sofern die Zweitlinien-Therapie aus einer zielgerichteten Therapie besteht.

Für das progressionsfreie Überleben ist darüber hinaus bemerkenswert, dass Patienten unabhängig vom Mutationsstatus von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib profitierten. Das mediane progressionsfreie Überleben liegt für Patienten mit del 19 bei 19,6 Monaten im Ramucirumab + Erlotinib-Arm vs. 12,5 Monaten im Placebo + Erlotinib-Arm (HR [95%-KI]: 0,65 [0,47; 0,90]; p = 0,0098). Für Patienten mit L858R liegt es bei 19,4 Monaten vs. 11,2 Monaten (HR [95%-KI]: 0,62 [0,44; 0,87]; p = 0,0060). Dies stellt für beide Subgruppen eine statistisch signifikante Verlängerung dar. Im Gegensatz zu anderen TKI in Monotherapie ist das progressionsfreie Überleben unter Ramucirumab + Erlotinib unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus gegenüber Placebo + Erlotinib in ähnlichem Ausmaß verlängert.

In der Studie RELAY werden die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben durch die beobachteten Resultate zum Tumoransprechen bestätigt. Es zeigt sich für die Dauer des

Ansprechens ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib von ca. 7 Monaten (HR [95%-KI]: 0,62 [0,48; 0,81]; p = 0,0003). Für die objektive Ansprechrate und die Krankheitskontrollrate zeigen sich für beide Studienarme vergleichbar hohe Raten ohne statistisch signifikanten Unterschied (objektive Ansprechrate: 76,3% Ramucirumab + Erlotinib vs. 74,4% Placebo + Erlotinib, RR [95%-KI]: 1,02 [0,92; 1,14]; p = 0,6804; Krankheitskontrollrate: 95,1% Ramucirumab + Erlotinib vs. 95,6% Placebo + Erlotinib, HR [95%-KI]: 1,00 [0,96; 1,04]; p = 0,8150). Aufgrund der hohen Krankheitskontrollrate von 95,6% im Placebo + Erlotinib-Arm ist eine Verbesserung durch Zugabe von Ramucirumab (zu Erlotinib) nicht zu erwarten.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod

Das Hinauszögern des Wechsels zu einer Folgetherapie mit belastenden und oft schwerwiegenden Nebenwirkungen ist von unmittelbarer und großer Patientenrelevanz; dies gilt in der vorliegenden Therapiesituation in besonderem Maße (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Denn für einen Großteil der Patienten sind die zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten nach einem Progress in der Erstlinie erschöpft. Lediglich Patienten, die eine T790M-Mutation aufweisen, können eine Folgetherapie mit dem TKI Osimertinib erhalten. Bei Patienten mit einer mit TKI nicht mehr therapierbaren Resistenz werden vor allem Kombinationschemotherapien eingesetzt, die aufgrund ihrer ausgeprägten Toxizität starke Nebenwirkungen verursachen können und im Vergleich zu einer zielgerichteten Therapie mit einem TKI einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patienten haben.

Bei der Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod wurden Ereigniszeitanalysen mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder bis zum Tod betrachtet.

Für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 0,68 [0,54; 0,87]; p = 0,0016). Das HR von 0,68 entspricht dabei einer Verringerung des Risikos um 32%, eine nachfolgende systemische Therapie zu benötigen. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder bis zum Tod liegt im Ramucirumab + Erlotinib-Arm mit 17,64 Monaten ca. 5 Monate über der im Placebo + Erlotinib-Arm (12,45 Monate).

Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib stellt somit eine adäquate Therapieoption für die Erstlinie dar, die eine Behandlung mit Osimertinib als Option für die Zweitlinien-Therapie bei Patienten mit einer T790M-Mutation (ca. 46% Patienten) erhält.

Symptomatik (erhoben mittels LCSS)

Der LCSS ist ein validiertes und bewährtes Instrument zur Beurteilung von lungenkrebsspezifischen Symptomen und deren Auswirkung auf die Lebensqualität. Der LCSS besteht aus 9 Items: 6 Symptomskalen (Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Husten, Kurzatmigkeit, Sputum blutig und Schmerzen) sowie 3 globalen Skalen (Lungenkrebsbeschwerden, Aktivitätsbeeinträchtigung und Lebensqualität). Dabei ist insbesondere die Aufrechterhaltung der Symptombelastung, gemessen anhand der Zeit bis zur Verschlechterung, für Patienten mit metastasierenden Erkrankungen klinisch relevant [28, 29]. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Baseline-Charakteristika der Patienten in der Studie RELAY nicht auf eine schwere Symptombelastung oder eine beeinträchtigte Lebensqualität zu Behandlungsbeginn hindeuten, was auch mit dem Einschlusskriterium ECOG-PS 0 oder 1 im Einklang steht. Die Möglichkeit einer Verbesserung der Symptomatik ist daher begrenzt.

Mit Ausnahme von Sputum blutig (HR [95%-KI]: 1,94 [1,17; 3,23]; p = 0,0096; mediane Dauer bis zum Ereignis in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht) ergaben sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 mm gemessen mittels des LCSS-Fragebogens in keiner der Skalen zur Symptomatik relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Weder für einzelne Items noch für den ASBI wurden statistisch signifikante Unterschiede beobachtet. Für die mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert (für jede der oben angegebenen Skalen) wurden außerdem MMRM durchgeführt. Bei diesen Analysen, die den gesamten Therapieverlauf berücksichtigen, wurde auch für Sputum blutig (Hedges‘ g [95%-KI]: 0,26 [0,07; 0,45]) kein klinisch relevanter Unterschied (im Sinne einer Überschreitung der Irrelevanzschwelle von 0,2) beobachtet.

Das häufigere Auftreten von Blutungsereignissen (unter anderem Blut im Sputum) ist ein Klasseneffekt der Angiogenese-Inhibitoren, der bei Patienten mit NSCLC und bei der Therapie mit Ramucirumab auch aus anderen Studien bekannt ist. In der Studie RELAY waren diese Ereignisse in der Regel mild ausgeprägt und führten für gewöhnlich nicht zum Abbruch der Therapie. Die Mittelwerte zu Baseline und Behandlungsende für die Symptomskala Sputum blutig waren in beiden Therapiearmen auf sehr niedrigem Niveau (siehe MMRM-Analyse, Baseline ca. 2,6 mm im Ramucirumab + Erlotinib-Arm, Endwert ca. 4 mm, im Placebo + Erlotinib-Arm bei 1,6 mm Baseline- und Endwert auf einer Skala von 0 bis 100 mm). Das zur Symptomskala Sputum blutig entsprechende UE Hämoptyse wurde in beiden Studienarmen selten beobachtet und war im Ramucirumab + Erlotinib-Arm von geringem Schweregrad (12 [5,4%] Patienten mit Ereignissen von Grad 1-2 im Ramucirumab + Erlotinib-Arm vs. 2 [0,9%] Patienten, je einer Grad 1 und Grad 3 im Placebo + Erlotinib-Arm). Dies deutet daraufhin, dass es sich bei den hier eingetretenen Ereignissen von Sputum blutig nicht um eine schwerwiegende Symptomatik handelt.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von Ramucirumab und Erlotinib im Vergleich zur Behandlung mit Erlotinib, abgesehen von Sputum blutig, nicht zu einer Beeinträchtigung der Patienten in Bezug auf die Symptomatik führt, beispielsweise durch Nebenwirkungen der Intervention.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

In der Analyse der EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung; MID ≥ 7 mm) zeigten sich vergleichbare Ergebnisse in beiden Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,93 [0,72; 1,21]; p = 0,5935).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von Ramucirumab und Erlotinib im Vergleich zur Behandlung mit Erlotinib nicht zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands führt, beispielsweise durch UE der Intervention. Somit führt auch das häufigere Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 im Ramucirumab + Erlotinib-Arm nicht dazu, dass der Gesundheitszustand dramatisch schlechter wird, sondern auf Placebo-Niveau bleibt.

Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen

Für den Endpunkt Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die klinische Relevanz besonders hoch. Dies ist begründet durch die mit dem erstmaligen Auftreten von ZNS-Metastasen signifikant verschlechterte Prognose in Verbindung mit einer neu auftretenden Symptomatik, wie z. B. Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle und Verwirrtheit [8, 39, 44]. Die Bedeutung für den Patienten begründet sich darüber hinaus aus den limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation / Radiochirurgie / Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen, welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können [46]. Symptomatische Hirnmetastasen sollten entweder lokal (durch Resektion oder lokale strahlentherapeutische Verfahren) oder durch Ganzhirnbestrahlung behandelt werden. Bei RPA Klasse I/II-Patienten mit mehr als drei Hirnmetastasen gilt eine Ganzhirnbestrahlung nach wie vor als Standardtherapie [41]. Letztere geht mit einer Einschränkung der Lebensqualität und einer kognitiven Verschlechterung einher [42]. Die Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen wird für die vorliegende Patientenpopulation daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

Als Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen wurde in der Studie RELAY die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der Diagnose von Metastasen im Gehirn, den Meningen oder im Rückenmark definiert. Eine MRT-Untersuchung des ZNS sollte in der Studie durchgeführt werden, wenn dies aus Sicht des Prüfarztes klinisch indiziert war, um das Fortschreiten der Erkrankung zu beurteilen. Der Diagnose von ZNS-Metastasen ging somit eine dafür charakteristische Symptomatik voraus. Für die mediane Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 0,16 [0,03; 0,85]; p = 0,0175) und damit eine bedeutsame Vermeidung bzw. Verringerung von möglichen Symptomen sowie einer Verbesserung der Prognose für das Gesamtüberleben durch die Vermeidung von Hirnmetastasen.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Sicherheit wurde unter Berücksichtigung jeglicher UE, jeglicher SUE, jeglicher schwerer UE CTCAE-Grad ≥ 3, jeglicher UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, UE geordnet nach SOC und PT sowie UE von besonderem Interesse vorgenommen (Zeit bis zum Auftreten).

In Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten jeglicher UE, jeglicher SUE und jeglicher UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Für schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 1,58 [1,25; 2,00]; p = 0,0001). Dieser Unterschied ist vor allem auf das vermehrte Auftreten von Hypertonien (PT), Diarrhö (PT) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zurückzuführen. Diese Ergebnisse hinsichtlich therapieassoziierter UE sind aufgrund der Kombination aus Ramucirumab mit Erlotinib im Vergleich zu einer Monotherapie mit Erlotinib erwartbar, auch aufgrund des bekannten Sicherheitsprofils von Ramucirumab.

Hypertonie

Das häufigere Auftreten von Hypertonien führt zu einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Placebo + Erlotinib in der Gesamtrate schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3, sowie für Gefäßerkrankungen (SOC) und Hypertonie (PT) (in den Kategorien häufige UE CTCAE-Grad ≥ 3 [mit einer Inzidenz ≥ 5%] und jegliche UE). Hypertonie war zudem als UE von besonderem Interesse definiert.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypertonie CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 4,56 [2,43; 8,54]; p < 0,0001). Eine Hypertonie CTCAE-Grad ≥ 3 trat bei 52 Patienten (23,5%) im Ramucirumab + Erlotinib-Arm und bei 12 Patienten im Placebo + Erlotinib-Arm (5,3%) auf. Keines der beobachteten Ereignisse hatte einen CTCAE-Grad ≥ 4. Eine Hypertonie CTCAE-Grad 3 liegt nach den CTCAE-Kriterien (in der Studie RELAY wurde Version 4.0 verwendet) vor bei einem systolischen Blutdruck von mindestens 160 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) oder einem diastolischen Blutdruck von mindestens 100 mmHg und der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie aus mindestens zwei Blutdruckmedikamenten oder eine Intensivierung der bestehenden Blutdrucktherapie [99]. Von den 52 Patienten im Ramucirumab + Erlotinib-Arm, bei denen eine Hypertonie CTCAE-Grad ≥ 3 auftrat, wurde bei lediglich einem Patienten ein weiteres Ereignis beobachtet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war bei 64,2% der Patienten die Hypertonie erfolgreich behandelt. Eine Dosisanpassung aufgrund von Hypertonie musste nur vereinzelt vorgenommen werden (5 Patienten im Ramucirumab + Erlotinib-Arm; 3 Patienten im Placebo + Erlotinib-Arm) und bestand überwiegend aus einer verzögerten Gabe der nächsten Dosis (5 Patienten). Unabhängig von der Behandlungsgruppe konnten die aufgetretenen hypertensiven Ereignisse in der Regel adäquat behandelt werden [30]. Die Mehrheit der Patienten im

Ramucirumab + Erlotinib-Arm mit einer Hypertonie CTCAE-Grad ≥ 3 bekam mindestens drei Antihypertensiva verabreicht (67%), in den meisten Fällen Calciumkanalblocker (49,8%), ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer) oder Angiotensinrezeptorblocker (48,9%) und Diuretika (22,2%). Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag im Ramucirumab + Erlotinib-Arm bei 39,5 Tagen vs. 15 Tagen im Placebo + Erlotinib-Arm. In beiden Studienarmen brach jeweils 1 Patient aufgrund von Hypertonie CTCAE-Grad ≥ 3 die Behandlung mit Ramucirumab (im Ramucirumab + Erlotinib-Arm) bzw. Placebo (im Placebo + Erlotinib-Arm) ab, Erlotinib wurde in diesen Fällen weiter verabreicht. Darüber hinaus ergaben zusätzliche Analysen, dass das Auftreten von Hypertonien nicht mit arteriell thromboembolischen Ereignissen oder Kopfschmerzen einherging. Es bestand jedoch eine Assoziation von Hypertonie mit Proteinurie und Epistaxis [30].

In der Fachinformation zu Ramucirumab ist ein entsprechender Warnhinweis enthalten (Abschnitt 4.4: „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), unter anderem mit dem Vermerk, dass eine bestehende Hypertonie vor einer Therapie mit Ramucirumab unter Kontrolle gebracht werden und der Blutdruck während der Therapie überwacht werden muss [1].

Hypertonie ist ein bekanntes UE bei Substanzen, die in den Signalweg des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) bzw. den des VEGF-Rezeptors (VEGFR) eingreifen und wurde auch in den abgeschlossenen Studien zu Ramucirumab in anderen Anwendungsgebieten berichtetet [1, 100]. Das in der Studie RELAY beobachtete häufigere Auftreten von Hypertonie im Ramucirumab + Erlotinib-Arm war somit zu erwarten. Zusammenfassend waren die UE Hypertonie Grad ≥ 3 in der Studie gut therapierbar und führten nur in Einzelfällen zu einer Dosisreduktion sowie nur bei einem Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Ramucirumab.

Diarrhö

Das häufigere Auftreten von Diarrhöen zeigt sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Placebo + Erlotinib für die Gesamtrate UE CTCAE-Grad ≥ 3 und für häufige UE CTCAE-Grad ≥ 3 (mit einer Inzidenz ≥ 5%) für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) und Diarrhö (PT).

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Diarrhö CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 5,36 [1,56; > 9,99]; p = 0,0028). Diarrhö CTCAE-Grad ≥ 3 trat bei 16 Patienten (7,2%) im Ramucirumab + Erlotinib-Arm und bei 3 Patienten im Placebo + Erlotinib-Arm (1,3%) auf. Keines der beobachteten Ereignisse war CTCAE-Grad ≥ 4. Aufgrund von Diarrhö CTCAE-Grad ≥ 3 brach kein Patient die Behandlung mit Ramucirumab + Erlotinib ab. Dosisanpassungen für Ramucirumab + Erlotinib oder Placebo + Erlotinib aufgrund von Diarrhö CTCAE-Grad ≥ 3 waren selten (< 5%). In beiden Studienarmen führten Diarrhöen jeglichen Grades zu Dosisanpassungen von Erlotinib, und zwar häufiger im Ramucirumab + Erlotinib-Arm. Diarrhöen CTCAE-Grad ≥ 3 führten im Ramucirumab + Erlotinib-Arm bei 4,5% und im Placebo + Erlotinib-Arm in 0,9% der

Ereignisse zu Dosisanpassungen. Die Gabe von Antidiarrhoika war in beiden Studienarmen vergleichbar (58,8% im Ramucirumab + Erlotinib vs. 56,0% im Placebo + Erlotinib-Arm). Zusammenfassend waren Diarrhöen CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie gut therapierbar und führten nur in Einzelfällen zu einer Dosisreduktion.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Die Mehrzahl der UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren in beiden Studienarmen weniger schwere Infekte vom CTCAE-Grad ≤ 2 ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Betrachtung der UE nach SOC und PT mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 2,52 [1,39; 4,59]; p = 0,0017), ein UE CTCAE-Grad ≥ 3 trat bei 38 Patienten (17,2%) im Ramucirumab + Erlotinib-Arm und bei 15 Patienten im Placebo + Erlotinib-Arm (6,7%) auf. Von den 38 UE CTCAE-Grad ≥ 3 im Ramucirumab + Erlotinib-Arm waren 33 Ereignisse der Kategorie CTCAE-Grad 3 zuzuordnen. Die UE CTCAE-Grad ≥ 3 in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten im Ramucirumab + Erlotinib-Arm spät im Studienverlauf auf (im Median nach 33,38 Monaten). Bei 9 Patienten (23,7%) im Ramucirumab + Erlotinib-Arm wurde aufgrund eines UE CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen die Ramucirumab-Gabe verzögert, bei 13 Patienten (34,2%) wurde die Erlotinib-Gabe ausgesetzt und bei 8 Patienten (21,1%) wurde die Erlotinib-Dosis reduziert. Auch hinsichtlich häufiger SUE nach MedDRA SOC und PT, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, liegt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95%-KI]: 3,48 [1,41; 8,60]; p = 0,0039) vor.

Infektionen sind allgemein eine der Hauptursachen für erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit NSCLC, wobei mehr als die Hälfte aller gemeldeten Infektionen auf Lungeninfektionen zurückzuführen ist [101]. Einschließlich Sepsis und Pneumonie sind Infektionen eine häufige Todesursache bei Patienten mit NSCLC [102]. Dabei ist die Inzidenz und das Risiko einer Infektion insbesondere auch unter der Therapie mit EGFR-TKI erhöht [103]. In der Studie RELAY wurden zur besseren Einordnung der Lungeninfektionen die Infektionen der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract Infection, LRTI) zusammengefasst betrachtet. Von den LRTI-Ereignissen CTCAE-Grad ≥ 3 (9 im Ramucirumab + Erlotinib-Arm [4,1%] vs. 2 im Placebo + Erlotinib-Arm [0,9%]) waren Pneumonien das einzige Ereignis mit einer erhöhten Inzidenz (mindestens 2% Unterschied) im Ramucirumab + Erlotinib-Arm (6 Patienten [2,7%] vs. 0%). Bei allen 9 LRTI-Ereignissen CTCAE-Grad ≥ 3 (einschließlich Pneumonien) im Ramucirumab + Erlotinib-Arm wurden ein oder mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Lungeninfektion identifiziert.

Blutungen / hämorrhagische Ereignisse

Bei Betrachtung der UE von besonderem Interesse zeigt sich für Blutungen / hämorrhagische Ereignisse, sowie in den dazugehörigen Unterkategorien gastrointestinale Blutungsereignisse

und pulmonale Blutungsereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib (HR [95%-KI]: 2,50 [1,83; 3,42]; p < 0,0001). Dem häufigeren Auftreten von hämorrhagischen Ereignissen sind auch die statistisch signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der häufigen UE für die SOC Gefäßerkrankungen, sowie für Epistaxis (PT), Zahnfleischbluten (PT) und Hämoptyse (PT) zuzuordnen.

Lediglich 4 der 121 Blutungsereignisse UE waren CTCAE-Grad ≥ 3. Ein Großteil (ca. 77%) der Blutungsereignisse im Ramucirumab + Erlotinib-Arm waren auf Epistaxis und Zahnfleischbluten zurückzuführen, alle diese Ereignisse waren UE CTCAE-Grad ≤ 2.

Blutungsereignisse (unter anderem Blut im Sputum) sind als Klasseneffekt der Angiogenese-Inhibitoren bekannt, in der Regel mild ausgeprägt und führen nicht zum Abbruch der Therapie. Blutungen / hämorrhagische Ereignisse sind auch in anderen Studien mit Ramucirumab aufgetreten, eine daraus resultierende Problematik bezüglich angrenzender Symptome wurde dabei nicht beobachtet.

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz ≥ 10% / unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Neben den bereits beschriebenen UE gab es bei Betrachtung der UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10% in mindestens einem Studienarm auch statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten für Ramucirumab + Erlotinib für Kopfschmerzen (PT) und Alopezie (PT). Der Unterschied für Kopfschmerzen (14,9% im Ramucirumab + Erlotinib-Arm vs. 7,1% im Placebo + Erlotinib-Arm) ist vorwiegend auf UE CTCAE-Grad 1 zurückzuführen. Aufgrund von Kopfschmerzen hat kein Patient die Studienmedikation abgebrochen. Alopezie trat ausschließlich in den niedrigen CTCAE-Graden auf, der Unterschied zwischen den Studienarmen (33,9% im Ramucirumab + Erlotinib-Arm vs. 19,6% im Placebo + Erlotinib-Arm) ist ebenfalls hauptsächlich auf UE CTCAE-Grad 1 zurückzuführen (28,5% vs. 18,2%). Eine Alopezie CTCAE-Grad 2 trat in beiden Armen nur selten auf (5,4% vs. 1,3%).

Darüber hinaus traten in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Ödem peripher [PT]; Fieber [PT]), sowie in der SOC Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums (Epistaxis [PT]) statistisch signifikante Unterschiede auf. Der Unterschied für den PT Ödem peripher (22,6% vs. 4,4%) ist hauptsächlich auf UE CTCAE-Grad 1 zurückzuführen (18,6% vs. 4,0%). Kein Patient brach aufgrund eines UE Ödem peripher die Studienmedikation ab. Gleiches gilt für den PT Fieber (21,3% vs. 12,4%), der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist hier ebenfalls auf UE CTCAE-Grad 1 zurückzuführen (19,5% vs. 9,8%). Das häufigere Auftreten von Epistaxis wurde bereits bei den UE von besonderem Interesse (Blutungen / hämorrhagische Ereignisse) diskutiert.

Die Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib für die beschriebenen UE jeglichen Schweregrades sind hauptsächlich auf das häufigere Auftreten von UE CTCAE-Grad 1 zurückzuführen. In der vorliegenden Therapiesituation werden diese Unterschiede

aufgrund des niedrigen Schweregrades nicht als maßgeblich für die Gesamtbewertung bei der Ableitung des Zusatznutzens betrachtet.

Zudem zeigten sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib in den SOC Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems und Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Diese Unterschiede betreffen insbesondere Abweichungen von Laborparametern (Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Thrombozytenzahl vermindert, Proteinurie [jeweils PT]), die in den niedrigeren Schweregraden (CTCAE-Grad ≤ 2) von den Patienten nicht unmittelbar wahrgenommen werden und sich daher nicht auf die Ableitung des Zusatznutzens auswirken. Proteinurien im Ramucirumab + Erlotinib-Arm waren vorwiegend nicht-schwer (69 der 75 Patienten mit CTCAE-Grad ≤ 2 und 6 Patienten mit CTCAE Grad = 3, keine Patienten mit CTCAE-Grad ≥ 4). Das UE Thrombozytenzahl vermindert hatte bei 28 der 31 Patienten einen CTCAE-Grad ≤ 2.

Bei den UE von besonderem Interesse zeigte sich zudem für Leberversagen / Leberschädigung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Erlotinib. Dieser Unterschied ist hauptsächlich auf einen Anstieg der Transaminasen (Alanin-Aminotransferase [ALT]; Aspartat-Aminotransferase [AST]) zurückzuführen, der sich in einem häufigeren Auftreten von UE CTCAE-Grad 1 äußert (ALT erhöht CTCAE-Grad 1 27,1% vs. 14,7%; AST erhöht 30,3% vs. 19,1%). Diese erhöhten Laborwerte beeinträchtigen den Patienten in der Regel nicht unmittelbar. Für UE ALT und AST erhöht von CTCAE-Grad ≥ 2 ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für das UE Leberversagen / Leberschädigung CTCAE-Grad ≥ 3 ist dementsprechend ebenfalls gering (12,2% im Ramucirumab + Erlotinib-Arm vs. 9,8% im Placebo + Erlotinib-Arm).

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 (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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.

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 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 Kombination mit Erlotinib ist insgesamt als gut zu bezeichnen. Beide Wirkstoffe sind bereits in der Indikation NSCLC zugelassen, in Kombination verstärken sich vereinzelt die UE der Wirkstoffe. Für Erlotinib typische therapieassoziierte UE, beispielsweise Abweichungen von Laborparametern (Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase 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 LCSS (gemessen mittels der Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 15mm), 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 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 des 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 CTCAE-Grad ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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.

Tabelle 4-72 gibt einen Überblick über die positiven und negativen Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zur ZVT.

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Placebo + Erlotinib für Teilpopulation A

Zusatznutzen für Ramucirumab + Erlotinib nach Endpunkt	**Geringerer Nutzen für Ramucirumab + Erlotinib nach Endpunkt**
Morbidität	
• Progressionsfreies Überleben • Progressionsfreies Überleben 2 • Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod • Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen	
Sicherheit	
	• Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5% o Hypertonie (PT) o Diarrhö (PT) o Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse o Blutungen / hämorrhagische Ereignisse
Abkürzungen: CTCAE: Common Toxicity Criteria For Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; ZNS: Zentrales Nervensystem	

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.

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 ≥ 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.

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. Für **Teilpopulation B** ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	nicht belegt
Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Studienberichte zur RCT RELAY

Studie	Titel	Datenquelle
RELAY (I4T-MC-JVCY) NCT02411448 EudraCT 2014-004824-22	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.	– Studienbericht [30] – Studienregistereinträge [55-60] – Publikation [52-54]
Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial		

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Ramucirumab: Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab). Stand der Information: Januar 2020.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib). Stand der Information: November 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 18. Juli 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.011.2019 B2, in Kraft getreten am 19. November 2019.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden (Version 5.0). 2017.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5). 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 15.11.2019]
6. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. 2018.[1-19 pp.]. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/media/71195/download. [Zugriff am: 28.08.2019]
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.

8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL,. 2018.
9. Garon EB. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2012;77(3):475-81.
10. Plunkett TA, Chrystal KF, Harper PG. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. Clin Lung Cancer. 2003;5(1):28-32.
11. Degner LF, Sloan JA. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. J Pain Symptom Manage. 1995;10(6):423-31.
12. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. J Support Oncol. 2012;10(1):1-9.
13. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149s-60s.
14. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. Lung Cancer. 2012;77(1):224-31.
15. Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ. 2015;16(6):657-70.
16. Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall Survival Is Not a Realistic End Point for Clinical Trials of New Drugs in Advanced Solid Tumors: A Critical Assessment Based on Recently Reported Phase III Trials in Colorectal and Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2003;21(10):2045-7.
17. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.
18. Saad ED, Buyse M. Statistical controversies in clinical research: end points other than overall survival are vital for regulatory approval of anticancer agents. Ann Oncol. 2016;27(3):373-8.
19. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2). 2016.
20. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012
21. Griesinger F EW, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: Oktober. 2019. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 16.12.2019]
22. Heigener DF, Deppermann K-M, Sebastian M, Reck M. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms - Aktueller Algorithmus. Der Onkologe. 2011;17(8):679-83.
23. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM, et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. Psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. Cancer. 1994;73(8):2087-98.
24. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Eur J Cancer. 1993;29A Suppl 1:S51-8.

25. Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol. 2000;11(8):971-5.
26. Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. Semin Oncol. 2004;31(6 Suppl 11):16-20.
27. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008;3(1):30-6.
28. Fallowfield LJ, Fleissig A. The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2011;9(1):41-7.
29. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3342-50.
30. 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.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 398: Ramucirumab (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A16-11. Dossierbewertung. 2016.
32. EuroQoL Group. EQ-5D-5L. 2017. Verfügbar unter: https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/. [Zugriff am: 15.11.2019]
33. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. Qual Life Res. 1993;2(3):169-80.
34. EuroQoL Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.
35. Janssen MF, Birnie E, Haagsma JA, Bonsel GJ. Comparing the standard EQ-5D three-level system with a five-level version. Value Health. 2008;11(2):275-84.
36. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health. 2012;15(5):708-15.
37. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dacomitinib. 2019.
39. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2012;30(4):419-25.
40. Cordes M-C, Scherwath A, Ahmad T, Cole AM, Ernst G, Oppitz K, et al. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. BMC cancer. 2014;14:731-.
41. Reinmuth N, Groschel A, Schumann C, Sebastian M, Wiewrodt R, Reck M. [Updated Recommendation for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer].

Pneumologie. 2018;72(2):138-54. Aktualisierte Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom.
42. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2016;316(4):401-9.
43. Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica (AWMF-Registernummer: 030/060). 2015. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-060l_S2k_Hirnmetastasen_Meningeosis_neoplastica_2015-06-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 07.01.2020]
44. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. Lung Cancer. 2015;88(1):108-11.
45. Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Value Health. 2014;17(7):A650.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2018.
47. European Medicines Agency (EMA). Gender considerations in the conduct of clinical trials (EMEA/CHMP/3916/2005). 2005. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-gender-considerations-conduct-clinical-trials-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 15.11.2019]
48. European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on studies in support of special populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95). 1994. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 15.11.2019]
49. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe 2019.
50. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55.
51. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. Molecular and clinical oncology. 2015;3(1):217-21.
52. Garon EB, Reck M, Paz-Ares L, Ponce S, Jaime JC, Juan O, et al. Treatment Rationale and Study Design for the RELAY Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib With Ramucirumab or Placebo in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2017;18(1):96-9.
53. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(12):1655-69.

54. Reck M, Garon EB, Paz-Ares L, Ponce S, Jaime JC, Juan O, et al. Randomized, Double-Blind Phase Ib/III Study of Erlotinib With Ramucirumab or Placebo in Previously Untreated EGFR-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (RELAY): Phase Ib Results. Clin Lung Cancer. 2018;19(3):213-20.e4.
55. ClinicalTrials.gov. NCT02411448 - Titel: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC. 2019. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411448. [Zugriff am: 20.12.2019]
56. EU-CTR. 2014-004824-22 - Titel: 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. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004824-22. [Zugriff am: 20.12.2019]
57. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2014-004824-22-ES - Titel: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2015. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004824-22-ES. [Zugriff am: 20.12.2020]
58. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). JPRN-JapicCTI-152939 - Titel: 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. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152939. [Zugriff am: 20.12.2019]
59. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT02411448 - Titel: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411448. [Zugriff am: 20.12.2019]
60. PharmNet.Bund. 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. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=12&docId=12&_changebranch=true. [Zugriff am: 30.12.2019]
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dacomitinib. 2019.
62. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba, II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Inst. 2005;97(5):339-46.
63. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(48):78985-93.
64. European Medicines Agency (EMA). Extension of indication variation assessment report (EMA/CHMP/571319/2019) - Request for Supplementary Information. 2019.

65. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, von der Schulenburg JM, Mezger J, et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(8):1254-61.
66. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. BMJ Open. 2013;3(4).
67. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. Br J Cancer. 2013;109(7):1821-8.
68. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet. 2016;387(10026):1415-26.
69. Li Y, Appius A, Pattipaka T, Feyereislova A, Cassidy A, Ganti AK. Real-world management of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer in the USA. PLoS One. 2019;14(1):e0209709.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2019.
71. Eli Lilly and Company. Regulatory Response: Day 90 List of Questions - Other Concerns: Clinical Efficacy and Safety Aspects and Risk Management Plan (EMEA/H/C/002829/II/0033). 2019.
72. Yoh K, Atagi S, Reck M, Garon B. Patient-focused outcomes in RELAY, a phase 3 trial of ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus ERL in untreated EGFR-mutated metastatic NSCLC. ESMO-ASIA. 23 November 2019.
73. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report (EMA/CHMP/647625/2019) 2019.
74. AstraZeneca AB. Fachinformation Iressa® 250 mg Filmtabletten (Gefitinib). Stand der Information: April 2018.
75. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Giotrif® Filmtabletten (Afatinib). Stand der Information: Juni 2018.
76. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vizimbro® (Dacomitinib). Stand der Information: April 2019.
77. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Final overall survival results of NEJ002, a phase III trial comparing gefitinib to carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(15_suppl):7519-.
78. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.
79. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11(2):121-8.

80. Yoshioka H, Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, et al. Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15_suppl):8117-.
81. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011;12(8):735-42.
82. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). Ann Oncol. 2015;26(9):1877-83.
83. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(3):239-46.
84. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-34.
85. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2015;16(2):141-51.
86. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):213-22.
87. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-25.
88. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.
89. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg/80 mg Filmtabletten (Osimertinib). Stand der Information: Oktober. 2019.
90. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.
91. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;376(7):629-40.
92. Seto T, Nogami N, Yamamoto N, Atagi S, Tashiro N, Yoshimura Y, et al. Real-World EGFR T790M Testing in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Observational Study in Japan. Oncology and Therapy. 2018;6(2):203-15.

93. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. J Clin Oncol. 2017;35(12):1288-96.
94. Tetsu O, Hangauer MJ, Phuchareon J, Eisele DW, McCormick F. Drug Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer. Chemotherapy. 2016;61(5):223-35.
95. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®), Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1. 2020.
96. Planchard D, Boyer MJ, Lee JS, Dechaphunkul A, Cheema PK, Takahashi T, et al. Postprogression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2019;25(7):2058-63.
97. Wu YL, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, Han B, Margono B, et al. Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC. Lung Cancer. 2017;104:119-25.
98. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(5):863-70.
99. U.S. Department of Health and Human Services - National Institutes of Health - National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)). 2009. Verfügbar unter: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. [Zugriff am: 10.01.2020]
100. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. Circulation. 2011;124(15):1687-91.
101. Berghmans T, Sculier JP, Klastersky J. A prospective study of infections in lung cancer patients admitted to the hospital. Chest. 2003;124(1):114-20.
102. Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer. Arch Pathol Lab Med. 2012;136(12):1552-7.
103. Wang Y, Wang M, Wang Q, Geng Z, Sun M. Incidence and risk of infections associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget. 2017;8(17):29406-15.
104. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
105. Lee CK, Davies L, Wu YL, Mitsudomi T, Inoue A, Rosell R, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. J Natl Cancer Inst. 2017;109(6).
106. Okamoto I, Morita S, Tashiro N, Imamura F, Inoue A, Seto T, et al. Real world treatment and outcomes in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Long-term follow-up of a large patient cohort. Lung Cancer. 2018;117:14-9.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Es wurde weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

In EMBASE und MEDLINE wurde mithilfe von validierten Filtern eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. In der Cochrane-Datenbank wurde kein Studienfilter verwendet. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to January 09, 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.01.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) [104]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(ramucirumab* or IMC-1121* or IMC1121* or LY3009806* or LY 3009806* or Cyramza*).mp.	676
2	947687-13-0.mp.	1
3	1 or 2	676
4	(erlotinib* or erlotinib hydrochlorid* or osi774* or osi-774* or CP-358* or CP358* or tarceva*).mp.	6.680
5	(183319-69-9 or 183321-74-6).mp.	1
6	4 or 5	6.680
7	3 and 6	29
8	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or exp Lung Neoplasms/	226.564
9	(lung or pulmon*).mp.	1.199.135
10	(neoplas* or cancer or carcinoma or tumo?r or adenocarcinoma or malignan*).mp.	3.968.390
11	9 and 10	380.963
12	NSCLC.mp.	40.849
13	8 or 11 or 12	390.206
14	7 and 13	20
15	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	913.603
16	14 and 15	8*
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE 1947 to 2020 January 09	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.01.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) [104]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp ramucirumab/	2.383
2	(ramucirumab* or IMC-1121* or IMC1121* or LY3009806* or LY 3009806* or Cyramza*).mp.	2.582
3	947687-13-0.rn.	2.202
4	1 or 2 or 3	2.582
5	exp erlotinib/	26.320
6	(erlotinib* or osi774* or osi-774* or CP-358* or CP358* or tarceva*).mp.	27.207
7	(183319-69-9 or 183321-74-6).rn.	22.234
8	5 or 6 or 7	27.207
9	4 and 8	497
10	exp lung non small cell cancer/ or exp non small cell lung cancer/ or exp lung cancer/ or exp lung carcinoma/ or exp lung tumor/	382.865
11	(lung or pulmon*).mp.	1.958.687
12	(neoplas* or cancer or carcinoma or tumo?r or adenocarcinoma or malignan*).mp.	5.506.049
13	11 and 12	670.146
14	NSCLC.mp.	77.869
15	10 or 13 or 14	677.992
16	9 and 15	288
17	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.768.982
18	16 and 17	128*
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2019	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.01.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(ramucirumab* or IMC-1121* or IMC1121* or LY3009806* or LY 3009806* or Cyramza*).mp.	424
2	947687-13-0.mp.	10
3	1 or 2	424
4	(erlotinib* or erlotinib hydrochlorid* or osi774* or osi-774* or CP-358* or CP358* or tarceva*).mp.	1.657
5	(183319-69-9 or 183321-74-6).mp.	60
6	4 or 5	1.657
7	3 and 6	34
8	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or exp Lung Neoplasms/	6.932
9	(lung or pulmon*).mp.	93.231
10	(neoplas* or cancer or carcinoma or tumo?r or adenocarcinoma or malignan*).mp.	209.678
11	9 and 10	28.839
12	NSCLC.mp.	8.880
13	8 or 11 or 12	29.268
14	7 and 13	28*
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	19.12.2019
Suchstrategie	(ramucirumab OR IMC-1121b OR LY3009806 OR Cyramza) AND (erlotinib OR osi-774 OR CP-358774 OR tarceva)
Treffer	2

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	19.12.2019
Suchstrategie	(ramucirumab OR (IMC-1121b) OR LY3009806 OR Cyramza OR (947687-13-0)) AND (erlotinib OR (osi-774) OR tarceva OR (183321-74-6) OR (183319-69-9))
Treffer	2

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	19.12.2019
Suchstrategie	?Ramucirumab? [Textfelder] ODER ?Ramucirumab? [Active substance] ODER ?Ramucirumab? [Product name/code] ODER ?Cyramza? [Textfelder] ODER ?Cyramza? [Active substance] ODER ?Cyramza? [Product name/code] ODER ?IMC-1121b? [Product name/code] ODER ?LY3009806? [Product name/code] ODER 947687-13-0 [CAS-number]
Treffer	20

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	19.12.2019
Suchstrategie	Ramucirumab AND Erlotinib OR Ramucirumab AND Tarceva OR Ramucirumab AND osi-774 OR Ramucirumab AND 183319-69-9 OR Ramucirumab AND 183321-74-6 OR Cyramza AND Erlotinib OR Cyramza AND Tarceva OR Cyramza AND osi-774 OR Cyramza AND 183319-69-9 OR Cyramza AND 183321-74-6 OR LY3009806 AND Erlotinib OR LY3009806 AND Tarceva OR LY3009806 AND osi-774 OR LY3009806 AND 183319-69-9 OR LY3009806 AND 183321-74-6 OR IMC-1121b AND Erlotinib OR IMC-1121b AND Tarceva OR IMC-1121b AND osi-774 OR IMC-1121b AND 183319-69-9 OR IMC-1121b AND 183321-74-6 OR 947687-13-0 AND Erlotinib OR 947687-13-0 AND Tarceva OR 947687-13-0 AND osi-774 OR 947687-13-0 AND 183319-69-9 OR 947687-13-0 AND 183321-74-6
Treffer	8 Einträge für 5 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

#	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
1.	Garon EB, Reck M, Vidal OJ, Nadal E, Lee P, Dalal R, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of erlotinib plus ramucirumab or placebo in patients with egfr mutation-positive metastatic NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2015;(2):S552.	**E7 / A7 Publikationstyp**

Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R

#	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
1.	Garon EB, Reck M, Vidal OJ, Nadal E, Lee P, Dalal R, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of erlotinib plus ramucirumab or placebo in patients with egfr mutation-positive metastatic NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2015;(2):S552.	**E7 / A7 Publikationstyp**
2.	Garon EB, Reck M, Paz-Ares L, Ponce S, Jaime JC, Juan O, et al. Treatment Rationale and Study Design for the RELAY Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib With Ramucirumab or Placebo in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2017;18(1):96-9.	**E1 / A1 Patientenpopulation**

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02645149	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02645149	A1 Patientenpopulation
EU Clinical Trials Register			
2	2016-003657-15	A Two-Part, Open-Label Phase 1/2 Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy i.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003657-15	A2 Intervention
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
3	2018-002938-20	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
4	2016-003850-33	RAMOSA randomized, multicenter open label phase II trial of Paclitaxel + Ramucirumab versus Paclitaxel alone in patients with squamous-cell carcinoma of the esophagus, refractory or intolerant to combination therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based drugs - The RAMOS study - RAMOSEine randomisierte, multizentrische, offene Phase II Studie mit Paclitaxel + Ramucirumab im Vergleich zu Paclitaxel allein bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die refraktär oder intolerant auf eine Fluoropyrimidin und Platin-basierte Kombinationstherapie sind - Die RAMOS STUDIE. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
		bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
5	2017-004162-99	RAMTASA Phase IIb study of RAMucirumab in combination with TAS102 vs. TAS102 monotherapy in chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer patients - RAMTASRamucirumab in Kombination mit TAS102 oder TAS102 allein bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem, metastasiertem kolorektalen Karzinom - eine Phase IIb-Studie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
6	2017-001207-68	A multicenter single-arm pilot study of ramucirumab in combination with dacarbazine in patients with progressive well-differentiated metastatic pancreatic neuroendocrine tumors - Multizentrische, einarmige Pilotstudie zu Ramucirumab in Kombination mit Dacarbazin bei Patienten mit progredienten, gut differenzierten metastasierten pankreatischen neuroendokrinen Tumoren. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
7	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
8	2016-002490-36	AN OPEN-LABEL, DOSE-FINDING AND PROOF OF CONCEPT STUDY OF THE PD-L1 PROBODY(TM) THERAPEUTIC, CX-072, AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH YERVOY® (IPILIMUMAB) OR WITH ZELBORAF® (VEMURAFENIB) IN SUBJECTS WITH ADVANCED OR RECURRENT SOLID TUMORS OR LYMPHOMAS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
9	2015-005171-24	Ramucirumab plus Irinotecan / Leucovorin / 5-FU versus Ramucirumab plus Paclitaxel in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, who failed one prior line of palliative chemotherapy - The Phase II/III RAMIRIS STUDY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
10	2015-003118-26	RAMSES / FLOT7Perioperative RAMucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for reSEctable eSophagogastric adenocarcinomaRAMSES -	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
		a phase II/III trial of the AIO - RAMSES / FLOT7Perioperative Therapie mit Ramucirumab in Kombination mit FLOT vs. FLOT bei Magenkarzinom und Adenokarzinom des ösophagogastralen Überganges - eine Phase II/III Studie der AIO. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
11	2015-004699-31	Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of Ramucirumab or Merestinib or Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment in Patients with Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
12	2014-005067-32	Protocol I4T-MC-JVCZRandomized Phase 2 Trial Evaluating AlternativeRamucirumab Doses in Combination with Paclitaxel inSecond-Line Metastatic or Locally Advanced, UnresectableGastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
13	2014-005068-13	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
14	2014-003655-66	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Ramucirumab plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Unresectable or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Progressed on or after Platinum-Based Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
15	2014-002240-40	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Capecitabine and Cisplatin With or Without Ramucirumab as First-line Therapy in Patients With Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINFALL). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
16	2010-021297-11	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	A2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
		Prior Platinum-Based Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
17	2010-021037-32	A study for people with advanced colorectal cancer who have been treated with a specific chemotherapy regimen (Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine) which was ineffective in stopping the spread of the colorectal cancer. Study participants will receive a different chemotherapyregimen (Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil) and be randomly andunknowingly assigned to also receive the study drug (ramucirimab) or a non-active compound (placebo). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
18	2010-020426-18	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma, Refractory to or Progressive After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
19	2010-019318-26	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
20	2009-016784-11	An Open-label, Multicenter, Randomized, Phase 2 Study of a Recombinant Human Anti-VEGFR-2 Monoclonal Antibody, IMC-1121B in Combination with Platinum-based Chemotherapy versus Platinum-based Chemotherapy Alone as First-line Treatment of Patients with Recurrent or Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
21	2008-001727-65	A Multicenter, Multinational, Randomized, Double-Blind, Phase III Study of IMC-1121B Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in Previously Untreated Patients with HER2-Negative, Unresectable, Locally-Recurrent or Metastatic Breast Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ICTRP			
22	ACTRN12616001187437	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients with Metastatic Melanoma (MatchMel). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001187437	A1 Patientenpopulation
23	JPRN-jRCT2051190027	A single-arm, phase I study of ramucirumab in combination with erlotinib or osimertinib in previously untreated patients with EGFR mutantion-posit ive metastatic Non-small cell lung cancer with brain metastases - RELAY-Brain. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051190027	A3 Vergleichstherapie

Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02411448	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Previously Untreated Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411448	A1 Patientenpopulation
2	NCT02645149	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02645149	A1 Patientenpopulation
EU Clinical Trials Register			
3	2014-004824-22	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004824-22	A1 Patientenpopulation
4	2016-003657-15	A Two-Part, Open-Label Phase 1/2 Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy i. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003657-15	A2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
5	2018-002938-20	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
6	2016-003850-33	RAMOSA randomized, multicenter open label phase II trial of Paclitaxel + Ramucirumab versus Paclitaxel alone in patients with squamous-cell carcinoma of the esophagus, refractory or intolerant to combination therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based drugs - The RAMOS study - RAMOSEine randomisierte, multizentrische, offene Phase II Studie mit Paclitaxel + Ramucirumab im Vergleich zu Paclitaxel allein bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die refraktär oder intolerant auf eine Fluoropyrimidin und Platin-basierte Kombinationstherapie sind - Die RAMOS STUDIE. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
7	2017-004162-99	RAMTASA Phase IIb study of RAMucirumab in combination with TAS102 vs. TAS102 monotherapy in chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer patients - RAMTASRamucirumab in Kombination mit TAS102 oder TAS102 allein bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem, metastasiertem kolorektalen Karzinom - eine Phase IIb-Studie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
8	2017-001207-68	A multicenter single-arm pilot study of ramucirumab in combination with dacarbazine in patients with progressive well-differentiated metastatic pancreatic neuroendocrine tumors - Multizentrische, einarmige Pilotstudie zu Ramucirumab in Kombination mit Dacarbazin bei Patienten mit progredienten, gut differenzierten metastasierten pankreatischen neuroendokrinen Tumoren. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
9	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
10	2016-002490-36	AN OPEN-LABEL, DOSE-FINDING AND PROOF OF CONCEPT STUDY OF THE PD-L1 PROBODY(TM) THERAPEUTIC, CX-072, AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH YERVOY® (IPILIMUMAB) OR WITH ZELBORAF® (VEMURAFENIB) IN SUBJECTS WITH ADVANCED OR RECURRENT SOLID TUMORS OR LYMPHOMAS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
11	2015-005171-24	Ramucirumab plus Irinotecan / Leucovorin / 5-FU versus Ramucirumab plus Paclitaxel in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, who failed one prior line of palliative chemotherapy - The Phase II/III RAMIRIS STUDY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
12	2015-003118-26	RAMSES / FLOT7Perioperative RAMucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for reSEctable eSophagogastric adenocarcinomaRAMSES - a phase II/III trial of the AIO - RAMSES / FLOT7Perioperative Therapie mit Ramucirumab in Kombination mit FLOT vs. FLOT bei Magenkarzinom und Adenokarzinom des ösophagogastralen Überganges - eine Phase II/III Studie der AIO. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
13	2015-004699-31	Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of Ramucirumab or Merestinib or Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment in Patients with Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
14	2014-005067-32	Protocol I4T-MC-JVCZRandomized Phase 2 Trial Evaluating AlternativeRamucirumab Doses in Combination with Paclitaxel inSecond-Line Metastatic or Locally Advanced, UnresectableGastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
15	2014-005068-13	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ramucirumab and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Therapy With Sorafenib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
		pruefungen/index.html	
16	2014-004824-22	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
17	2014-003655-66	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Ramucirumab plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Unresectable or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Progressed on or after Platinum-Based Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
18	2014-002240-40	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Capecitabine and Cisplatin With or Without Ramucirumab as First-line Therapy in Patients With Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINFALL). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
19	2010-021297-11	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
20	2010-021037-32	A study for people with advanced colorectal cancer who have been treated with a specific chemotherapy regimen (Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine) which was ineffective in stopping the spread of the colorectal cancer. Study participants will receive a different chemotherapyregimen (Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil) and be randomly andunknowingly assigned to also receive the study drug (ramucirimab) or a non-active compound (placebo). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
21	2010-020426-18	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma, Refractory to or Progressive After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
		pruefungen/index.html	
22	2010-019318-26	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
23	2009-016784-11	An Open-label, Multicenter, Randomized, Phase 2 Study of a Recombinant Human Anti-VEGFR-2 Monoclonal Antibody, IMC-1121B in Combination with Platinum-based Chemotherapy versus Platinum-based Chemotherapy Alone as First-line Treatment of Patients with Recurrent or Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
24	2008-001727-65	A Multicenter, Multinational, Randomized, Double-Blind, Phase III Study of IMC-1121B Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in Previously Untreated Patients with HER2-Negative, Unresectable, Locally-Recurrent or Metastatic Breast Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
ICTRP			
25	ACTRN12616001187437	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients with Metastatic Melanoma (MatchMel). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001187437	A1 Patientenpopulation
26	EUCTR2014-004824-22-ES	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004824-22-ES	A1 Patientenpopulation
27	JPRN-JapicCTI-152939	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152939	A1 Patientenpopulation
28	JPRN-jRCT2051190027	A single-arm, phase I study of ramucirumab in combination with erlotinib or osimertinib in previously untreated patients with EGFR mutantion-posit ive metastatic Non-small cell lung cancer with brain	A3 Vergleichstherapie

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-4)
		metastases - RELAY-Brain. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051190027	
29	NCT02411448	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.12.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411448	A1 Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-74 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-74 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie RELAY

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Studienziele** Primäres Studienziel: Vergleich von progressionsfreiem Überleben (PFS) nach Verabreichung von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib bzw. von Placebo in Kombination mit Erlotinib bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit NSCLC des Stadiums IV, die eine aktivierende Mutation im EGFR-Gen trugen (Deletion in Exon 19 oder Substitution [L858R] in Exon 21). Für die detaillierte Erläuterung sekundärer und explorativer Endpunkte, siehe Punkt 6. **Fragestellung** Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Erlotinib bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit NSCLC des Stadiums IV, die eine aktivierende Mutation im EGFR-Gen tragen (Deletion in Exon 19 oder Substitution [L858R] in Exon 21). **Hypothese** Überlegenheit von Ramucirumab + Erlotinib im Vergleich zu Placebo + Erlotinib hinsichtlich des Hazard Ratio des PFS (H_0: PFS HR ≥ 1 vs. H_a: PFS HR < 1)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Teil A: Phase 1b, einarmig Teil B ist eine multizentrische, 1:1 randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		kontrollierte klinische Studie der Phase 3 im Parallelgruppen-Design. Die Randomisierung in die beiden Gruppen Ramucirumab und Erlotinib bzw. Placebo und Erlotinib erfolgte unter Berücksichtigung folgender Stratifizierungsfaktoren: • Geschlecht • Geografische Region • EGFR-Mutationstyp • EGFR-Testmethode (therascreen® bzw. cobas® oder andere Polymerasekettenreaktion (PCR)- und sequenzbasierte Verfahren Teil C: Offen, einarmig, explorativ, zwei-periodisch
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment (a) vom 30. Oktober 2015 Amendment (b) vom 17. Februar 2016 Amendment (c) vom 27. April 2016 Amendment (d) vom 07. März 2017 Amendment (e) vom 23. August 2017 Amendment (f) vom 23. April 2018 Wichtige Änderungen der Methodik mit jeweiliger Begründung erfolgten in Amendment (f): • Basierend auf den neu erhobenen Daten einer Studie von Erlotinib in der Erstlinien-Therapie des NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Soria et al. 2018 [87]), einer Meta-Analyse mit sechs randomisierten, kontrollierten Studien (Lee et al. 2017 [105]) und einer Publikation mit Real World Evidence (Okamoto et al. 2018 [106]), wurde die Annahme für das mediane PFS in der Placebo + Erlotinib-Gruppe von 9,5 Monaten auf 11 Monate korrigiert. • Die Annahme für das mediane PFS für die Behandlungsgruppe Ramucirumab + Erlotinib wurde ebenfalls von 13 auf 15,5 Monate angehoben, da in der vorangegangenen, einarmigen Phase-1b-Studie ein mittleres PFS von 17,1 Monaten festgestellt wurde. Um die korrigierten statistischen Annahmen zu berücksichtigen, wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dementsprechend auch das Hazard Ratio von 0,72 auf 0,71 geändert. • Die Interimsanalyse zum PFS nach 224 Ereignissen wurde auf Anraten der Behörden gestrichen. • Aufgrund der angepassten Annahme zum HR und der weggefallenen Interimsanalyse zu PFS reichen von den ursprünglich festgelegten 320 Ereignissen nunmehr 270 Ereignisse, um mit einer Power von mindestens 80% die Überlegenheit von Ramucirumab + Erlotinib gegenüber Placebo + Erlotinib bei einer Typ-1-Fehlerrate von 0,02499 zu gewährleisten. Alle präspezifizierten Analysen wurden gemäß SAP durchgeführt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Zytologisch oder histologisch gesicherte Diagnose eines NSCLC des Stadiums IV o Einschluss von Patienten mit rezidivierender metastasierender Erkrankung, sofern die adjuvante oder neo-adjuvante Therapie mindestens 12 Monate vor der Metastasierung abgeschlossen war. Allerdings ist eine vorherige adjuvante oder neo-adjuvante Therapie nicht notwendig. • Patient geeignet für eine Erstlinien-Therapie mit Erlotinib basierend auf Nachweisen für einen Tumor, der eine aktivierende EGFR-Mutation aufweist (z. B. Deletion in Exon 19 oder Substitution [L858R] in Exon 21). • Einwilligung des Patienten zur Bereitstellung von archivierten Formalin-fixierten Paraffin--Gewebeproben eines NSCLC des Stadiums IV für die Biomarkeranalyse. Alternativ konnte eine Plasmaprobe zur Charakterisierung der Erkrankung abgegeben werden. • Mindestens eine messbare, dem NSCLC zuordenbare Läsion, dokumentiert durch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ein bildgebendes Verfahren (CT oder MRT). • Der ECOG-PS des Patienten war 0 oder 1, bei adäquater Organfunktion. • Patienten, die mindestens das 18. Lebensjahr vollendet haben und den lokalen Anforderungen hinsichtlich Methoden und Dauer der Kontrazeption zugestimmt haben. **Ausschlusskriterien** • Bekannte Substitution T790M im EGFR-Gen • Bekannte leptomeningeale Karzinose, unkontrollierte / instabile Rückenmarkskompression oder Hirnmetastasen • Hinweis auf klinisch aktive interstitielle Lungenerkrankung • Vorangegangene Krebstherapie für ein NSCLC des Stadiums IIIB / IV inklusive Stadium-unabhängiger TKI-Therapie • Radiologischer Nachweis einer Invasion in größere Blutgefäße oder Einkapselung solcher Gefäße durch Tumore • Radiologische Nachweise einer Kavitation im Tumor • Vorliegen einer idiopathischen Lungenfibrose oder eines vorangegangenen bzw. akuten Lungenschadens, einer idiopathischen Lungenfibrose, einer Bestrahlungspneumonie oder einer Medikamenten-induzierten Lungenentzündung • Schwere Hämoptyse in der Krankengeschichte innerhalb von zwei Monaten vor Aufnahme in die Studie • Signifikante Blutungsstörungen, Vaskulitis oder Grad 3 / 4 gastrointestinale Blutungen innerhalb von drei Monaten vor Aufnahme in die Studie • Dauerhafte Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika oder anderen Thrombozytenhemmern innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Studiendosis. Die Einnahme von Aspirin bis zu einer Dosis von 325 mg/Tag war erlaubt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, wie z. B. schwere Leberzirrhose, Zirrhose mit vorangegangener hepatischer Encephalopathie, Zirrhose-induzierter, klinisch relevanter Aszites, der eine kontinuierliche Behandlung mit Diuretika oder eine Parazentese erfordert, oder Patienten mit hepatorenalem Syndrom. • Patienten mit einem unkontrollierbaren, systolischen Blutdruck über 150 mmHg oder diastolischen Blutdruck über 90 mmHg.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in folgenden Ländern durchgeführt: Teil A (Phase 1b): 10 Prüfärzte aus 8 Zentren in 2 Ländern: Japan, Spanien Teil B (Phase 3): 129 Prüfärzte aus 100 Zentren in 13 Ländern: Ostasien (Südkorea, Hongkong, Japan, Taiwan), Rest (Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Rumänien, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich) Teil C: Japan Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor Eli Lilly and Company (Lilly).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Ramucirumab oder Placebo mit einem Histamin H1 Antagonisten (z. B. 50 mg Diphenhydramin) vorbehandelt. An Tag 1 jedes Zyklus von 2 Wochen erhielt jeder Patient eine der folgenden Interventionen (basierend auf der Behandlungsgruppe, zu der er randomisiert worden war): • Ramucirumab (10 mg/kg) intravenös innerhalb von etwa 60 Minuten oder • das äquivalente Volumen Placebo intravenös innerhalb von etwa 60 Minuten. Ramucirumab bzw. Placebo wurden alle 2 Wochen verabreicht bis zum Krankheitsprogress, der Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, dem Entzug der Einwilligung durch den Patienten oder einem anderen, erlaubten Grund für den Behandlungsabbruch.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erlotinib (150 mg) wurde einmal täglich oral eingenommen. Am ersten Tag jedes Zyklus erhielten die Patienten Erlotinib nach Beendigung der Ramucirumab- bzw. Placebo-Infusion.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Zielkriterien** ***Primärer Endpunkt*** Teil A: Sicherheit und Verträglichkeit Teil B: Progressionsfreies Überleben (PFS) ***Sekundäre Endpunkte*** Teil B: • Sicherheits- und Toxizitätsprofil • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR); umfasst vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) und partielles Ansprechen (Partial Response, PR) • Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR), die CR, PR und stabiler Krankheitsstatus (Stable Disease, SD) beinhaltet • Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) • Pharmakokinetik und Immunogenizität von Ramucirumab • Patientenberichteter Endpunkt erhoben mittels der für das Lungenkarzinom konzipierten Symptomskala LCSS (Lung Cancer Symptom Scale) • Patientenberichteter Endpunkt erhoben mittels EQ-5D-5L-Fragebogen • Substudie zu Medikamenteninteraktionen (Drug-Drug-Interaction, DDI) an ausgewählten Standorten bei ca. 15 Patienten pro Arm zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Erlotinib mit und ohne Ramucirumab. ***Explorative Studienziele*** Teil B und C:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bewertung des Zusammenhangs zwischen Biomarkern und klinischem Ergebnis • Vergleich des PFS 2 zwischen den Behandlungsarmen • Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS • Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen • Analyse von PFS 2 und OS bei Patienten, die Osimertinib vs. kein Osimertinib nach Krankheitsprogression erhalten haben • Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie Zusätzlich für Teil C: • Bewertung der Wirksamkeit (z. B. 1-Jahres PFS-Rate) und Sicherheit von Ramucirumab + Gefitinib • Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab + Osimertinib bei Patienten mit der Substitution T790M, die in dieser Studie unter Ramucirumab + Gefitinib Progression hatten • Pharmakokinetik und Immunogenizität von Ramucirumab • Patientenberichtete Endpunkte (LCSS, EQ-5D-5L) **Erhebungszeitpunkte** ***Wirksamkeit*** Zur Evaluierung des PFS wurden innerhalb der ersten 72 Wochen alle 6 Wochen (±7 Tage) und anschließend alle 12 Wochen (±7 Tage) radiologische Untersuchungen durchgeführt. Daten bezüglich des Überlebensstatus und nachfolgender Antikrebs-Therapien des Patienten werden im Follow-up (nach Behandlungsende) in regulären Zeitintervallen, d. h. alle 3 Monate (±14 Tage) bis Studienende oder Tod (je nachdem, welches Ereignis früher eintrat) gesammelt. Patienten beantworteten die Fragebögen LCSS und EQ-5D-5L zu Baseline, an Zyklus 2, danach an jedem weiteren Zyklus und zur 30 Tage Follow-up-Untersuchung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der ECOG-PS wurde pro Zyklus (alle 14 Tage ±3 Tage) und zur 30 Tage Follow-up-Untersuchung erfasst. ***Sicherheit*** Sicherheitsdaten wurden während der Behandlungsdauer bis 30 Tage nach Behandlungsende laufend erhoben (durch den Patienten selbst, möglichst tagesaktuell erfasst). ***Immunogenität*** Das Vorhandensein von Antikörpern gegen Ramucirumab wurde in Blutproben untersucht, die zu folgenden Zeitpunkten abgenommen wurden: • Blutproben für Analysen bezüglich der Immunogenität von Ramucirumab wurden vor der Infusion in Zyklus 1 und Zyklus 4 und zur 30 Tage Follow-up-Untersuchung gesammelt. • Im Falle einer Reaktion während der Infusion wurden möglichst zu Beginn der Reaktion, nach Abklingen der Symptome und 30 Tage nach der Reaktion Blutproben abgenommen. ***Pharmakodynamik*** • Blutproben zur Bestimmung der Ramucirumab-Konzentration im Serum wurden vor der Infusion in Zyklus 1, 2, 4, 7 und 14 sowie eine Stunde nach der Infusion in Zyklus 1 und 14 abgenommen. • Blutproben zur Bestimmung der Erlotinib-Konzentration im Serum wurden in einer Teilpopulation der Patienten vor der Infusion in Zyklus 1 und 2 sowie 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 und 24 Stunden nach der Infusion abgenommen. • Im Falle einer Reaktion während der Infusion wurden möglichst zu Beginn der Reaktion, nach Abklingen der Symptome und 30 Tage nach der Reaktion Blutproben abgenommen. **Optimierung der Ergebnisqualität** Zu Beginn wurde ein Training abgehalten, um die Untersucher und Studienkoordinatoren zu schulen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	In den geplanten Analysen wurden nach der Genehmigung des vorherigen SAP, also nach der ersten Aufhebung der Verblindung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des Personals von Lilly oder der Datenbanksperre, keine Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Teil B: Für die Studie war geplant, ca. 450 Patienten (225 pro Studienarm) im Verhältnis 1:1 einzuschließen. Die primäre Analyse zum PFS wird nach ca. 270 Ereignissen (Tod oder Progression) durchgeführt. Unter Verwendung eines einseitigen Log-Rank-Tests mit Fehler 1. Art von 0,02499 sowie der Annahme eines HR von 0,71 führt die Stichprobengröße von 450 zu einer statistischen Power von mindestens 80%, um die Überlegenheit von Ramucirumab + Erlotinib gegenüber Placebo + Erlotinib zu zeigen. Falls das wahre mediane PFS für Placebo + Erlotinib 11 Monate beträgt, dann bedeutet ein angenommenes HR von 0,71 eine 4,5-monatige Verlängerung im medianen PFS für Ramucirumab + Erlotinib. Die Fallzahlberechnungen wurden durchgeführt in EAST Version 6.4.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Progressionsfreies Überleben • Die Interimsanalyse zum PFS nach 224 Ereignissen wurde auf Anraten der Behörden weggelassen (Protokoll-Amendment f). • Die primäre (=finale) Analyse zum PFS wird nach ca. 270 Ereignissen (Tod oder Progression) durchgeführt. Gesamtüberleben: Es waren eine Interimsanalyse und eine finale Analyse geplant. • Die Interimsanalyse wird zum Zeitpunkt der finalen Analyse des progressionsfreien Überlebens erfolgen. • Die finale Analyse für das Gesamtüberleben wird durchgeführt, wenn die Daten reif sind (ca. 300 Todesfälle und 35% Zensierungen). Sicherheit • Eine Sicherheits-Interimsanalyse wurde durchgeführt, sobald die ersten 50 behandelten Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3 Zyklen absolviert hatten oder die Behandlung vor den ersten 3 Zyklen, unabhängig davon aus welchen Gründen, abgebrochen hatten. • Ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC) führte basierend auf PFS (bei 112 Ereignissen) eine entblindete geplante Futility- und Sicherheits-Interimsanalyse durch. Die Zwischenanalyse war nicht dafür vorgesehen, um die Studie wegen positiver Wirksamkeit zu stoppen. Das IDMC konnte die Empfehlung aussprechen, die Studie zu stoppen, falls der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests für PFS > 0,39 war, was einem HR > 0,95 aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell entspricht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Teil B: Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Teil B: Die Randomisierung auf die Behandlungsarme erfolgte stratifiziert im Verhältnis 1:1 mit den Stratifizierungsfaktoren: • EGFR-Mutationstyp (Deletion in Exon 19 vs. Substitution [L858R] in Exon 21) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Geografische Region (Ost-Asien vs. Rest der Welt) • EGFR-Testmethode (therascreen® und cobas® vs. andere PCR- und sequenzbasierte Verfahren)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Teil B: Nach Abschluss aller Screening-Auswertungen zur Bestätigung der Eignung eines Patienten registrierte das Studienzentrum den Patienten bei dem IWRS, bei dem jedem Patienten eine eindeutige Studienidentifikationsnummer zugewiesen wurde. Es erfolgte die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen Ramucirumab + Erlotinib bzw. Placebo + Erlotinib anhand einer computergenerierten Zufallsfolge. Die Prüfärzte und Patienten waren verblindet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und durften die Verblindung nur in Notfällen aufheben, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Teil B: Die Studienzentren registrierten die Patienten via IWRS für die Studie. Das System teilte die Patienten zufällig Ramucirumab + Erlotinib bzw. Placebo + Erlotinib zu, im Einklang mit der unter Punkt 8b genannten Stratifizierung.
11	Verblindung	Betrifft nur Teil B
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Teil B: Ramucirumab wurde in Einwegfläschchen zu 50 ml verpackt, deren Inhalt eine Konzentration von 10 mg/ml aufwies. Placebo wurde in ähnlich aussehenden Einwegfläschchen zu 50 ml verpackt, die lediglich den Puffer enthielten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Teil B: **Wirksamkeit** Für den primären Vergleich des (vom Prüfarzt beurteilten) PFS zwischen Ramucirumab + Erlotinib und Placebo + Erlotinib wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test zum Niveau $\alpha = 0{,}04998$ (zweiseitig) verwendet, um die Hypothese hinsichtlich des Hazard Ratio des PFS H_0: PFS HR ≥ 1 vs. H_a: PFS HR < 1 zu testen. Es wurde der Effektschätzer HR (mit 95%-KI) aus dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet, wobei die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung verwendet wurden. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Für das Gesamtüberleben wurden die gleichen Analysen wie für den primären Endpunkt zu PFS (außer der Sensitivitätsanalysen basierend auf den Zensierungsregeln zu PFS) durchgeführt. Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben bezieht sich auf den Datenschnitt der finalen Analyse des primären Endpunkts

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		progressionsfreies Überleben (nach 270 PFS-Ereignissen). Eine finale Analyse für das Gesamtüberleben wird durchgeführt, wenn die Daten reif sind (ca. 300 Todesfälle und 35% Zensierungen). Der einseitige α-Fehler wird zum Niveau 2,5%, unter Verwendung einer Haybittle Peto Typ Spending Funktion (p-Wert Grenze 0,0001 zur Interimsanalyse) kontrolliert. Die Tumorbewertung wurde anhand des besten Gesamtansprechens gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) betrachtet. Objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen. Krankheitskontrollrate ist definiert als der Anteil an Patienten mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabilem Krankheitsstatus als bestes Gesamtansprechen. Beide Raten werden mit den exakten 95%-KI angegeben. Für den Unterschied der Behandlungsarme wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Für die Dauer des Ansprechens wurde eine Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, in der Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen einbezogen wurden. Es wurde der Effektschätzer HR (mit 95%-KI) aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein unstratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. **Sicherheit** Analysen der Sicherheitsdaten waren deskriptiver Art. **Patientenberichtete Endpunkte** Patientenberichtete Endpunkte (LCSS und EQ-5D-5L) wurden für die ITT-Population zusammenfassend beschrieben. LCSS: Für jedes der 9 Items, den Summenscore sowie den ASBI wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung, definiert als erster Anstieg des jeweiligen Items um ≥ 15 mm gegenüber dem Wert zur Baseline-Visite, betrachtet. Die mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert wurde außerdem (je Item) anhand von MMRM mit den unabhängigen Variablen Behandlung, Visite, Behandlung×Visite und Baseline-Wert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		analysiert. Des Weiteren wurden zu Baseline und je Zyklus die aktuellen Werte des LCSS sowie die Veränderung gegenüber Baseline deskriptiv dargestellt. Für den EQ-5D-5L wurden die Häufigkeit und der Prozentsatz des Ansprechens der Patienten, der Indexwert und der Wert auf der VAS für den jeweiligen Behandlungsarm und zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten dargestellt. Außerdem wurden für den EQ-5D-5L Indexwert und die EQ-5D VAS die mittlere Änderung gegenüber dem Baseline-Wert anhand von MMRM mit den unabhängigen Variablen Behandlung, Visite, Behandlung×Visite und Baseline-Wert analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden in Teil B für folgende Subgruppenvariablen durchgeführt: • Alle stratifizierten Baselinefaktoren • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) • Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) • ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1) • Raucherstatus (Raucher vs. Nie-Raucher). Die Definition von "Raucher" umfasst diejenigen, die ≥ 100 Zigaretten, Zigarren oder Pfeifenfüllungen in ihrem Leben geraucht haben, „Nie-Raucher" sind diejenigen, die in ihrem Leben < 100 Zigaretten, Zigarren oder Pfeifenfüllungen geraucht haben. • Lebermetastasen (ja vs. nein) • Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der initialen Diagnose (Stadium IV vs. andere) Für jede Subgruppe wurden nur unstratifizierte Analysen durchgeführt. Subgruppenanalysen verwendeten eine ähnliche Methodik wie die der primären Analysen. Für Ereigniszeitanalysen wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell mit Interaktionsterm Behandlung×Subgruppenmerkmal herangezogen. Die dazu gezeigten Interaktions-p-Werte entstammten dem Wald-Test.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Teil B: Ramucirumab + Erlotinib; Placebo + Erlotinib a) 224; 225 b) 221; 225 c) 224; 225
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme Erster Patient eingeschlossen 13.05.2015 (Teil A) bzw. 28.01.2016 (Teil B) 23.01.2019 (Datenschnitt für die Primäranalyse) Nachbeobachtung: Kurzzeit-Follow-up aller Patienten bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Danach Langzeit-Follow-up, solange der Patient am Leben oder die Studie noch nicht beendet war und der Patient nicht seine Einwilligung zurückgezogen hatte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend (voraussichtlich bis Q2/2023)

a: nach CONSORT 2010.

ASBI: Average Symptom Burden Index; CR: Komplettes Ansprechen; CT: Computertomografie; DCR: Krankheitskontrollrate; DDI: Drug-Drug-Interaction; DOR: Dauer des Ansprechens; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; ITT: Intention To Treat; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MMRM: Mixed Effect Model for Repeated Measures; MRT: Magnetresonanztomografie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PFS: Progressionsfreie Überleben; PR: Partielles Ansprechen; PS: Performance Status; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAP: Statistischer Analyseplan; T790M: Substitution der Aminosäure Threonin durch Methionin an Position 790; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; ZNS: Zentrales Nervensystem

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

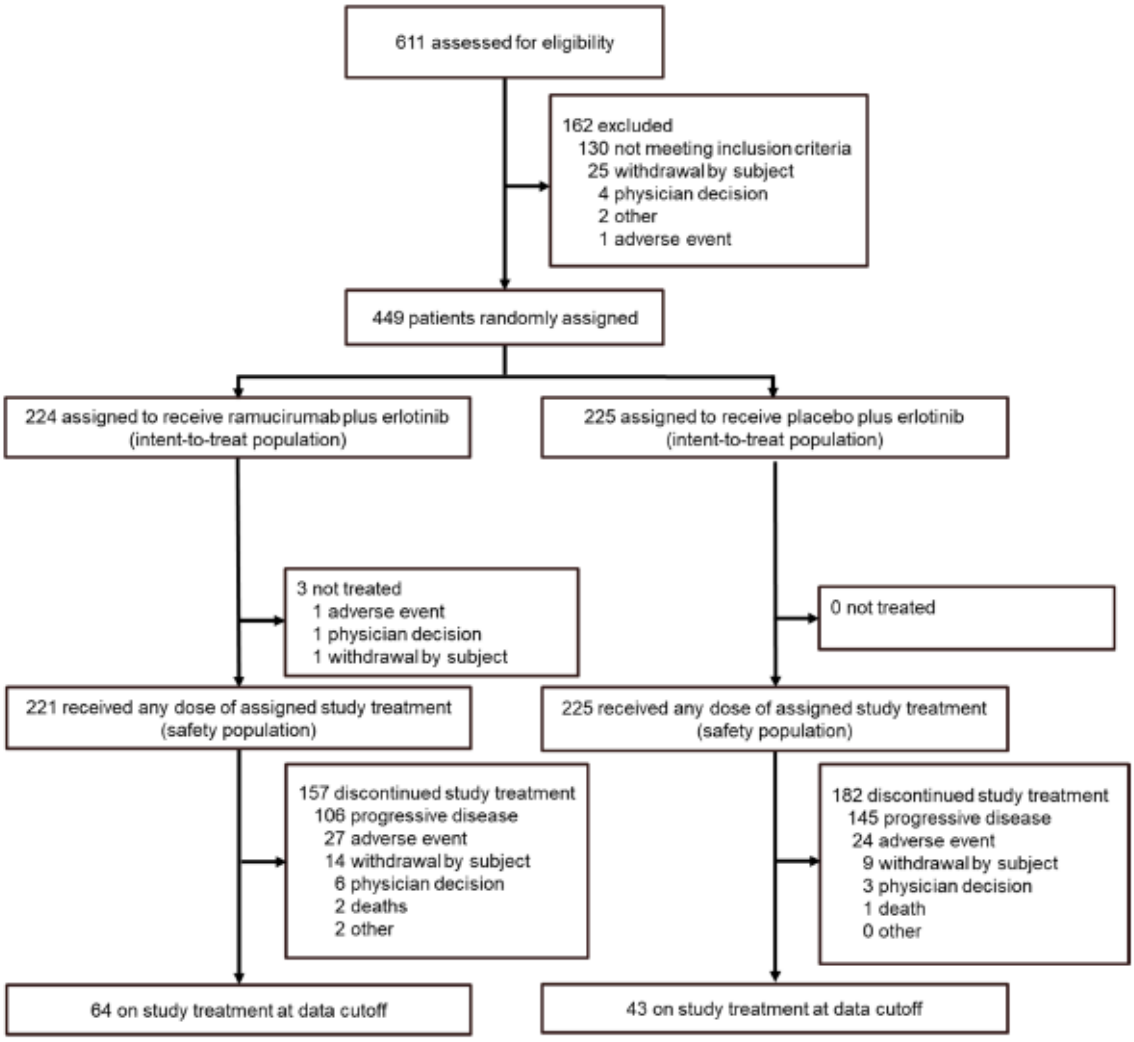


Abbildung 4-24: Patientenfluss in der Studie RELAY (Teil B)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie RELAY

Studie: RELAY

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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	I4T-MC-JVCY Clinical Study Report Body

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS. Dadurch wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS. Dadurch wurde die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren bezüglich der Behandlung verblindet. Ramucirumab wurde in Einwegfläschchen zu 50 ml verpackt, deren Inhalt eine Konzentration von 10 mg/ml aufwies. Placebo wurde in ähnlich aussehenden Einwegfläschchen zu 50 ml verpackt, die lediglich Puffer mit identischem Aussehen wie das Ramucirumab-Konzentrat enthielten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren bezüglich der Behandlung verblindet. Ramucirumab wurde in Einwegfläschchen zu 50 ml verpackt, deren Inhalt eine Konzentration von 10 mg/ml aufwies. Placebo wurde in ähnlich aussehenden Einwegfläschchen zu 50 ml verpackt, die lediglich Puffer mit identischem Aussehen wie das Ramucirumab-Konzentrat enthielten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik (erhoben als Zeit bis zur Verschlechterung des LCSS (Summenscore, ASBI, Items des LCSS))

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand (erhoben als Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur Diagnose von ZNS-Metastasen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Jegliches UE (jeglicher Grad); jegliche SUE; jegliche schwere UE (CTCAE-Grad ≥3); häufige UE nach MedDRA SOC und PT, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden; UE von besonderem Interesse)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten unter Ramucirumab + Erlotinib waren länger unter Beobachtung, weshalb davon auszugehen ist, dass ein positiver Effekt für Ramucirumab + Erlotinib eher unterschätzt wird, wohingegen ein positiver Effekt für die Vergleichsgruppe eher überschätzt wird.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für die oben genannten Kategorien des Endpunkts unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln / Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung<5%) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusatzauswertungen zur RCT RELAY

Inhaltsverzeichnis

Seite

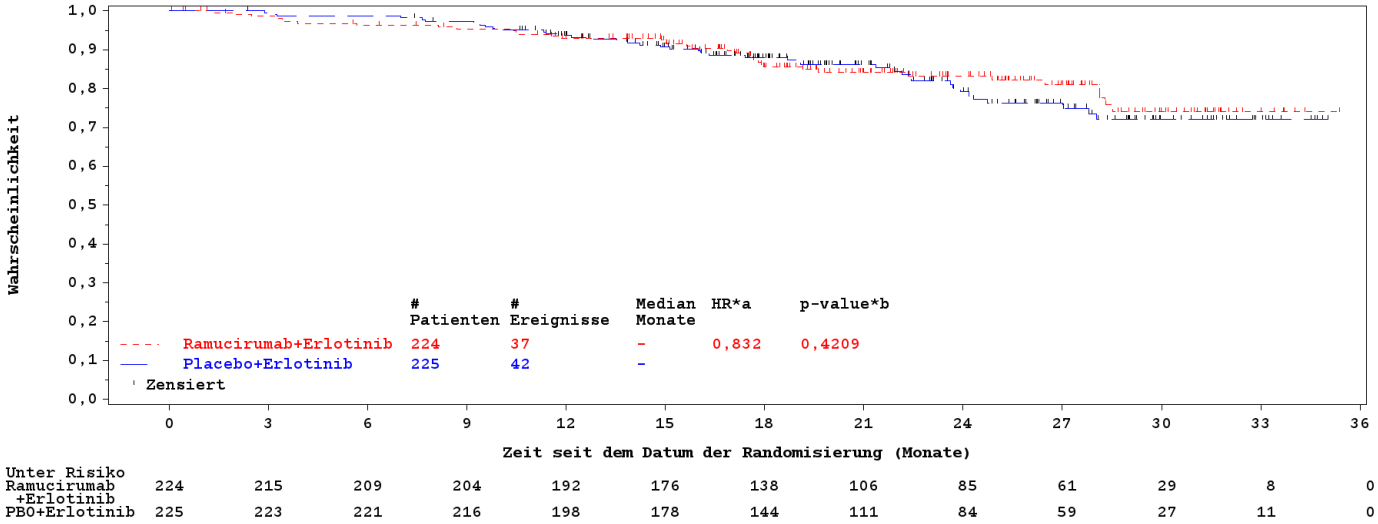
Anhang 4-G1: Kaplan-Meier-Plots - Gesamtpopulation 268
Anhang 4-G1.1: Mortalität 268
Anhang 4-G1.2: Morbidität 270
Anhang 4-G1.3: Morbidität - Symptomatik 277
Anhang 4-G1.4: Morbidität - Gesundheitszustand 289
Anhang 4-G1.5: Sicherheit - Gesamtraten UE 292
Anhang 4-G1.6: Sicherheit - Jegliche UE 297
Anhang 4-G1.7: Sicherheit - SUE 339
Anhang 4-G1.8: Sicherheit - Schwere UE 343
Anhang 4-G1.9: Sicherheit - UE von besonderem Interesse 355
Anhang 4-G2: Kaplan-Meier-Plots - Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest 374
Anhang 4-G2.1: Mortalität 374
Anhang 4-G2.2: Morbidität 377
Anhang 4-G2.3: Morbidität - Symptomatik 386
Anhang 4-G2.4: Sicherheit - Gesamtraten UE 395
Anhang 4-G2.5: Sicherheit - Jegliche UE 400
Anhang 4-G2.6: Sicherheit - Schwere UE 425
Anhang 4-G2.7: Sicherheit - UE von besonderem Interesse 430
Anhang 4-G3: Tabellen - Gesamtpopulation 439
Anhang 4-G3.1: Mortalität 439
Anhang 4-G3.2: Morbidität 443
Anhang 4-G3.3: Morbidität - Symptomatik 462
Anhang 4-G3.4: Morbidität - Gesundheitszustand 496
Anhang 4-G3.5: Sicherheit - Gesamtraten UE 503
Anhang 4-G3.6: Sicherheit - Jegliche UE 508
Anhang 4-G3.7: Sicherheit - SUE 558
Anhang 4-G3.8: Sicherheit - Schwere UE 562
Anhang 4-G3.9: Sicherheit - UE von besonderem Interesse 574
Anhang 4-G4: Tabellen - Subgruppen 593
Anhang 4-G4.1: Mortalität 593
Anhang 4-G4.2: Morbidität 597
Anhang 4-G4.3: Morbidität - Symptomatik - Time to Event 607
Anhang 4-G4.4: Morbidität - Symptomatik - Veränderung zu Baseline 641
Anhang 4-G4.5: Morbidität - Gesundheitszustand - Time to Event 688
Anhang 4-G4.6: Morbidität - Gesundheitszustand - Veränderung zu Baseline 695
Anhang 4-G4.7: Sicherheit - Gesamtraten UE 701
Anhang 4-G4.8: Sicherheit - Jegliche UE 714

Anhang 4-G4.9: Sicherheit - SUE 766
Anhang 4-G4.10: Sicherheit - Schwere UE 770
Anhang 4-G4.11: Sicherheit - UE von besonderem Interesse 786

Anhang 4-G1: Kaplan-Meier-Plots - Gesamtpopulation

Anhang 4-G1.1: Mortalität

Kaplan-Meier-Kurve Ergebnisse für Gesamtüberleben mit IWRS-Stratifizierungsfaktoren Page 1 of 1
10:17 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT

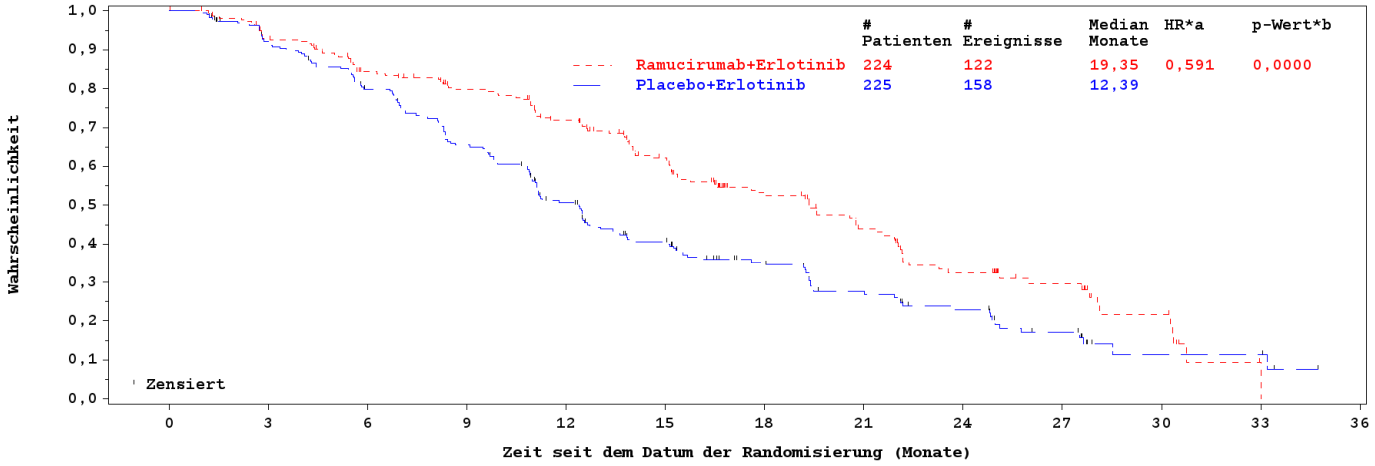


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	215	209	204	192	176	138	106	85	61	29	8	0
PBO+Erlotinib	225	223	221	216	198	178	144	111	84	59	27	11	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_efficacy_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_efficacy_os.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G1.2: Morbidität

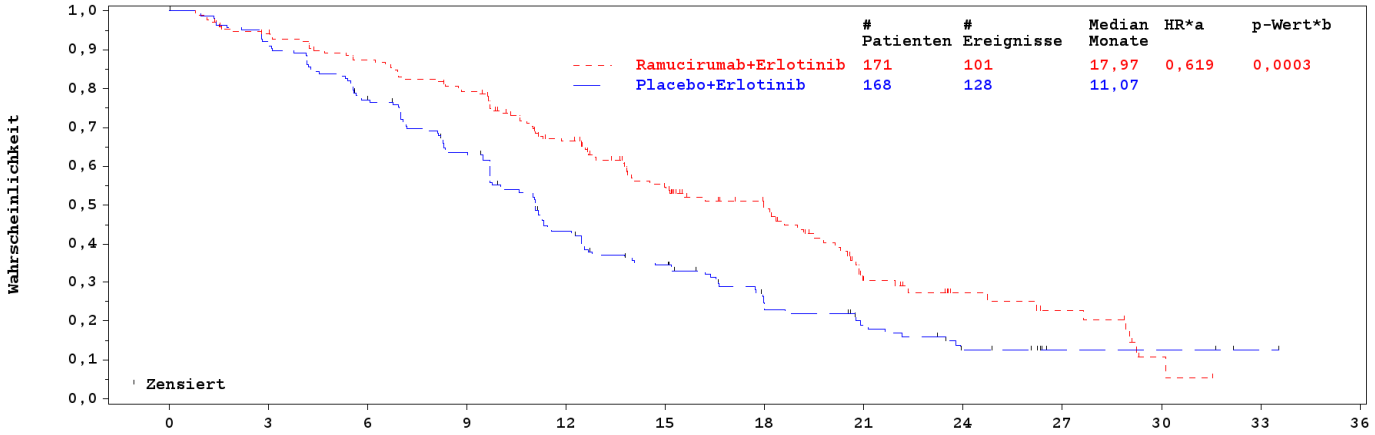
Kaplan-Meier-Kurve Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben mit IWRS-Stratifizierungsfaktoren Page 1 of 1
10:17 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	196	170	154	133	103	69	49	32	20	10	1	0
PBO+Erlotinib	225	196	167	136	99	72	52	37	27	15	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_efficacy_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_efficacy_pfs1.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

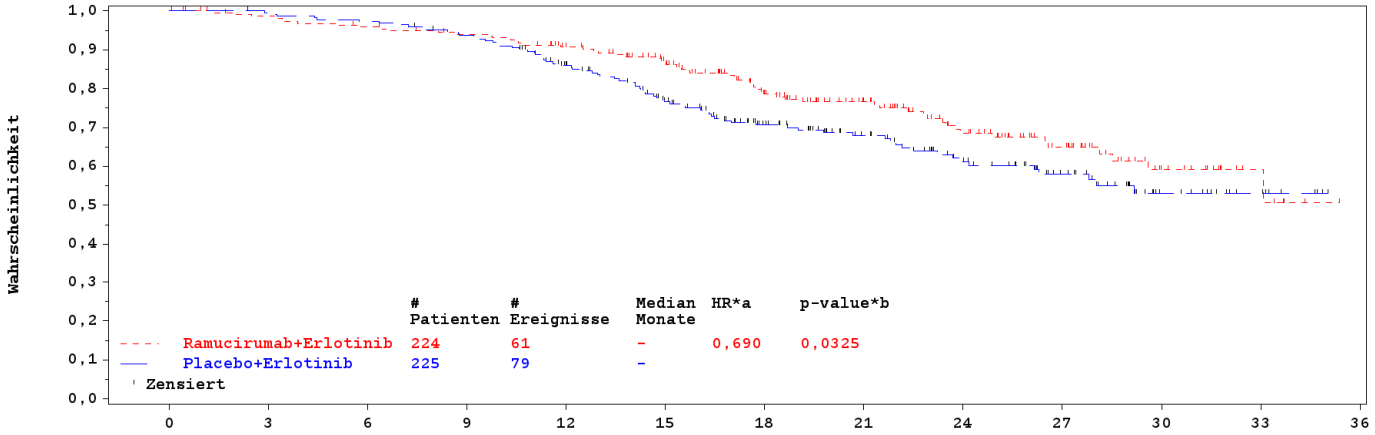
Kaplan-Meier-Kurve Dauer des Ansprechens mit IWRS-Schichtungsfaktoren Page 1 of 1
5:12 29OCT2019
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	171	155	142	128	99	68	48	21	12	9	2	0	0
PBO+Erlotinib	168	152	127	101	65	47	28	19	10	3	3	1	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_efficacy_dor_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_efficacy_dor.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

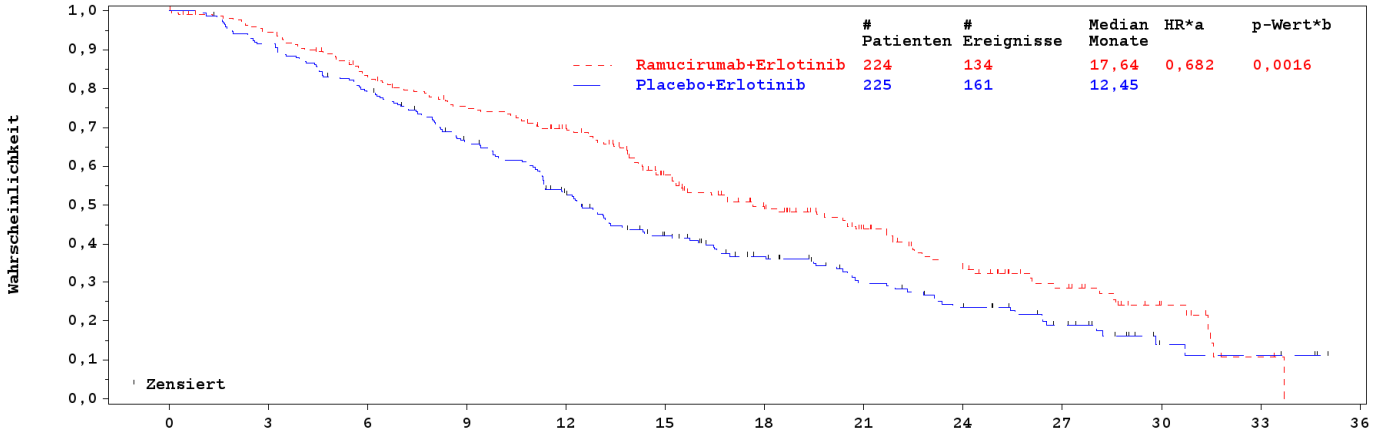
Kaplan-Meier-Kurve Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben 2 mit IWRS-Stratifizierungsfaktoren Page 1 of 1
10:17 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	215	208	201	187	165	126	97	71	50	21	7	0
PBO+Erlotinib	225	223	218	208	181	149	115	89	66	45	17	8	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_efficacy_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_efficacy_pfs2.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

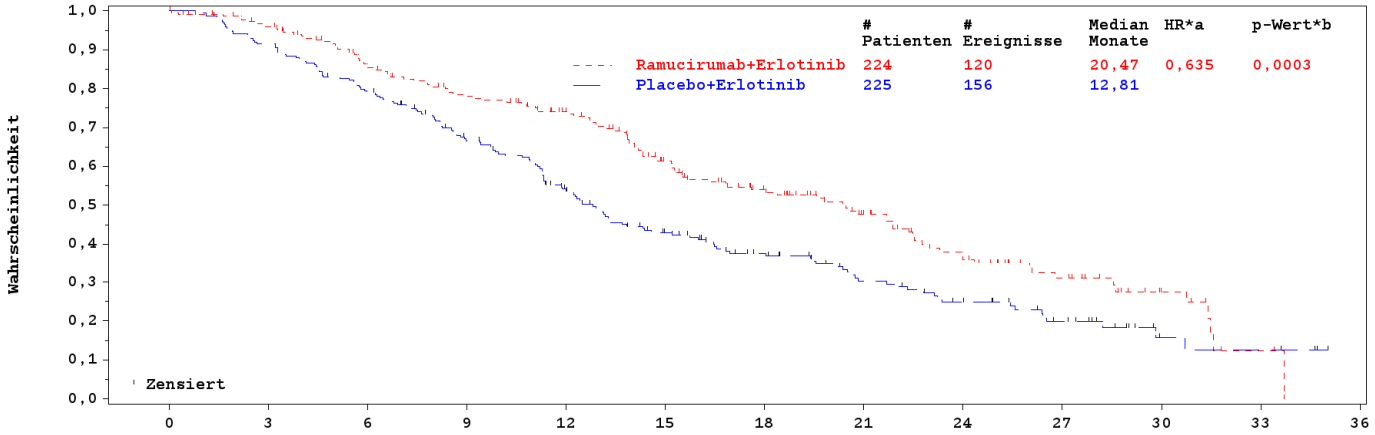
Kaplan-Meier-Kurve Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod Page 1 of 1
16:29 15NOV2019
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	207	179	159	140	103	76	54	36	23	10	2	0
PBO+Erlotinib	225	205	176	142	109	77	58	40	30	18	5	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttefst_ttefst01.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttefst_ttefst01.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

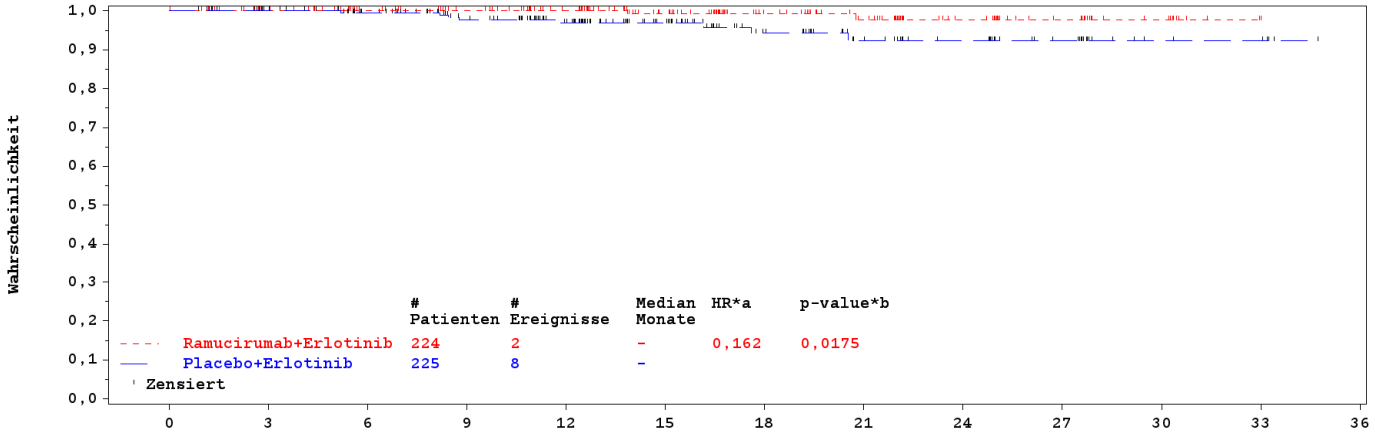
Kaplan-Meier-Kurve Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie Page 1 of 1
16:34 15NOV2019
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	207	179	159	140	103	76	54	36	23	10	2	0
PBO+Erlotinib	225	205	176	142	109	77	58	40	30	18	5	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttefst_ttefst02.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttefst_ttefst02.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve Zeit bis zur Diagnose von Metastasen des Zentralnervensystems Page 1 of 1
7:24 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT

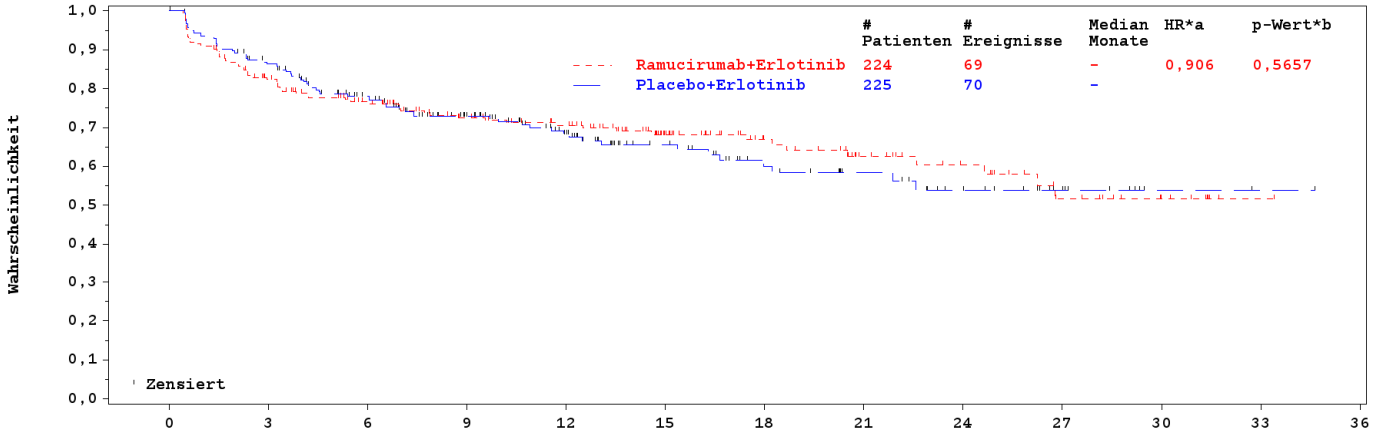


Unter Risiko												
Ramucirumab +Erlotinib	224	202	182	171	149	117	80	60	37	22	11	1	0
PBO+Erlotinib	225	206	186	159	131	92	62	45	33	20	6	5	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_cns_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_cns.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G1.3: Morbidität - Symptomatik

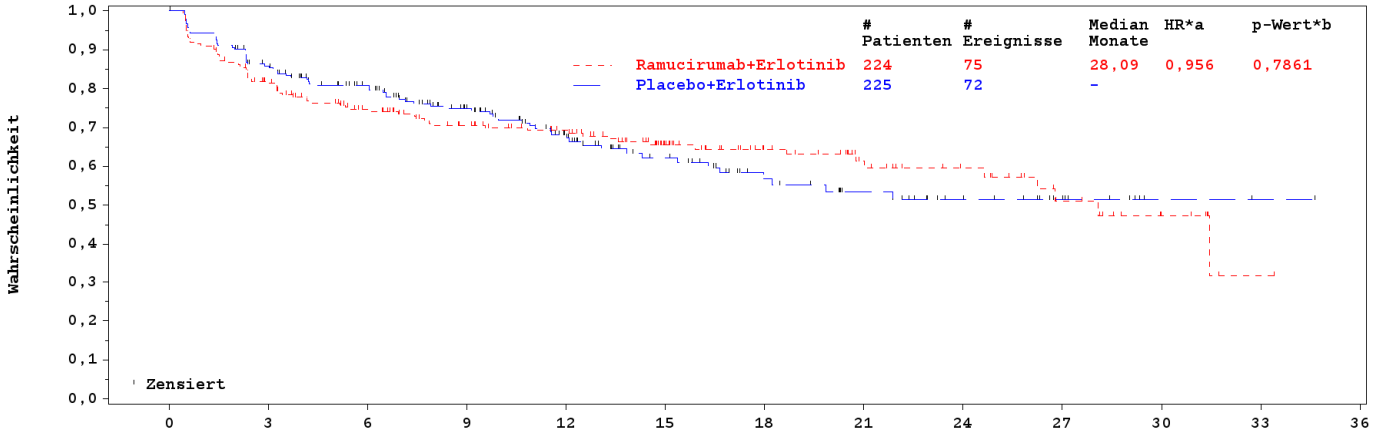
Kaplan-Meier-Kurve fur Zeit bis zur Verschlechterung des Summenscore des LCSS Page 1 of 1
7:21 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	164	138	116	103	71	49	34	25	15	8	1	0
PBO+Erlotinib	225	174	141	110	83	53	37	28	19	11	3	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_ttdlcss.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

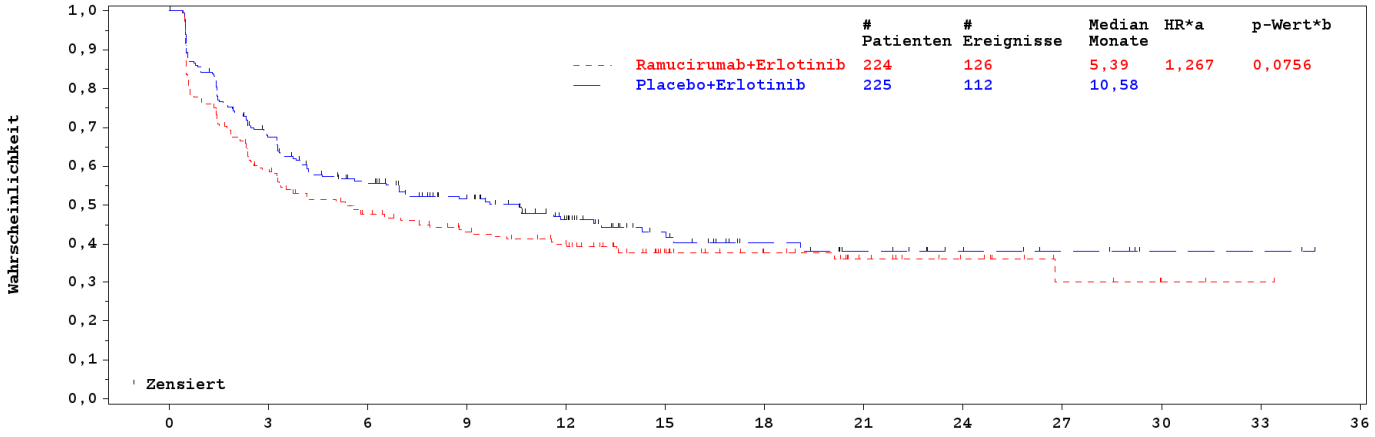
Kaplan-Meier-Kurve fur Zeit bis zur Verschlechterung des ASBI (Average Symptom Burden Index) Page 1 of 1
7:21 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	163	134	114	101	69	49	34	25	15	7	1	0
PBO+Erlotinib	225	174	144	111	81	53	36	27	18	11	3	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_ttdasbi.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

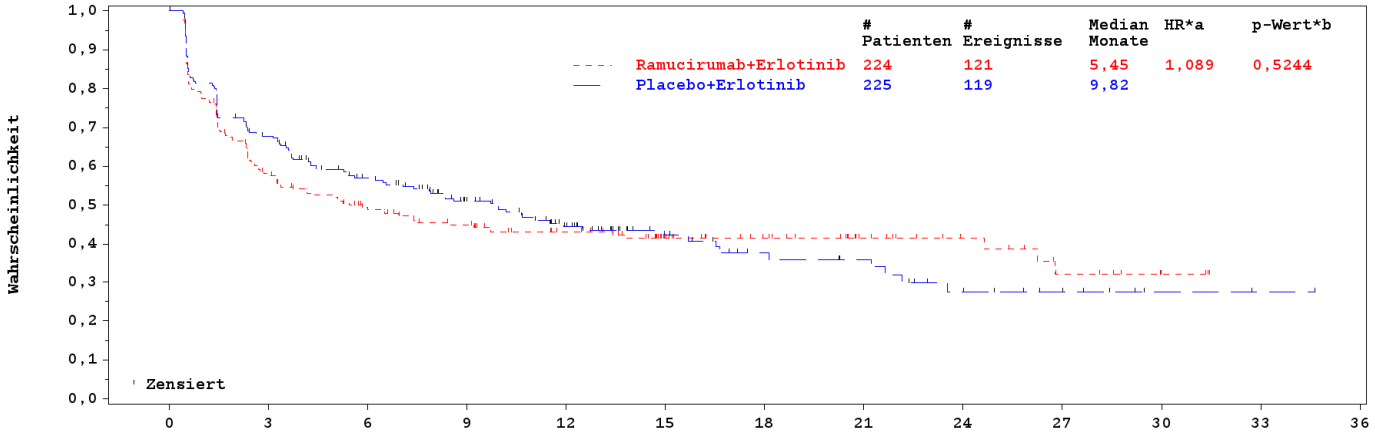
Kaplan-Meier-Kurve fur Zeit bis zur Verschlechterung des Aktivitätsbeeinträchtigung Page 1 of 1
7:21 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	118	87	71	61	38	26	17	11	5	2	1	0
PBO+Erlotinib	225	136	103	80	55	32	20	15	10	7	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_ttdactiv.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

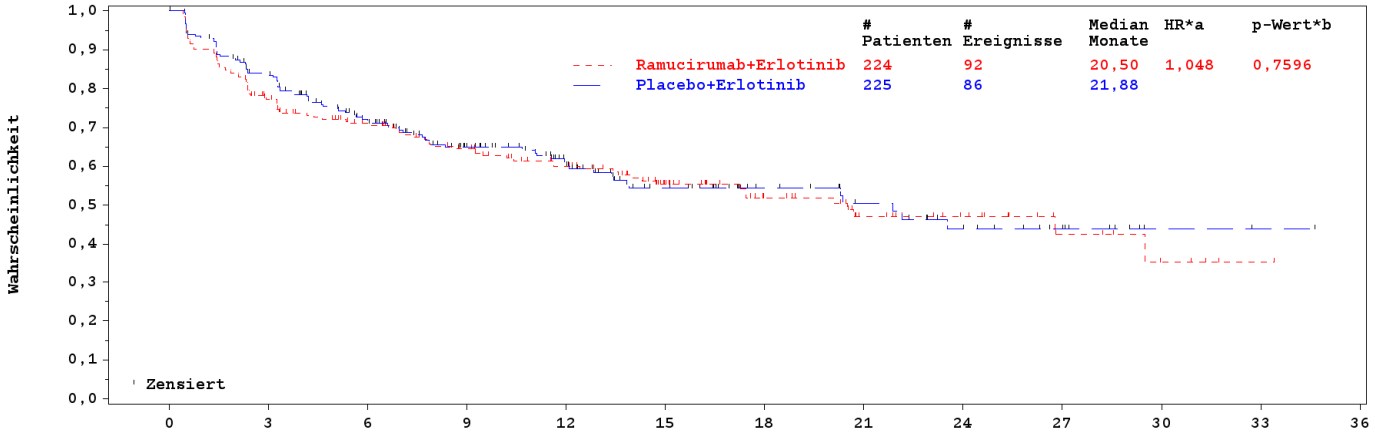
Kaplan-Meier-Kurve fur Zeit bis zur Verschlechterung des Appetitlosigkeit Page 1 of 1
7:21 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	116	90	77	63	43	33	22	15	8	3	0	0
PBO+Erlotinib	225	138	104	77	54	31	21	18	11	7	2	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_ttdapp.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

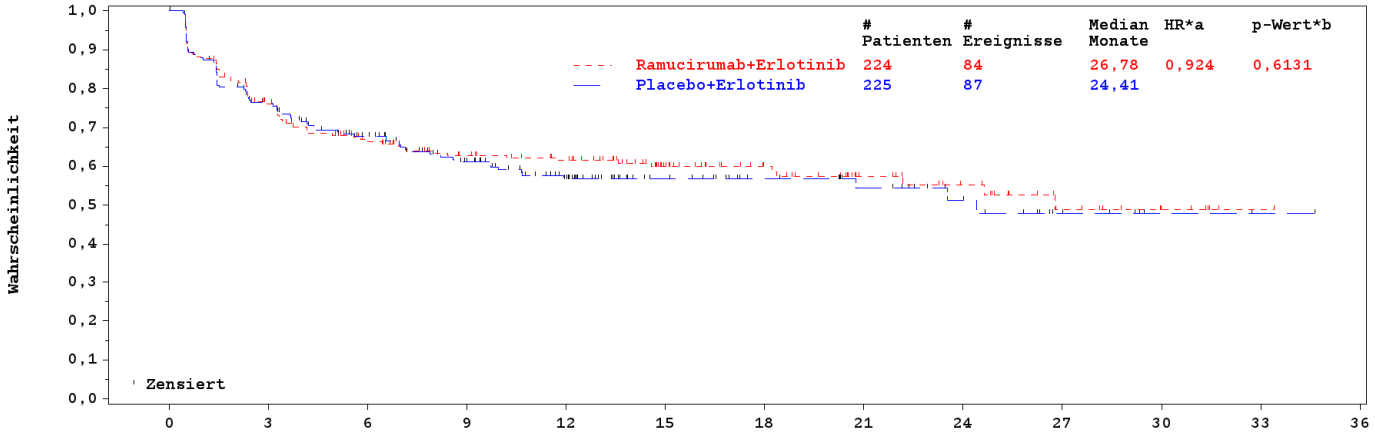
Kaplan-Meier-Kurve fur Zeit bis zur Verschlechterung des Husten Page 1 of 1
7:21 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	155	128	106	87	61	39	24	17	8	4	1	0
PBO+Erlotinib	225	169	130	97	73	48	33	25	17	11	3	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_ttdcough.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

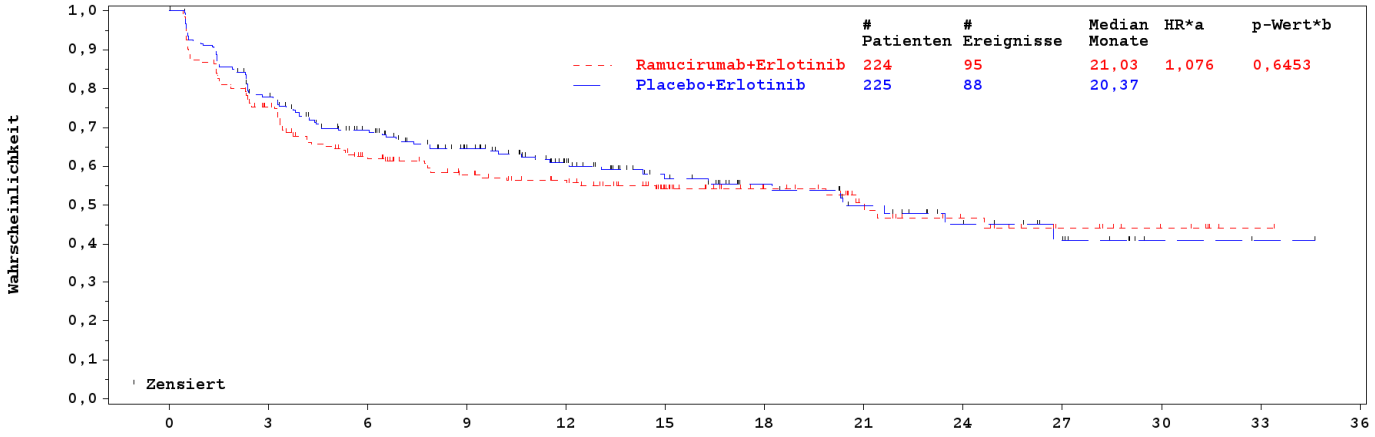
Kaplan-Meier-Kurve fur Zeit bis zur Verschlechterung des Symptombelastung Page 1 of 1
7:21 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	152	120	101	91	65	46	30	23	12	6	1	0
PBO+Erlotinib	225	153	123	96	70	42	31	23	16	8	3	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_ttddistr.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

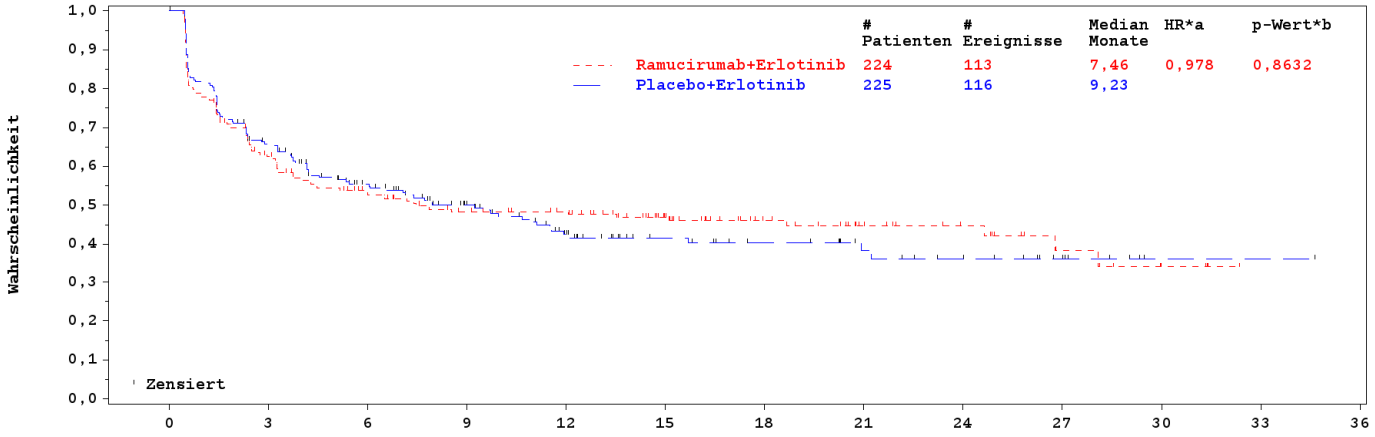
Kaplan-Meier-Kurve fur Zeit bis zur Verschlechterung des Kurzatmigkeit Page 1 of 1
7:21 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	151	112	92	82	58	39	25	18	11	6	1	0
PBO+Erlotinib	225	159	125	99	73	47	33	24	16	10	2	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_ttddysp.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

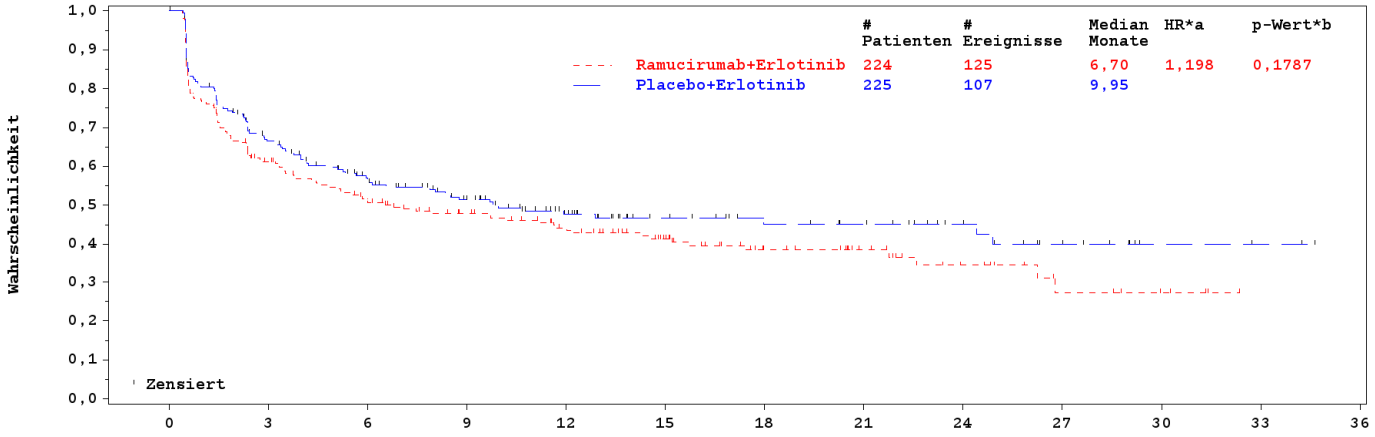
Kaplan-Meier-Kurve fur Zeit bis zur Verschlechterung des Müdigkeit Page 1 of 1
7:21 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	125	98	83	77	54	36	24	17	9	4	0	0
PBO+Erlotinib	225	133	97	73	51	32	25	19	15	9	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_ttdfatg.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

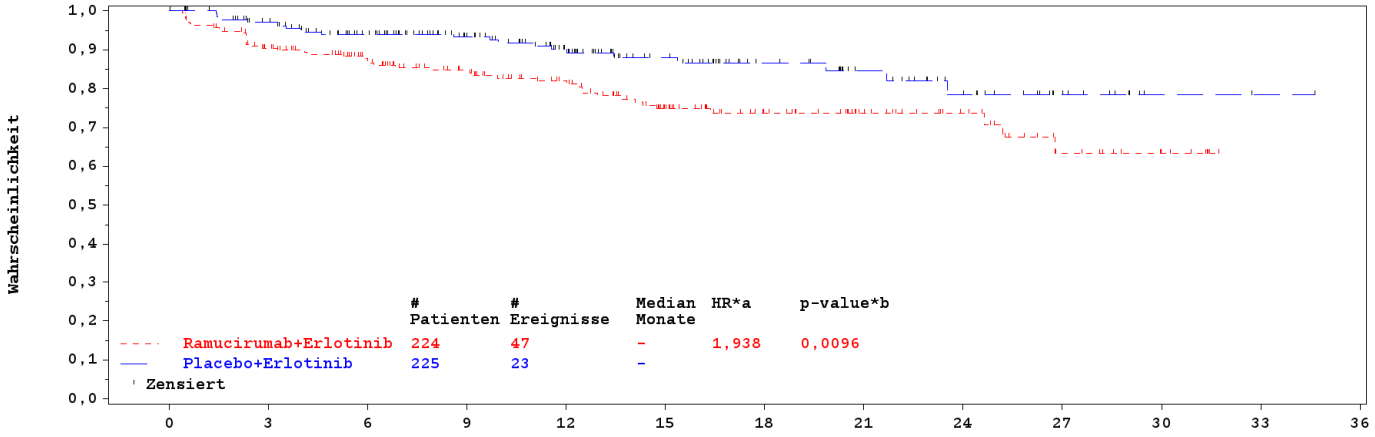
Kaplan-Meier-Kurve fur Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitsbezogene Lebensqualität Page 1 of 1
7:21 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	124	100	82	68	49	32	23	14	7	4	0	0
PBO+Erlotinib	225	131	100	78	56	36	28	25	18	11	4	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_ttdgqol.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

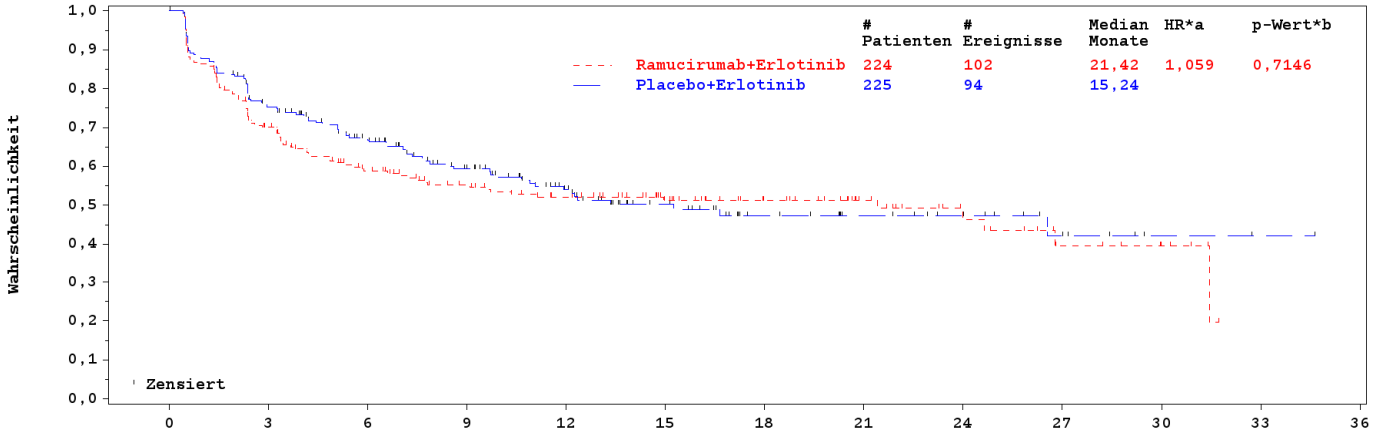
Kaplan-Meier-Kurve fur Zeit bis zur Verschlechterung des Sputum blutig Page 1 of 1
7:21 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	179	151	129	110	79	55	38	27	14	7	0	0
PBO+Erlotinib	225	192	162	130	99	65	45	32	22	11	2	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_ttdhemop.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve fur Zeit bis zur Verschlechterung des Schmerzen Page 1 of 1
7:21 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT

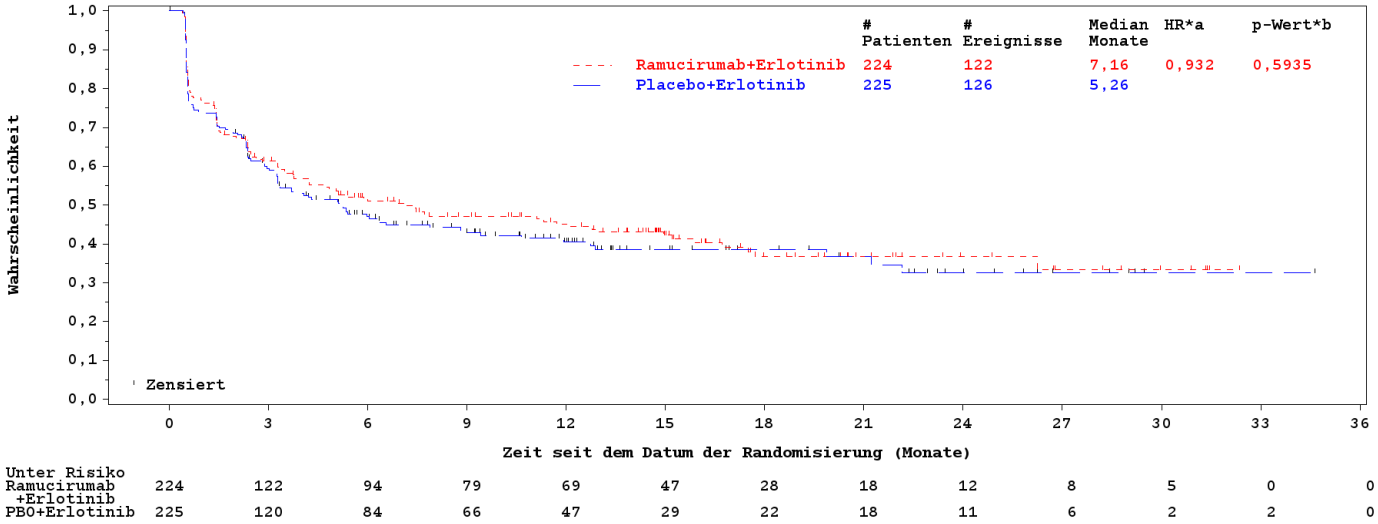


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	142	108	90	77	57	41	27	16	9	5	0	0
PBO+Erlotinib	225	151	118	88	63	39	24	18	14	8	3	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_lcss_ttdpain.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G1.4: Morbidität - Gesundheitszustand

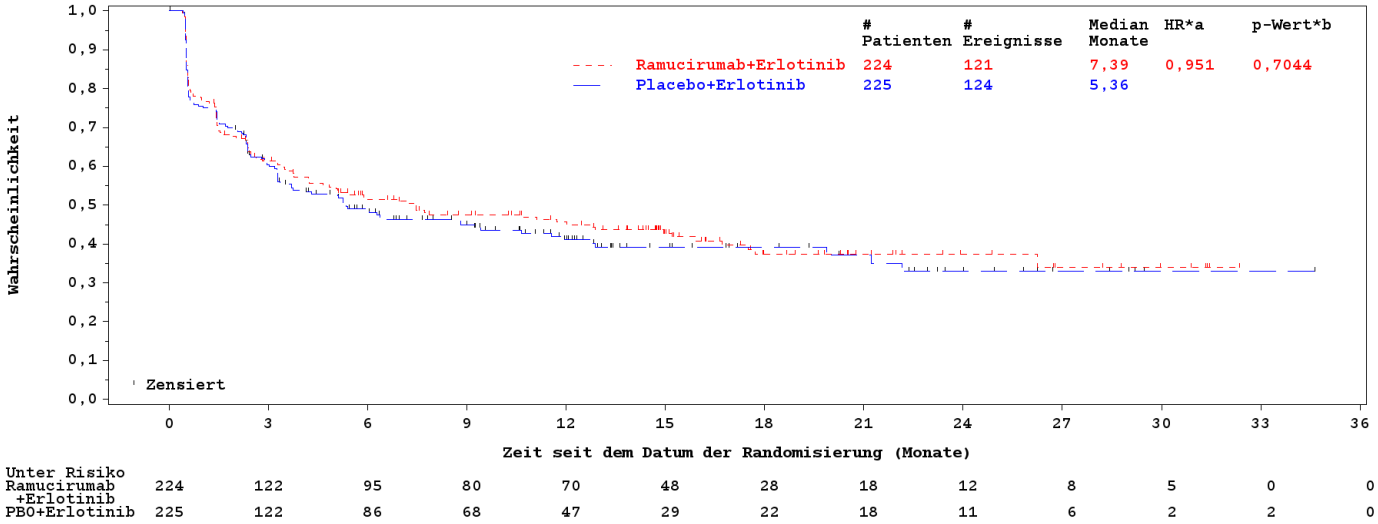
Kaplan-Meier-Kurve Time to Deterioration of EQ-5D VAS CHG >= 7 Page 1 of 1
7:23 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	122	94	79	69	47	28	18	12	8	5	0	0
PBO+Erlotinib	225	120	84	66	47	29	22	18	11	6	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_eq5d_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_eq5d_tteq5d07.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve Time to Deterioration of EQ-5D VAS CHG >= 10 Page 1 of 1
7:23 24JAN2020
RELAY PDPM
ITT



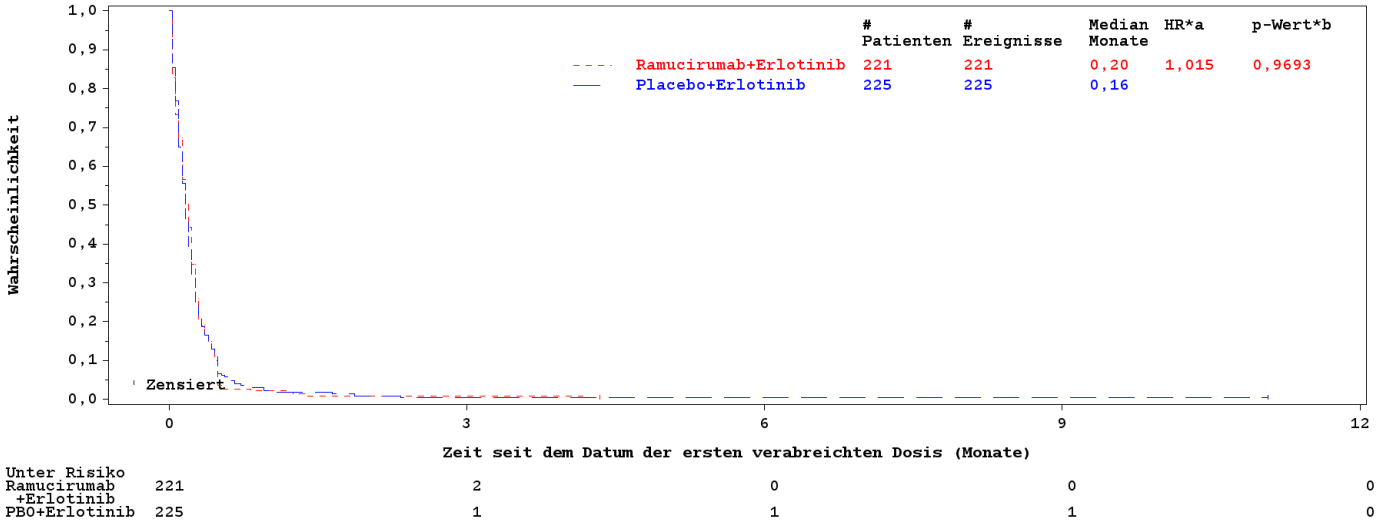
	# Patienten	# Ereignisse	Median Monate	HR*a	p-Wert*b
Ramucirumab+Erlotinib	224	121	7,39	0,951	0,7044
Placebo+Erlotinib	225	124	5,36		

Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	224	122	95	80	70	48	28	18	12	8	5	0	0
PBO+Erlotinib	225	122	86	68	47	29	22	18	11	6	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN;
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK stratified for comparing with PLACEBO+ERLOTINIB.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_pro_eq5d_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_pro_eq5d_tteq5d10.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G1.5: Sicherheit - Gesamtraten UE

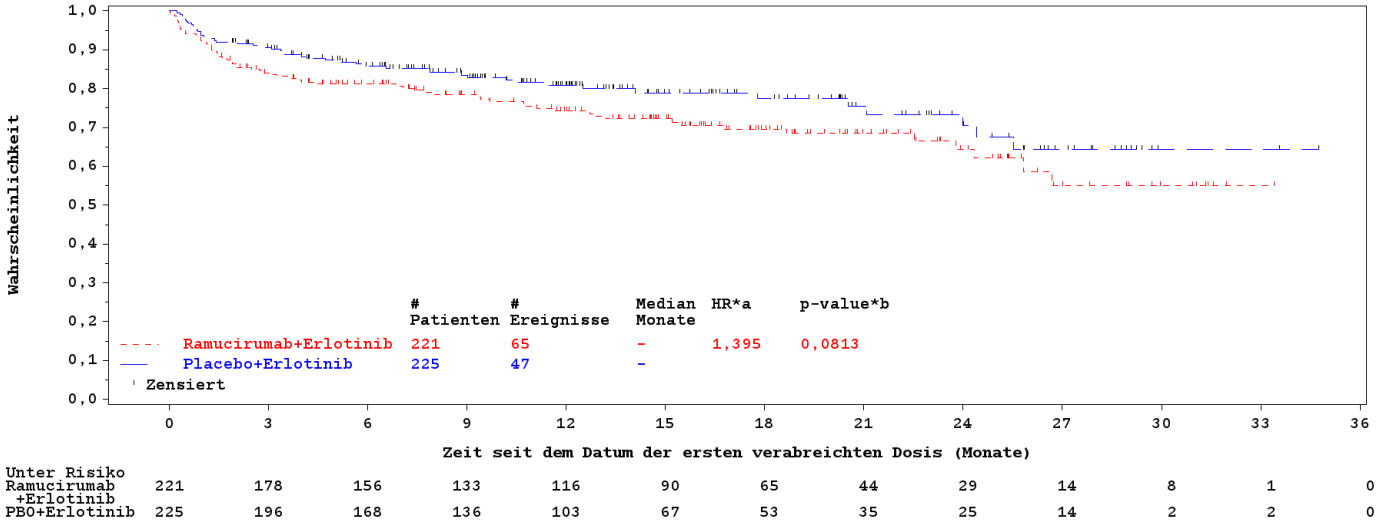
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Jegliche unerwünschte Ereignisse Page 1 of 1
12:58 29OCT2019
RELAY PDPM
Safety Population



Unter Risiko					
Ramucirumab +Erlotinib	221	2	0	0	0
PBO+Erlotinib	225	1	1	1	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_main_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_main_ttteae.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

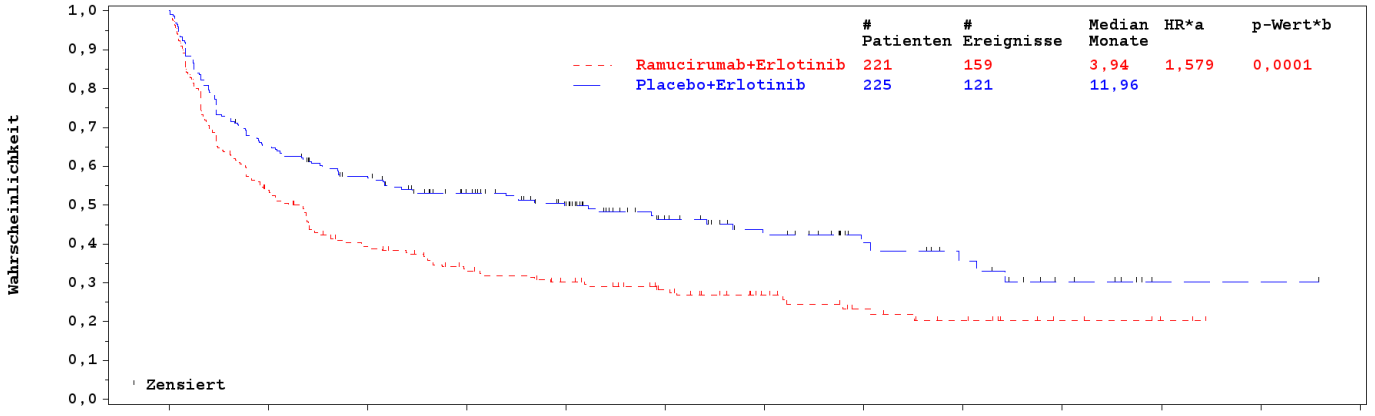
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Page 1 of 1
12:58 29OCT2019
RELAY PDPM
Safety Population



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	178	156	133	116	90	65	44	29	14	8	1	0
PBO+Erlotinib	225	196	168	136	103	67	53	35	25	14	2	2	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_main_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_main_ttsae.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

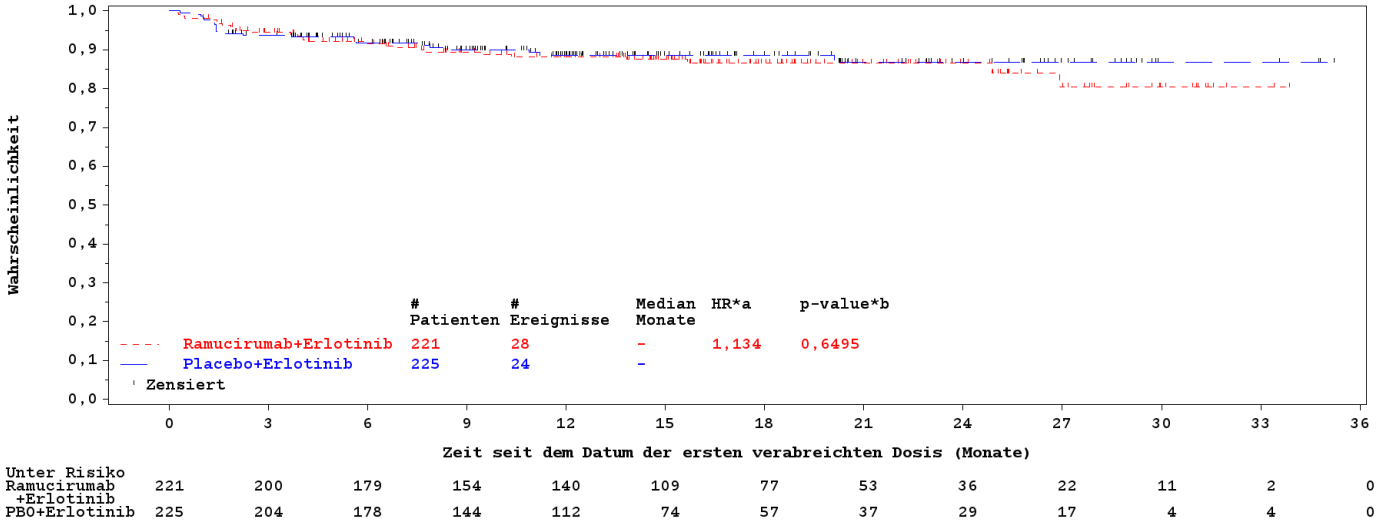
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) Page 1 of 1
12:58 29OCT2019
RELAY PDPM
Safety Population



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	116	78	61	51	38	26	16	11	5	2	0	0
PBO+Erlotinib	225	144	121	94	70	43	31	19	14	7	1	1	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_main_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_main_ttgr3.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben Page 1 of 1
12:58 29OCT2019
RELAY PDPM
Safety Population



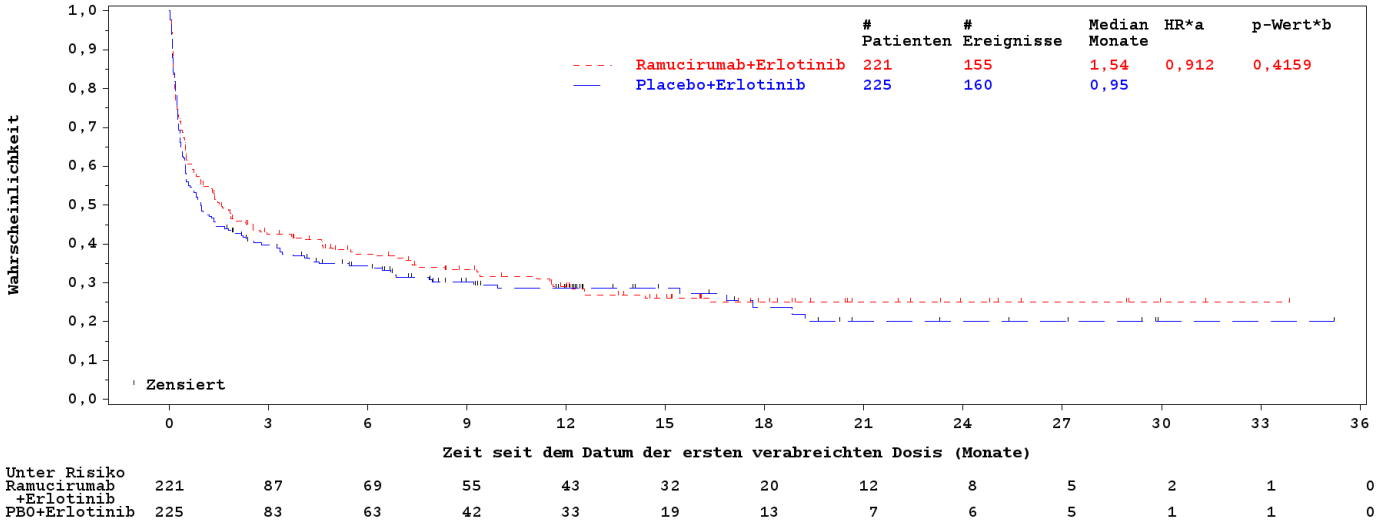
Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	200	179	154	140	109	77	53	36	22	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	204	178	144	112	74	57	37	29	17	4	4	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_main_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_main_ttdisc.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G1.6: Sicherheit - Jegliche UE

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Diarrhö
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

Page 1 of 1
10:03 24JAN2020
DDDM

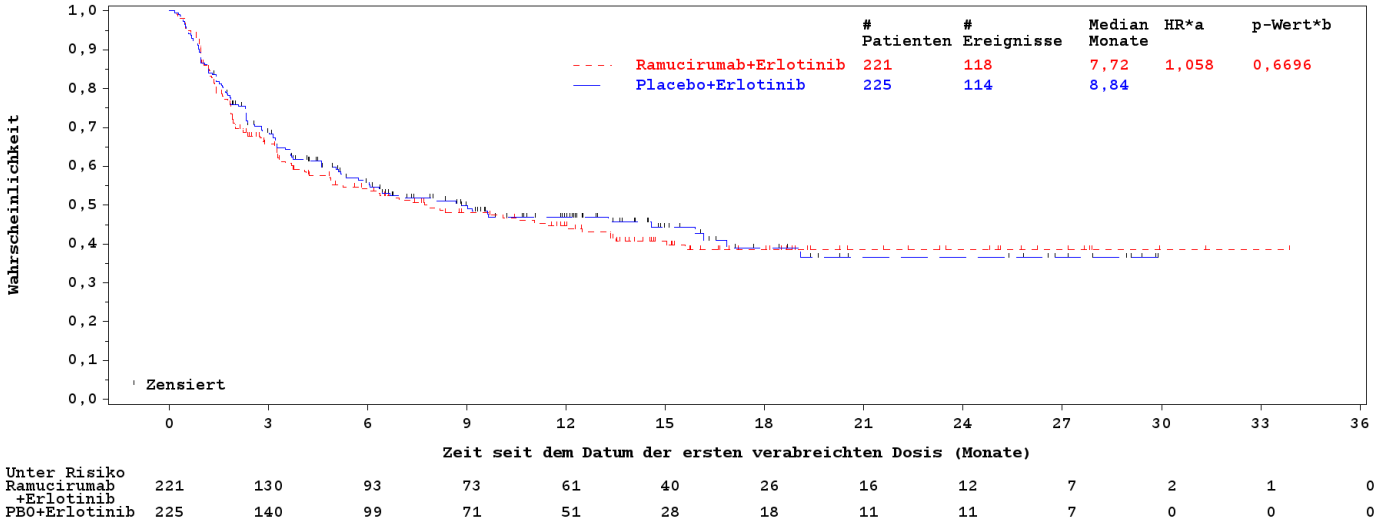


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	87	69	55	43	32	20	12	8	5	2	1	0
PBO+Erlotinib	225	83	63	42	33	19	13	7	6	5	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep01.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Paronychie
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

Page 1 of 1
10:03 24JAN2020
DDDM

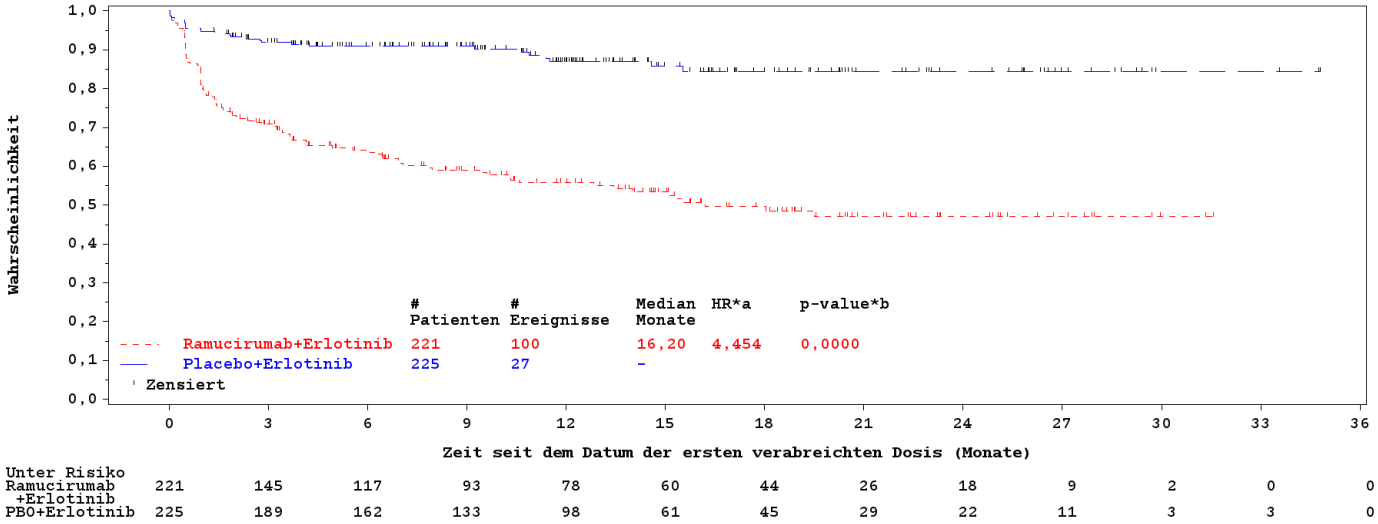


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	130	93	73	61	40	26	16	12	7	2	1	0
PBO+Erlotinib	225	140	99	71	51	28	18	11	11	7	0	0	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep03.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Hypertonie
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

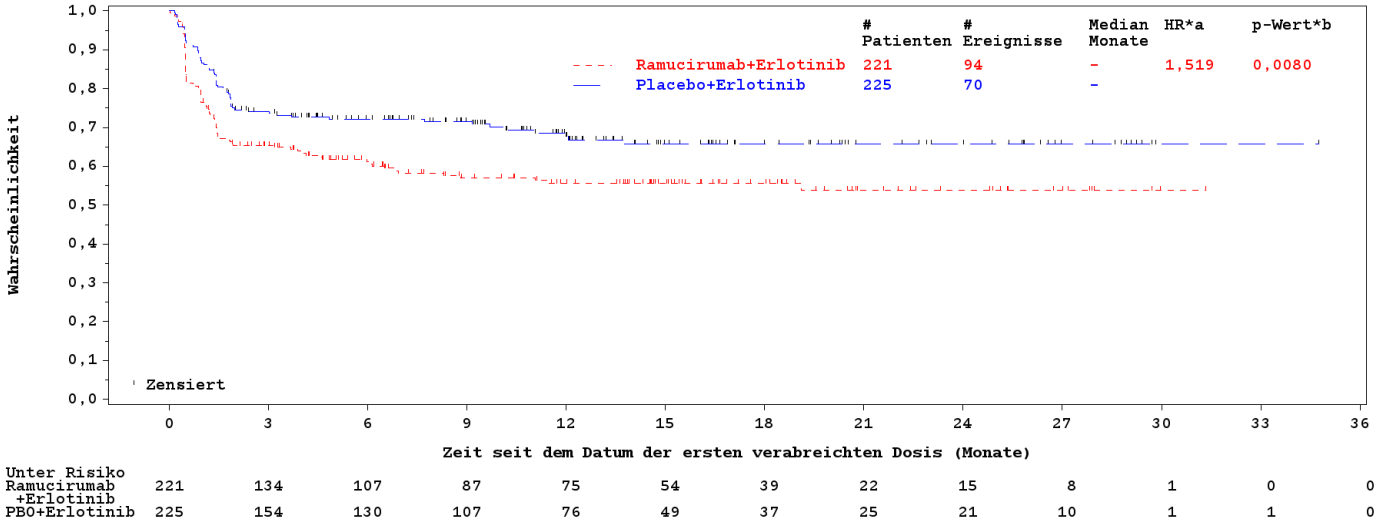
Page 1 of 1
10:03 24JAN2020
DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	145	117	93	78	60	44	26	18	9	2	0	0
PBO+Erlotinib	225	189	162	133	98	61	45	29	22	11	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep04.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

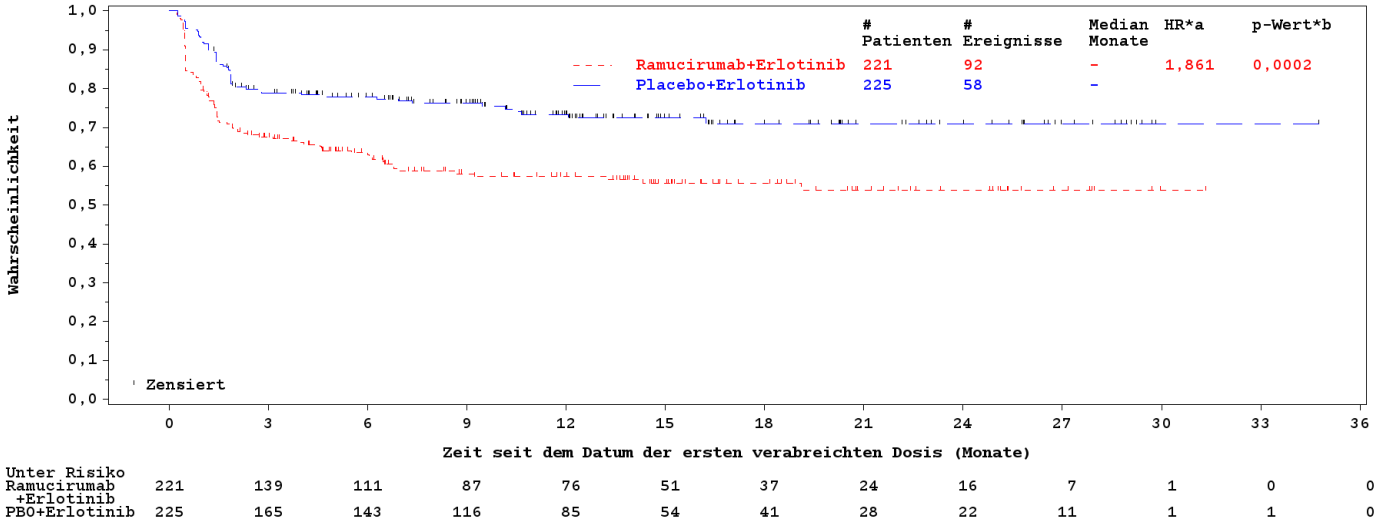
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Alaninaminotransferase erhöht Page 1 of 1
RELAY 10:03 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	134	107	87	75	54	39	22	15	8	1	0	0
PBO+Erlotinib	225	154	130	107	76	49	37	25	21	10	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep05.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Aspartataminotransferase erhöht Page 1 of 1
RELAY 10:03 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM

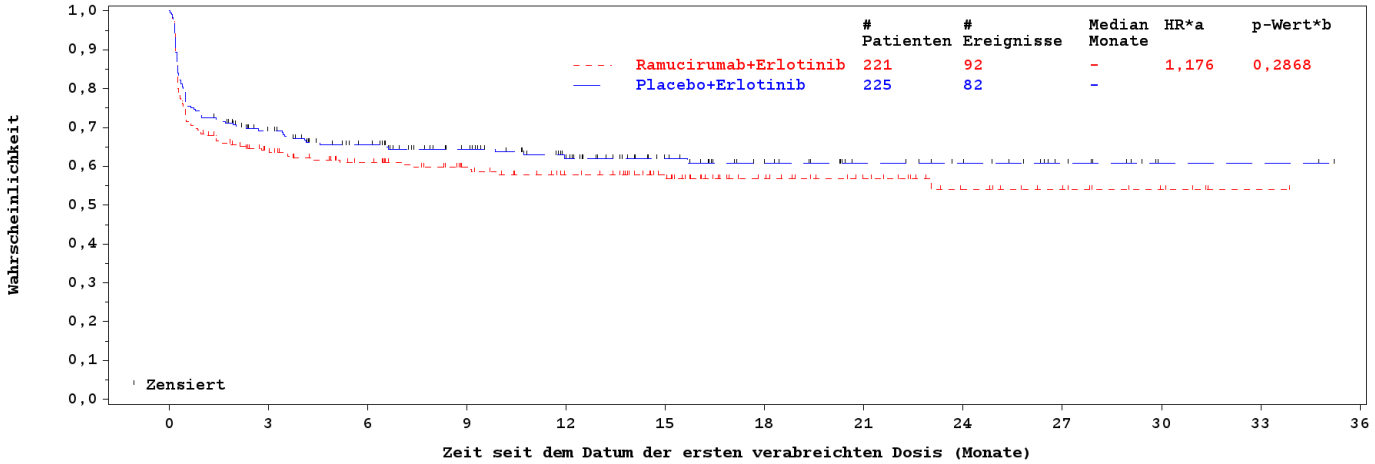


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	139	111	87	76	51	37	24	16	7	1	0	0
PBO+Erlotinib	225	165	143	116	85	54	41	28	22	11	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep06.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Stomatitis
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

Page 1 of 1
10:03 24JAN2020
DDDM

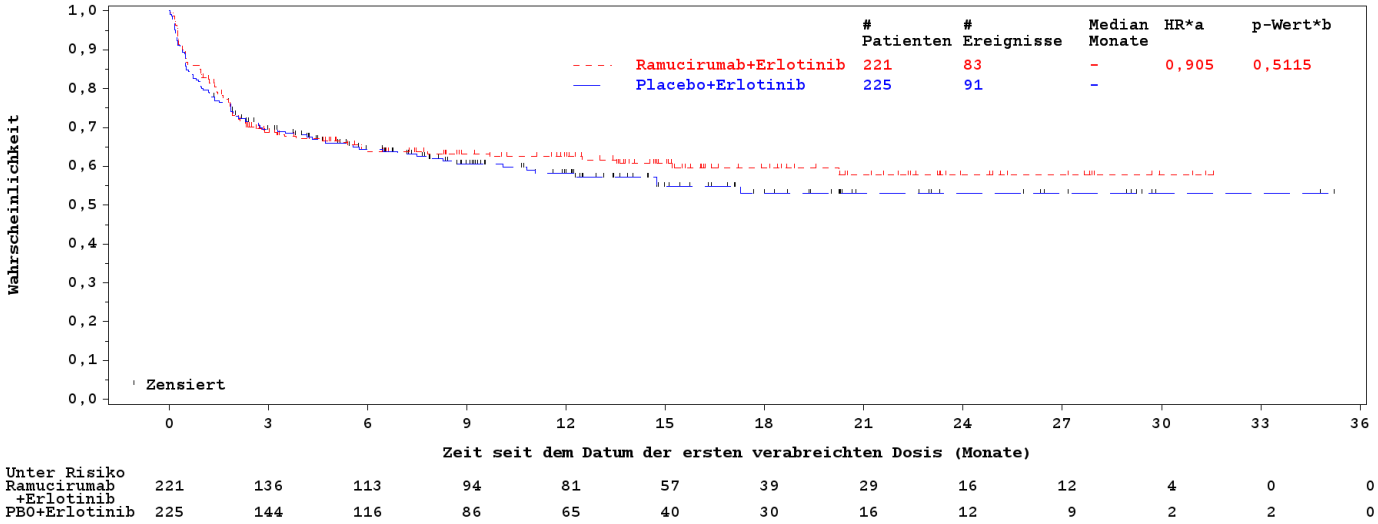


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	129	109	92	77	57	38	27	17	11	5	1	0
PBO+Erlotinib	225	139	117	93	70	47	34	23	19	10	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep07.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Trockene Haut
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

Page 1 of 1
10:03 24JAN2020
DDDM

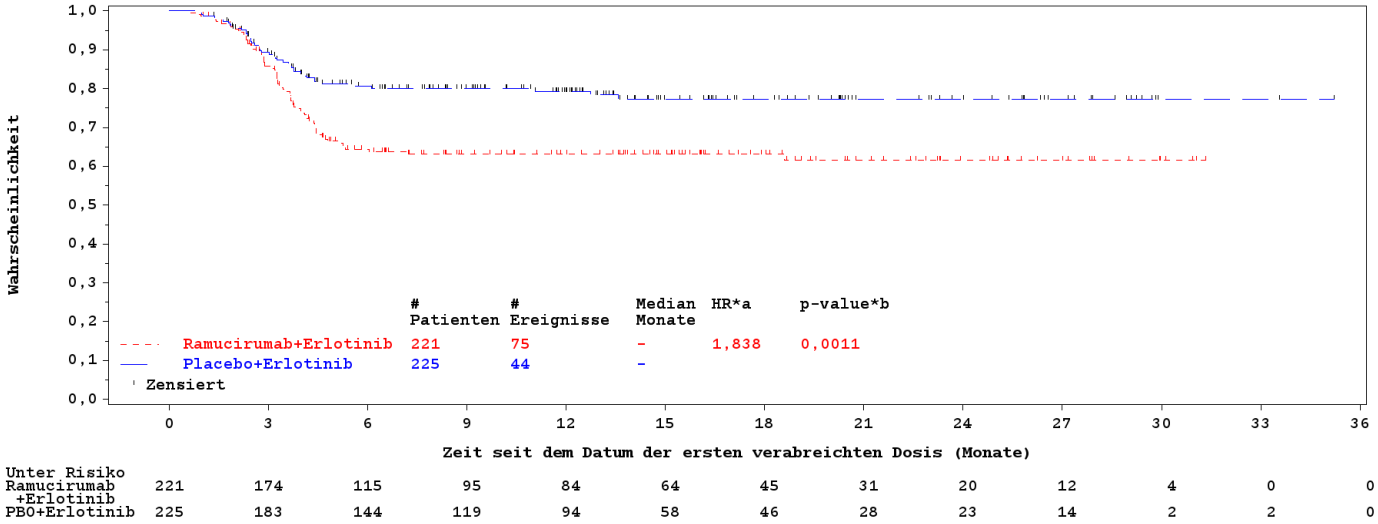


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	136	113	94	81	57	39	29	16	12	4	0	0
PBO+Erlotinib	225	144	116	86	65	40	30	16	12	9	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep08.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Alopezie
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

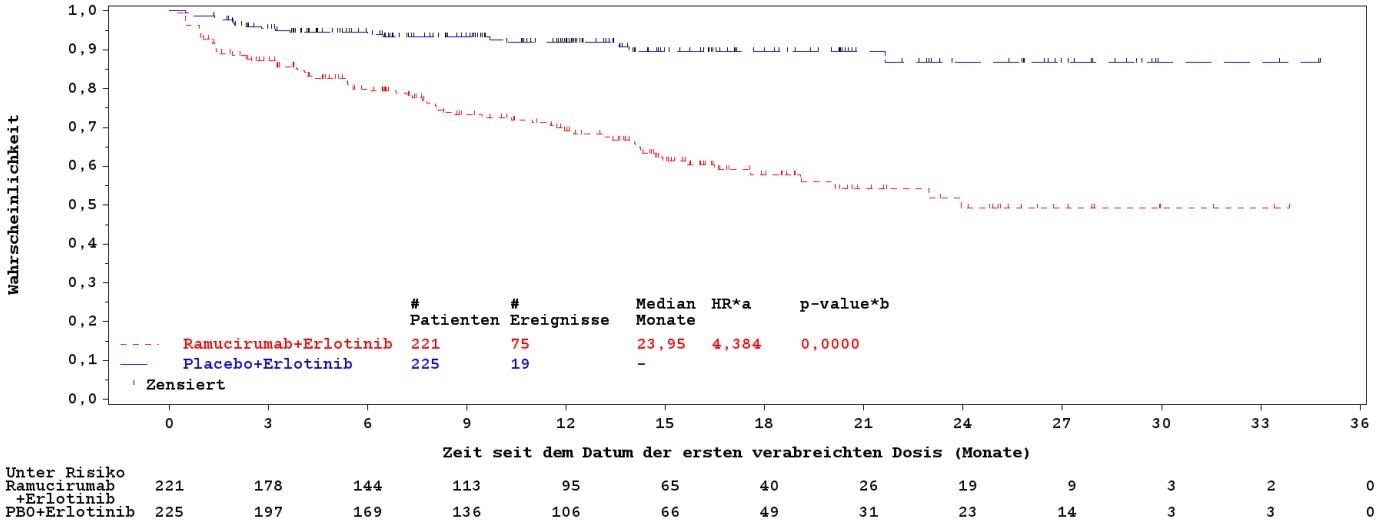
Page 1 of 1
10:03 24JAN2020
DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	174	115	95	84	64	45	31	20	12	4	0	0
PBO+Erlotinib	225	183	144	119	94	58	46	28	23	14	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep09.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Proteinurie Page 1 of 1
RELAY 10:03 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM

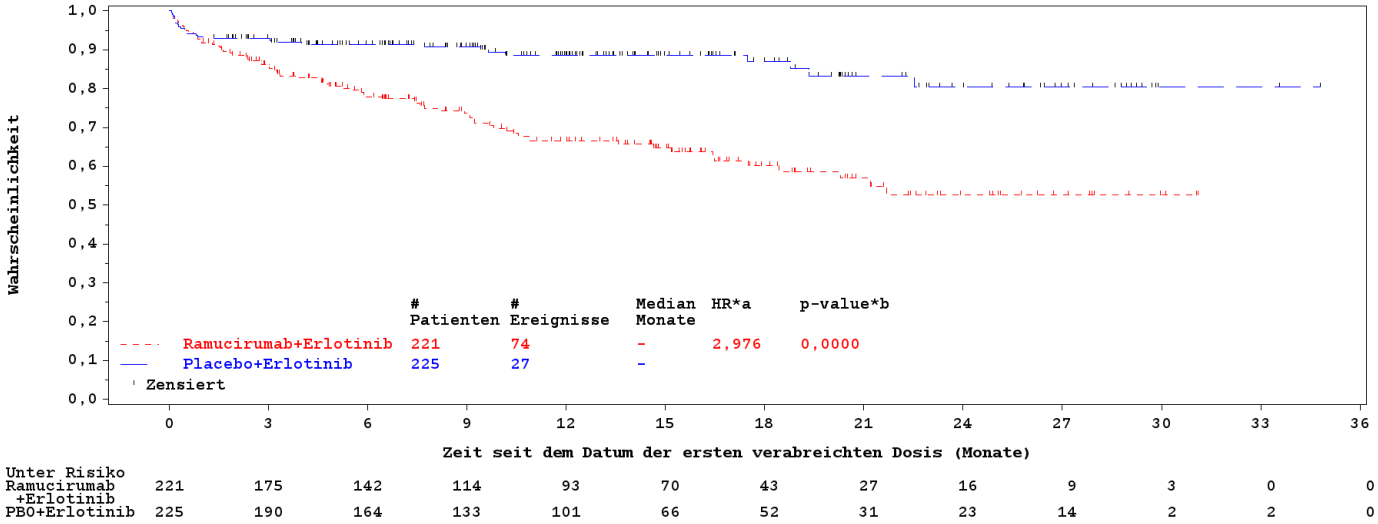


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	178	144	113	95	65	40	26	19	9	3	2	0
PBO+Erlotinib	225	197	169	136	106	66	49	31	23	14	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep10.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Epistaxis
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

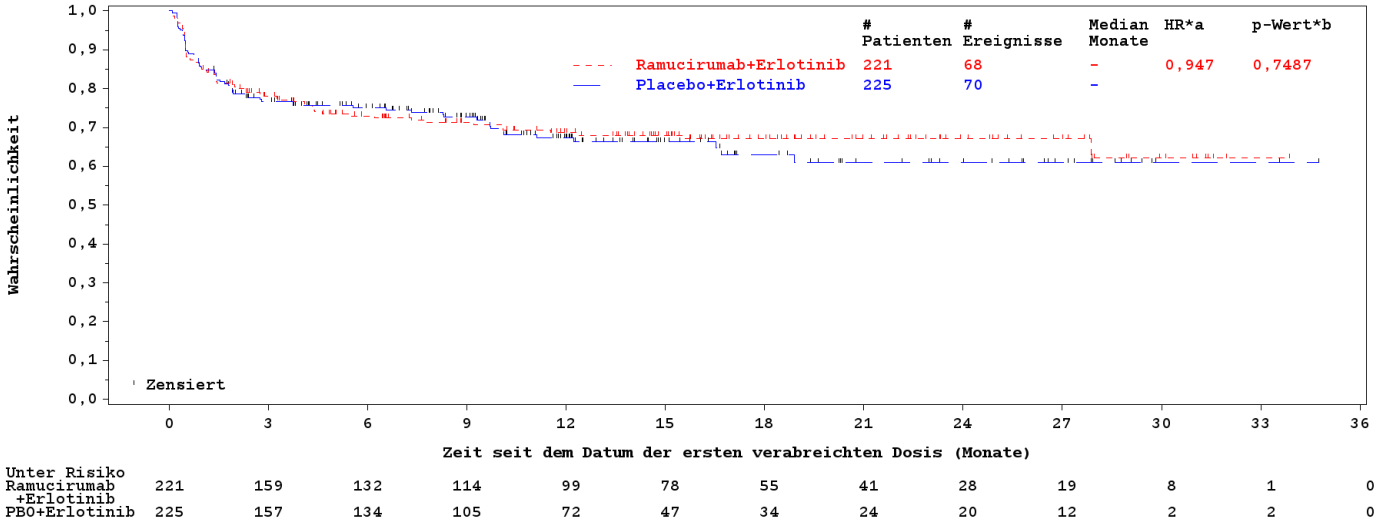
Page 1 of 1
10:04 24JAN2020
DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	175	142	114	93	70	43	27	16	9	3	0	0
PBO+Erlotinib	225	190	164	133	101	66	52	31	23	14	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep11.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Bilirubin im Blut erhöht Page 1 of 1
RELAY 10:04 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM

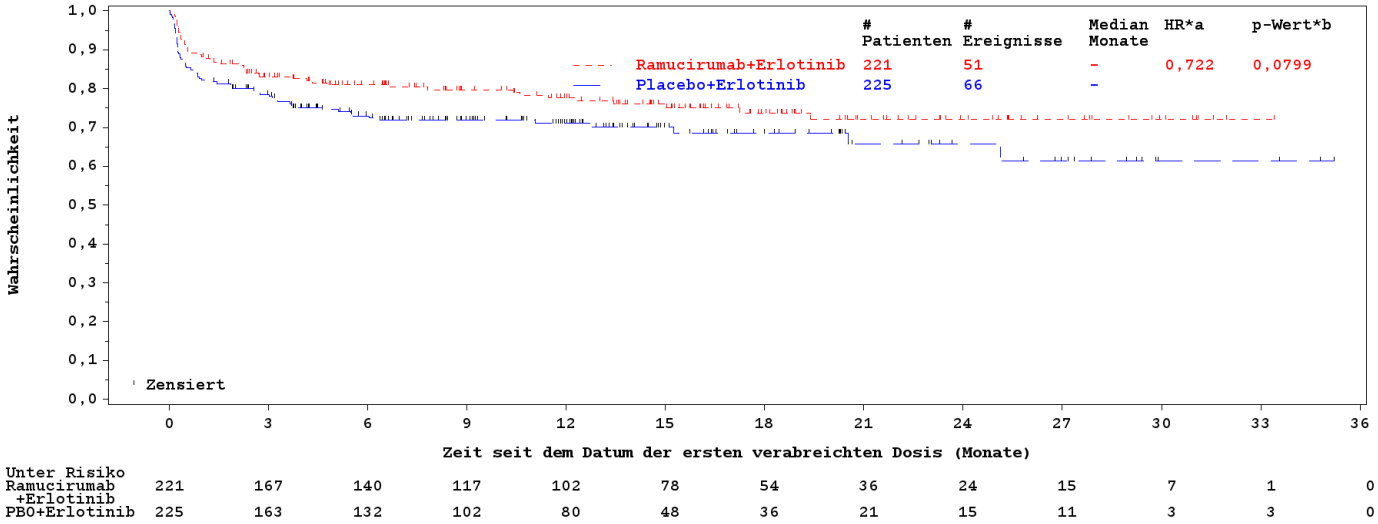


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	159	132	114	99	78	55	41	28	19	8	1	0
PBO+Erlotinib	225	157	134	105	72	47	34	24	20	12	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep12.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Pruritus
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

Page 1 of 1
10:04 24JAN2020
DDDM

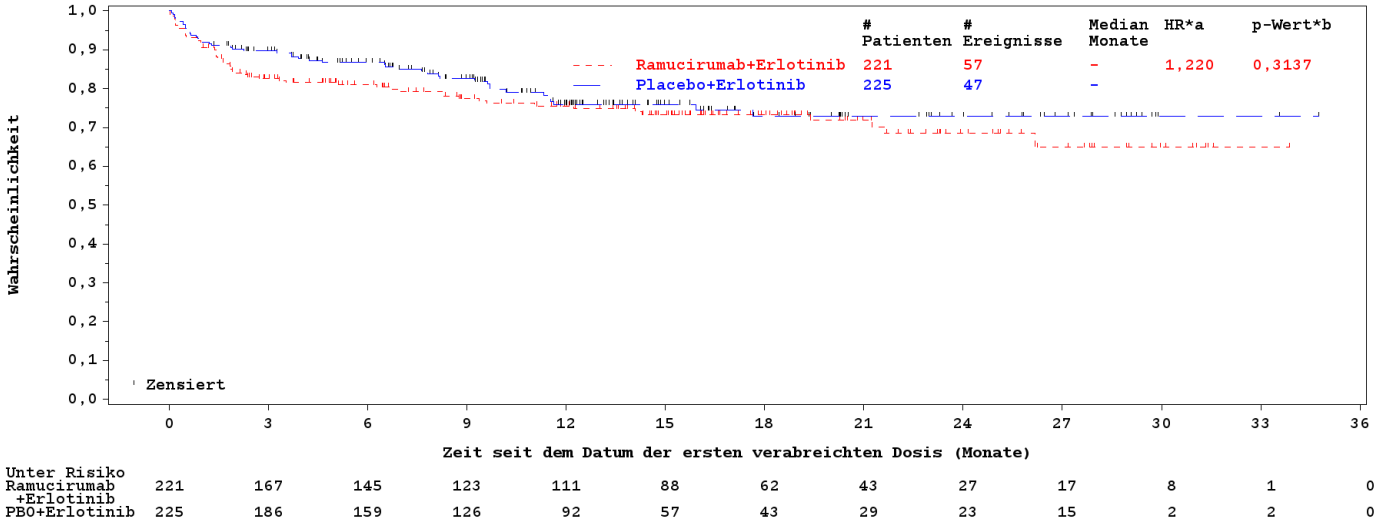


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	167	140	117	102	78	54	36	24	15	7	1	0
PBO+Erlotinib	225	163	132	102	80	48	36	21	15	11	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep13.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Appetit vermindert
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

Page 1 of 1
10:04 24JAN2020
DDDM

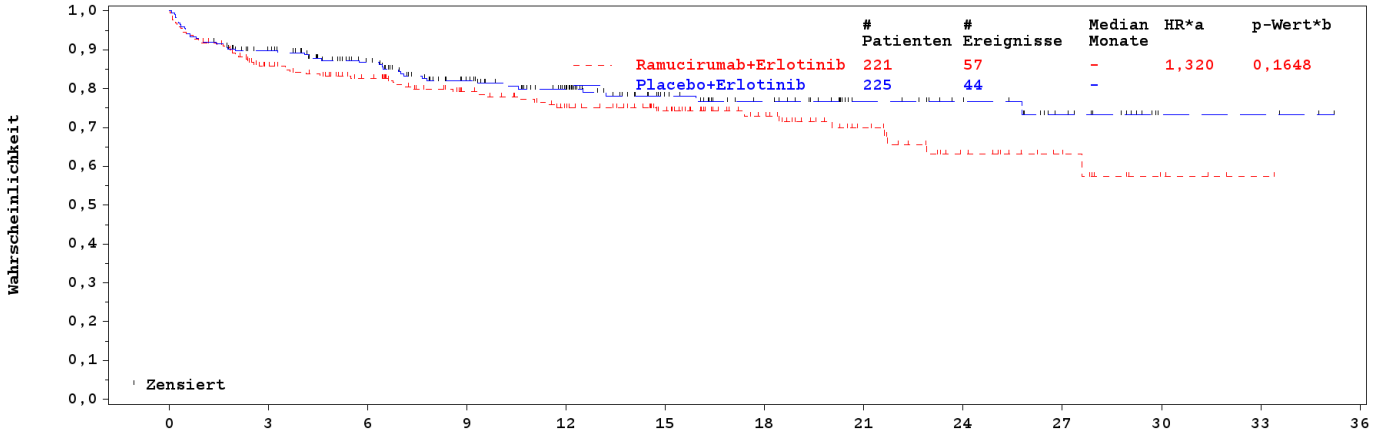


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	167	145	123	111	88	62	43	27	17	8	1	0
PBO+Erlotinib	225	186	159	126	92	57	43	29	23	15	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep14.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Übelkeit
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

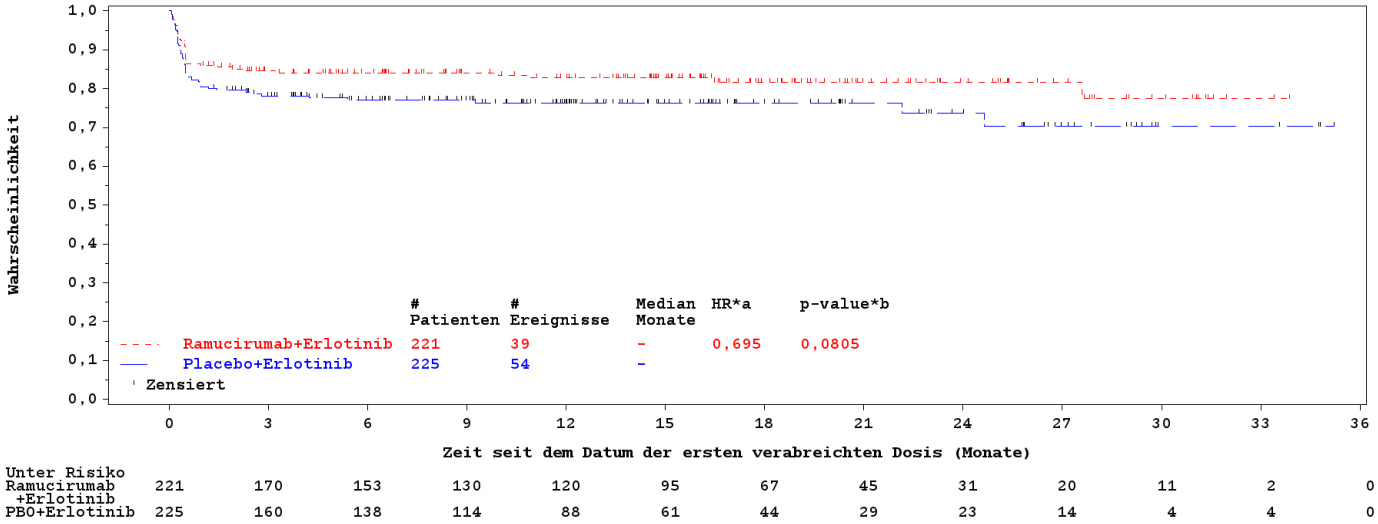
Page 1 of 1
10:04 24JAN2020
DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	174	150	122	104	79	55	36	21	12	4	1	0
PBO+Erlotinib	225	188	158	122	95	61	48	31	25	15	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep15.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Ausschlag Page 1 of 1
RELAY 10:04 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM

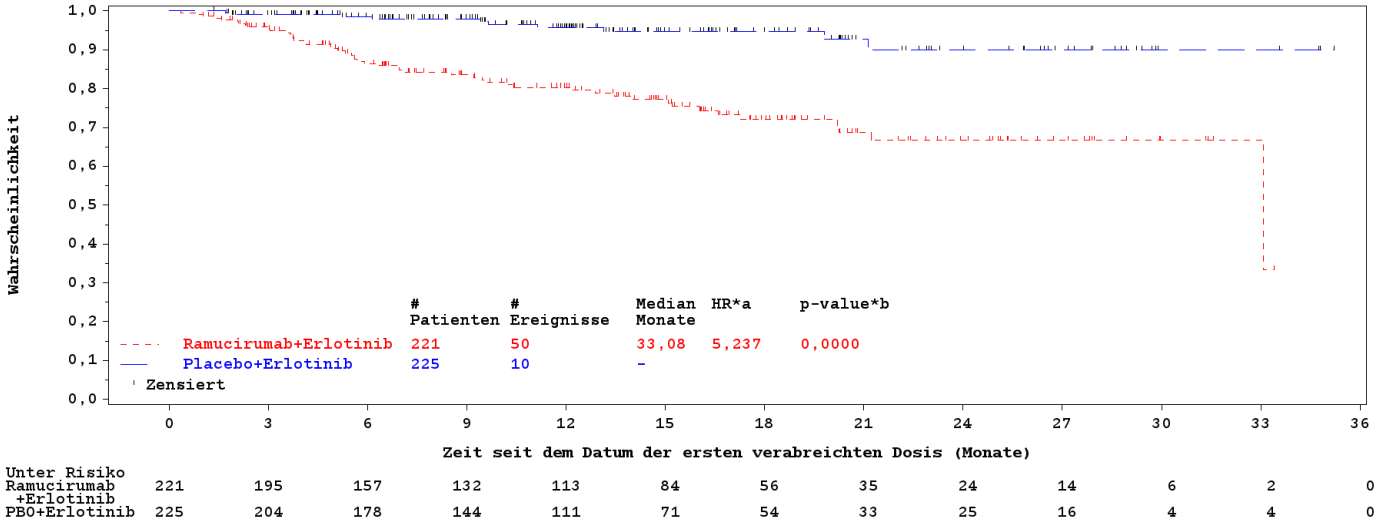


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	170	153	130	120	95	67	45	31	20	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	160	138	114	88	61	44	29	23	14	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep16.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Ödem peripher
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

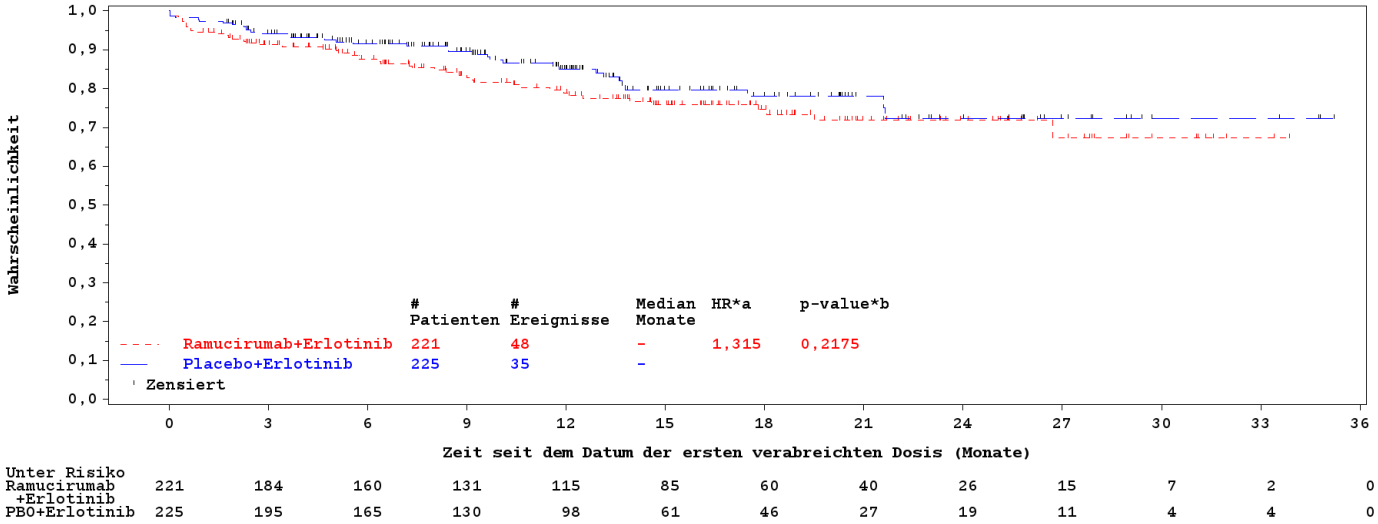
Page 1 of 1
10:04 24JAN2020
DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	195	157	132	113	84	56	35	24	14	6	2	0
PBO+Erlotinib	225	204	178	144	111	71	54	33	25	16	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep17.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Husten
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

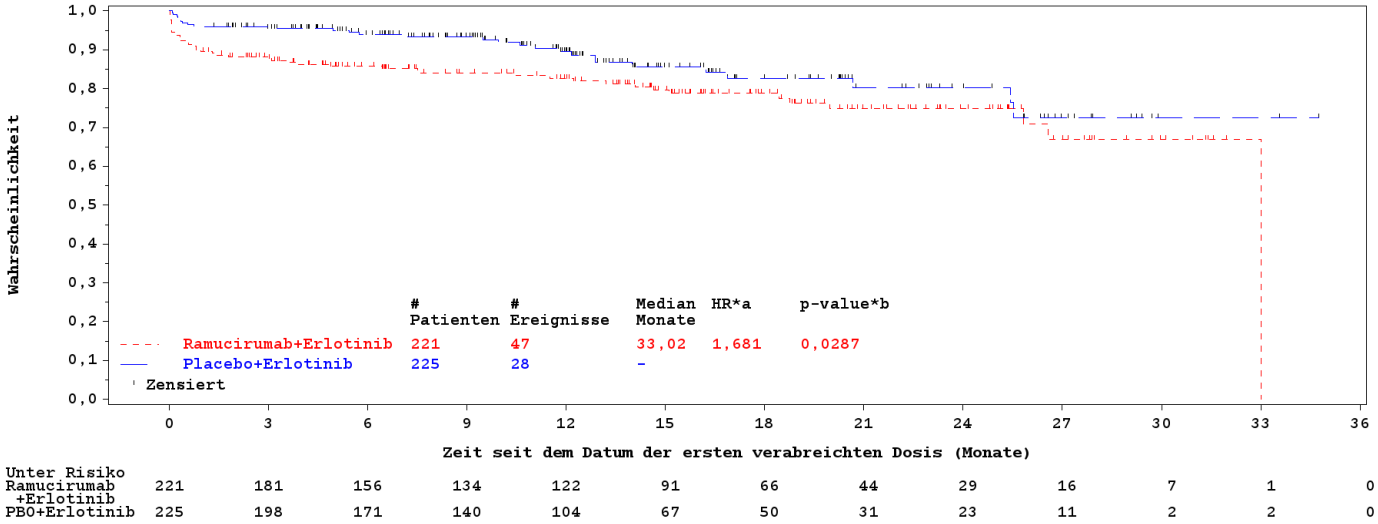


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	184	160	131	115	85	60	40	26	15	7	2	0
PBO+Erlotinib	225	195	165	130	98	61	46	27	19	11	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep18.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Fieber
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

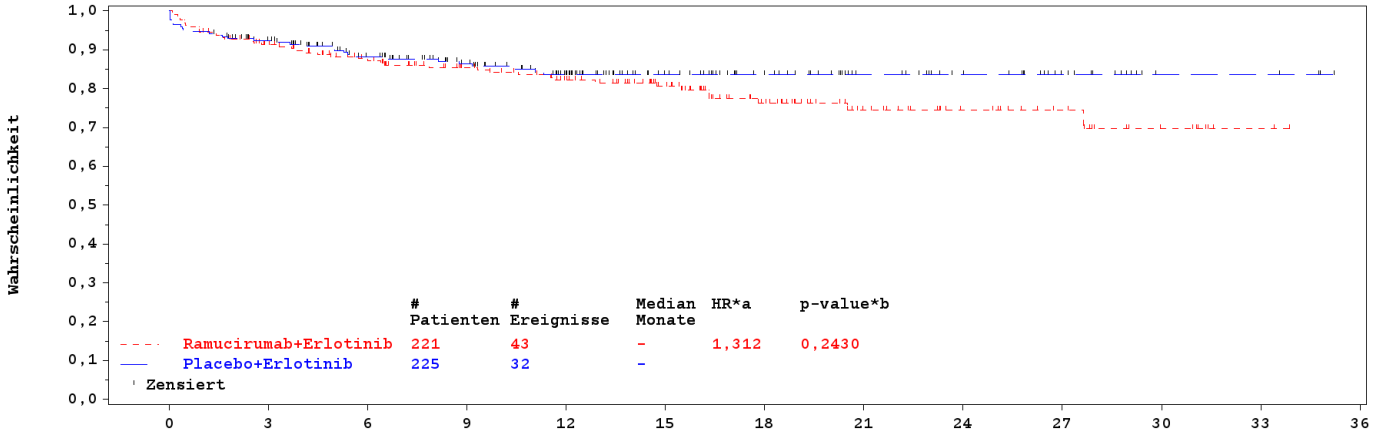
Page 1 of 1
10:04 24JAN2020
DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	181	156	134	122	91	66	44	29	16	7	1	0
PBO+Erlotinib	225	198	171	140	104	67	50	31	23	11	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep19.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

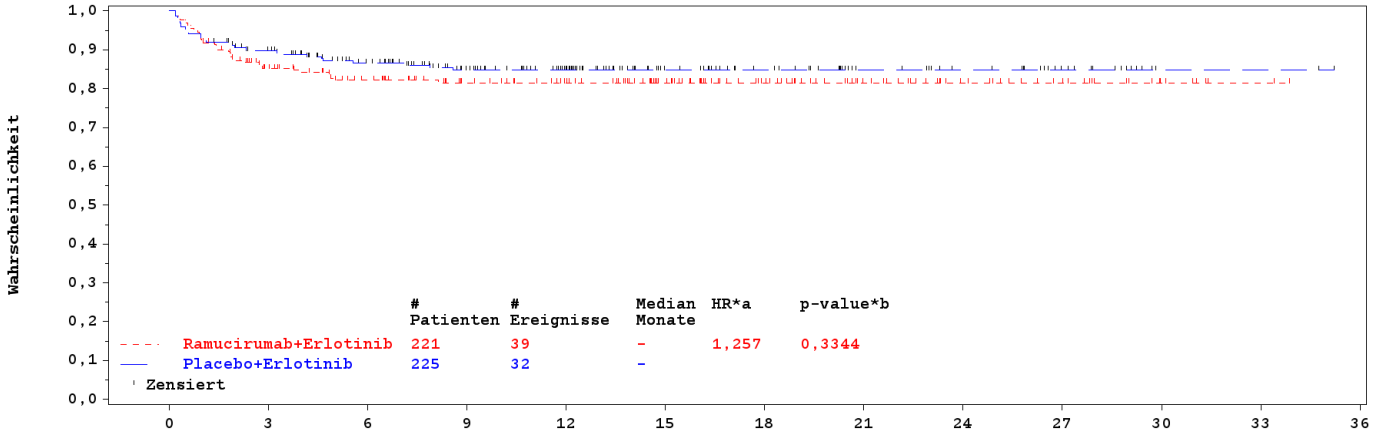
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Obstipation Page 1 of 1
RELAY 10:04 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	186	162	135	118	90	59	37	24	17	8	2	0
PBO+Erlotinib	225	191	161	131	102	68	52	34	26	15	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep20.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

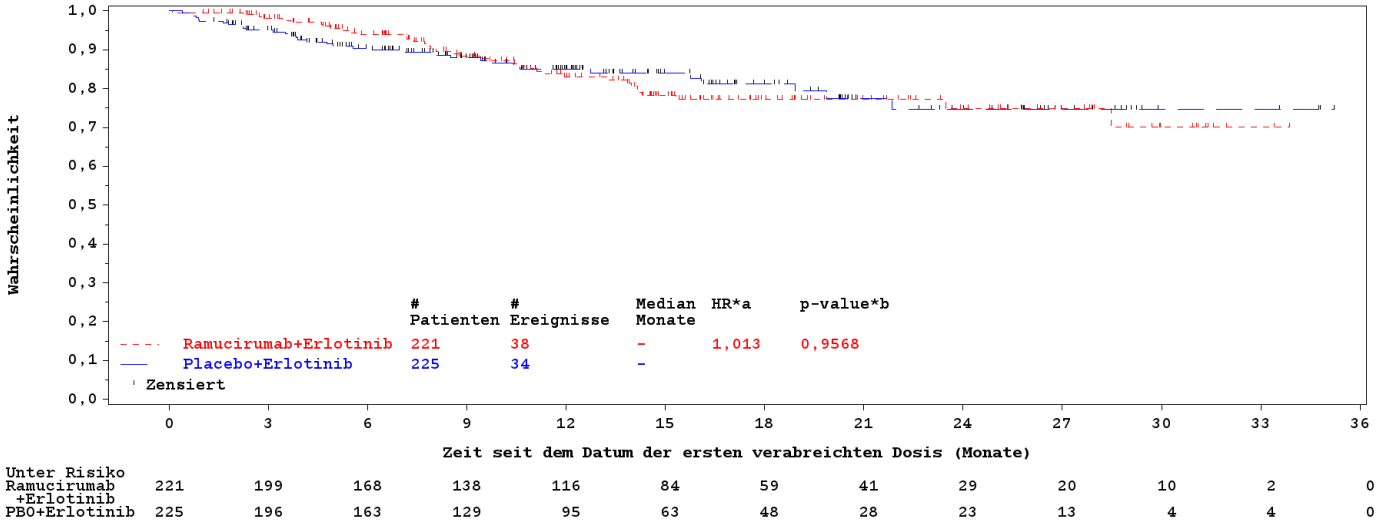
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Dysgeusie Page 1 of 1
RELAY 10:04 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	172	148	127	113	88	65	45	29	20	8	2	0
PBO+Erlotinib	225	186	158	123	97	58	45	30	24	14	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep21.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

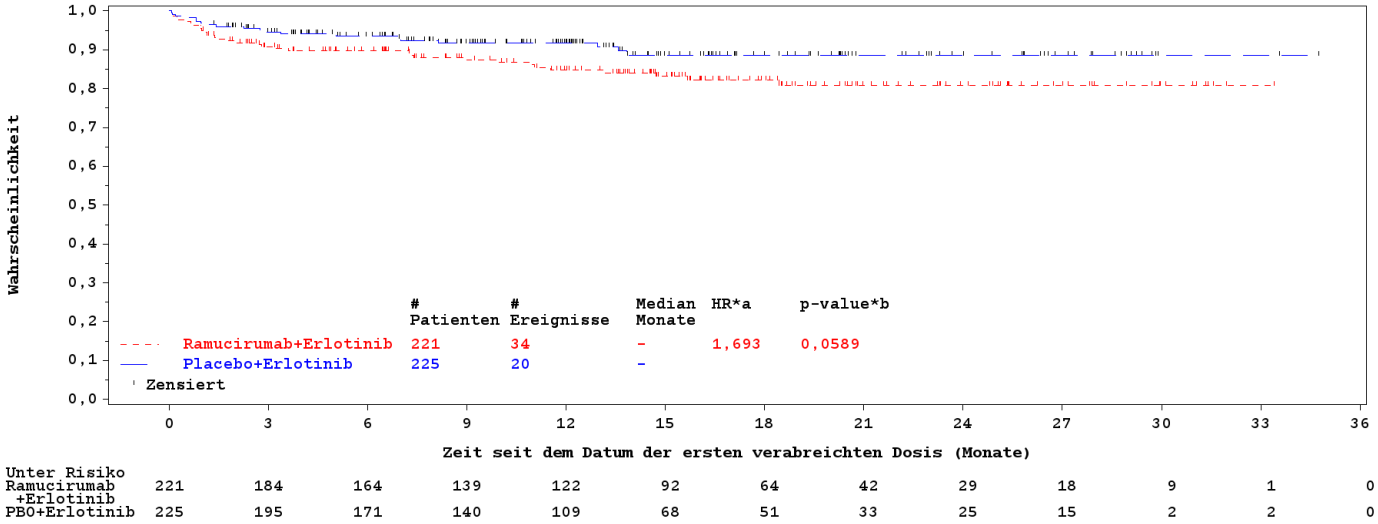
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Infektion der oberen Atemwege Page 1 of 1
RELAY 10:04 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	199	168	138	116	84	59	41	29	20	10	2	0
PBO+Erlotinib	225	196	163	129	95	63	48	28	23	13	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep22.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

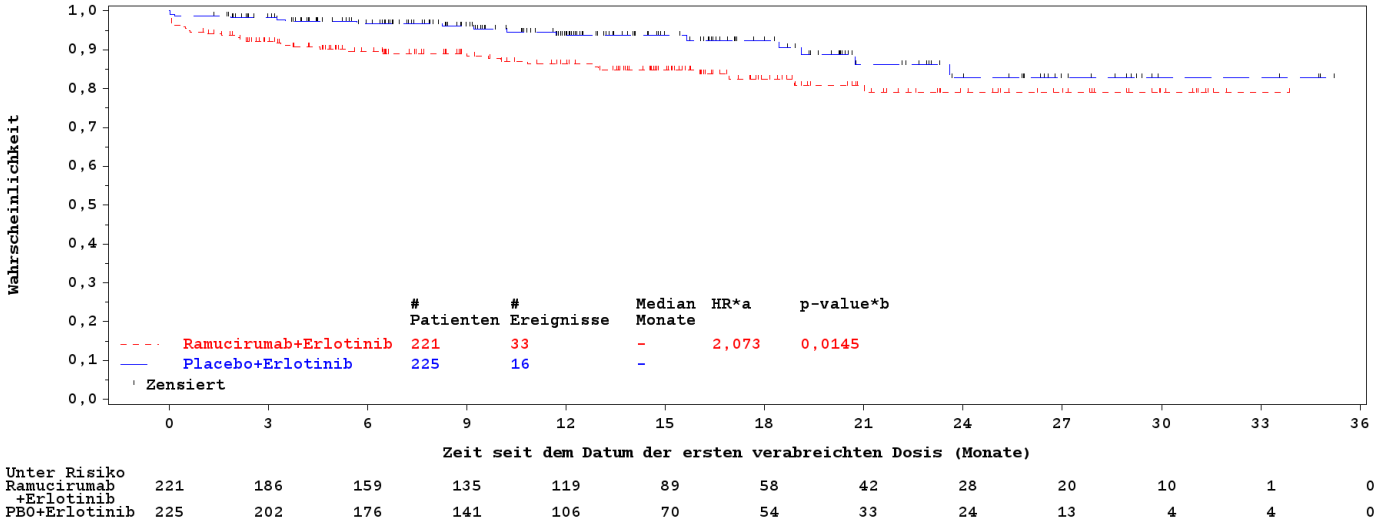
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Unwohlsein Page 1 of 1
RELAY 10:05 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	184	164	139	122	92	64	42	29	18	9	1	0
PBO+Erlotinib	225	195	171	140	109	68	51	33	25	15	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep23.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

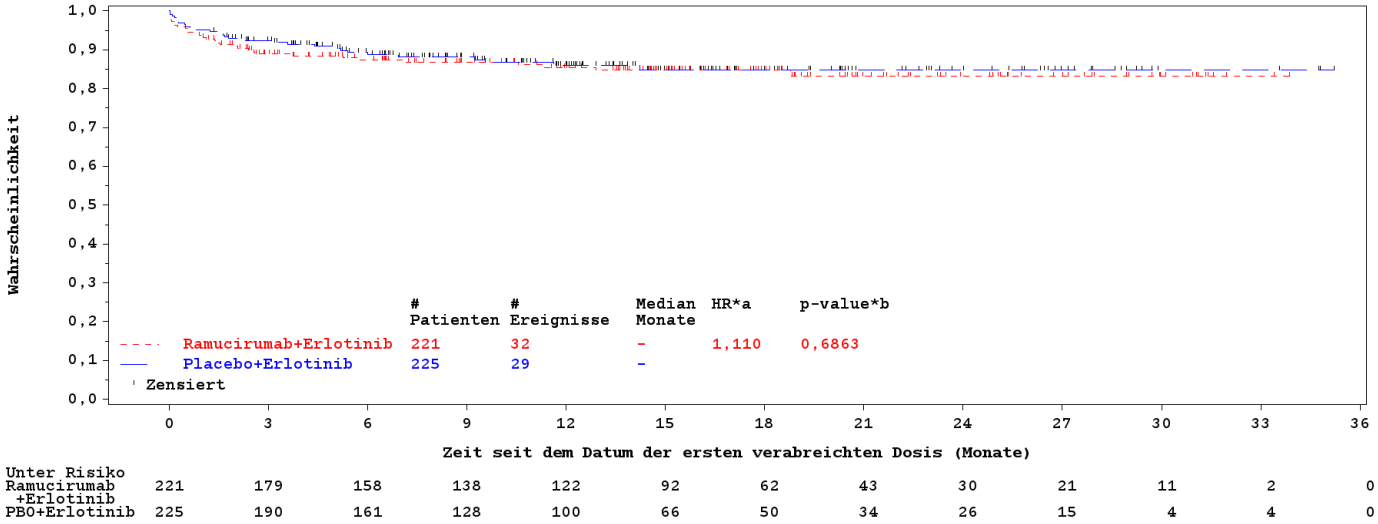
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Kopfschmerzen Page 1 of 1
RELAY 10:05 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	186	159	135	119	89	58	42	28	20	10	1	0
PBO+Erlotinib	225	202	176	141	106	70	54	33	24	13	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep24.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

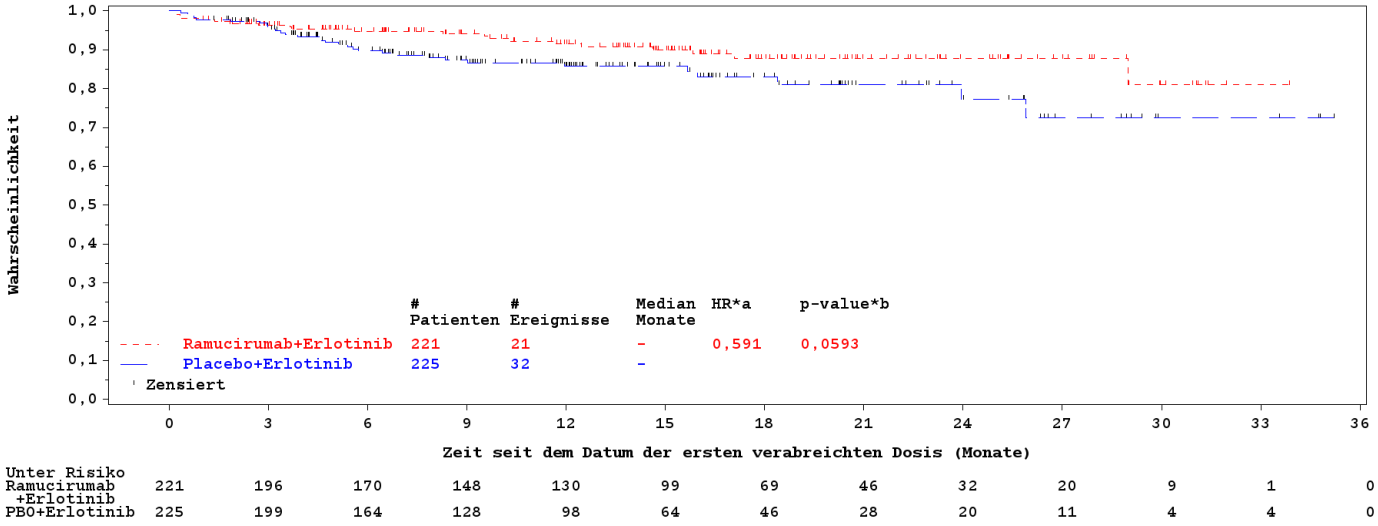
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Schlaflosigkeit Page 1 of 1
RELAY 10:05 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	179	158	138	122	92	62	43	30	21	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	190	161	128	100	66	50	34	26	15	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep25.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

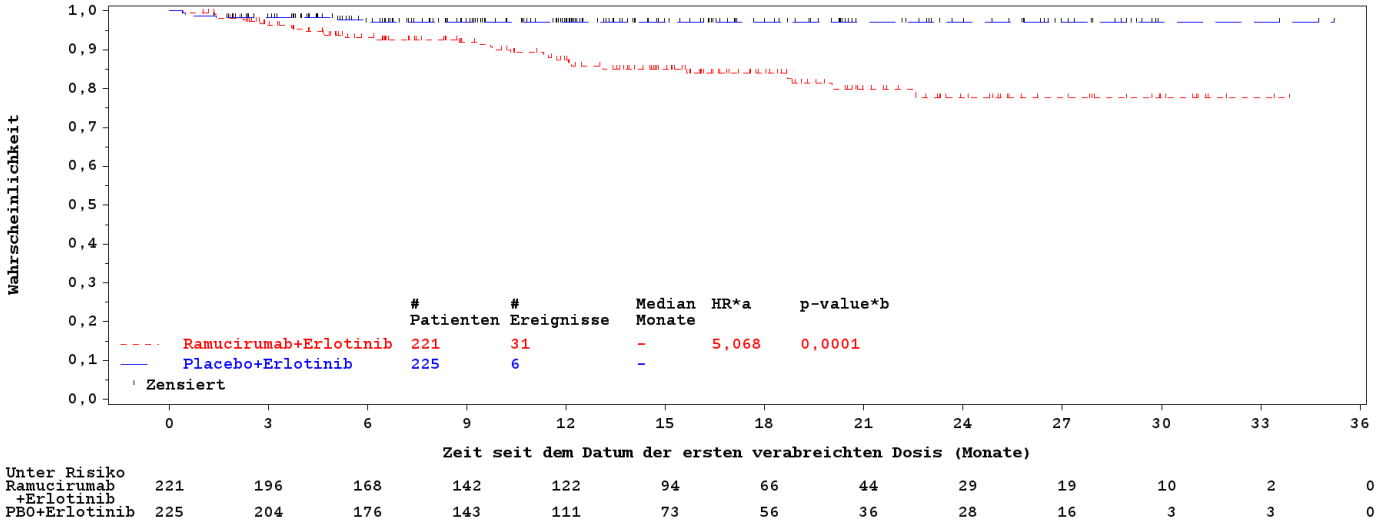
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Konjunktivitis Page 1 of 1
RELAY 10:05 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	196	170	148	130	99	69	46	32	20	9	1	0
PBO+Erlotinib	225	199	164	128	98	64	46	28	20	11	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep26.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

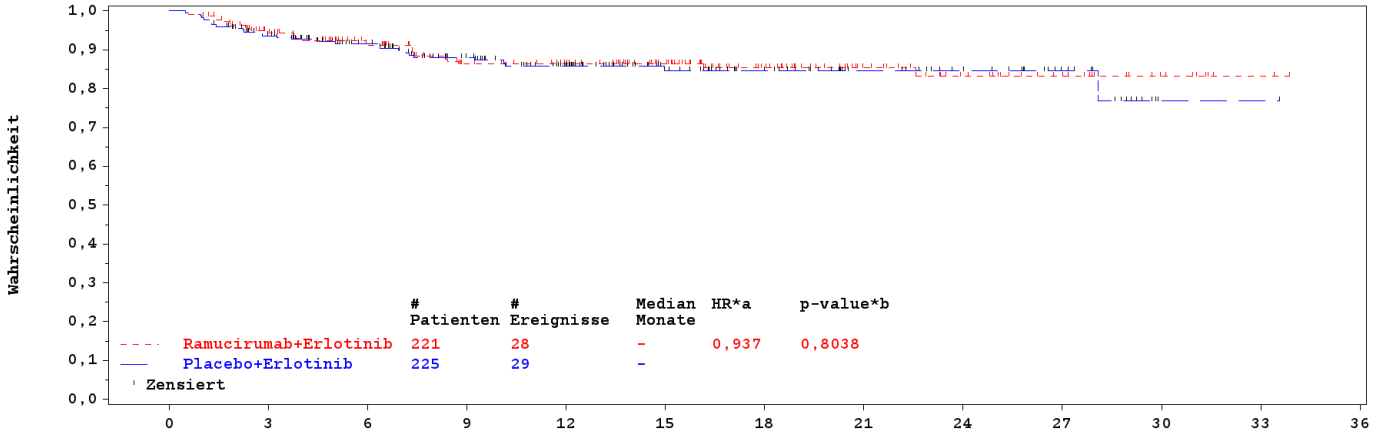
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Thrombozytenzahl vermindert Page 1 of 1
RELAY 10:05 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	196	168	142	122	94	66	44	29	19	10	2	0
PBO+Erlotinib	225	204	176	143	111	73	56	36	28	16	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep27.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

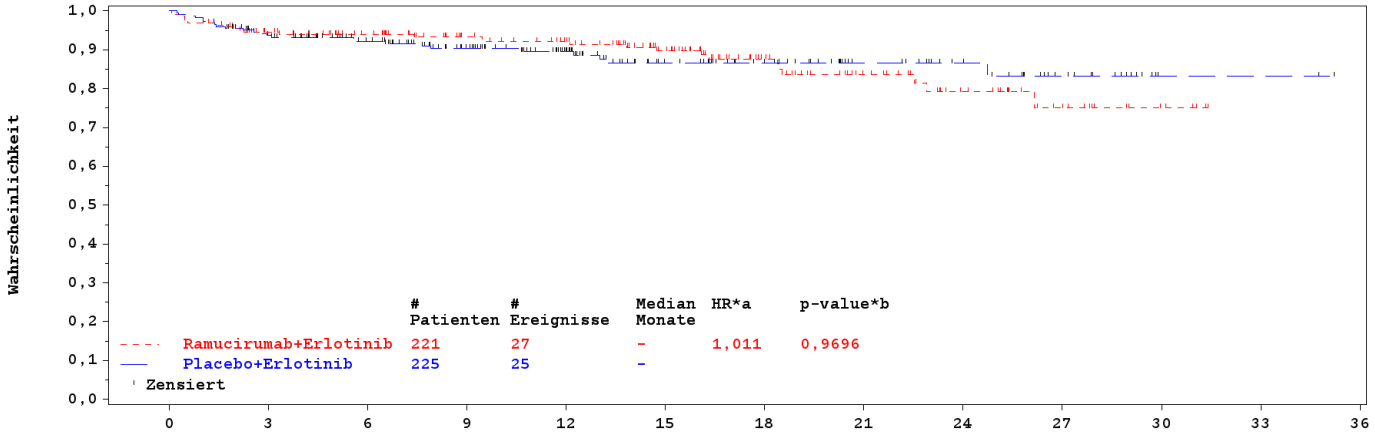
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Gewicht erniedrigt Page 1 of 1
RELAY 10:05 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	192	164	134	123	98	68	46	30	20	9	2	0
PBO+Erlotinib	225	192	163	129	102	65	50	32	25	15	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep28.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Erbrechen Page 1 of 1
RELAY 10:05 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	192	172	148	134	101	68	47	29	16	6	0	0
PBO+Erlotinib	225	195	169	135	104	67	54	35	27	15	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep29.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

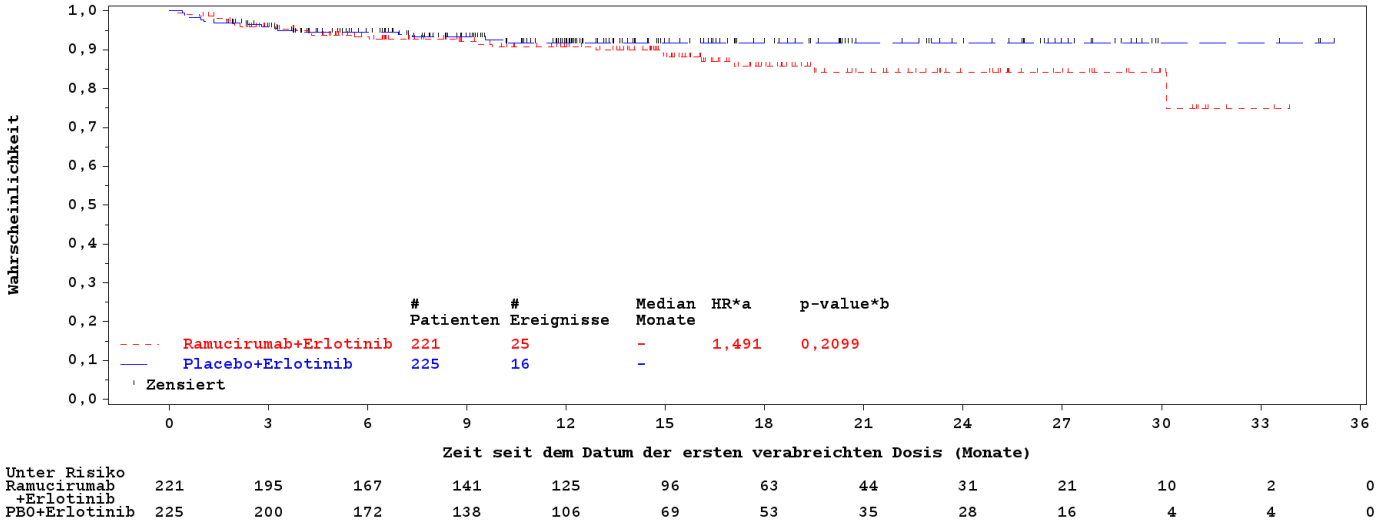
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Fatigue
RELAY
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

Page 1 of 1
10:05 24JAN2020
DDDM

Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	190	163	137	122	93	66	46	32	20	10	1	0
PBO+Erlotinib	225	193	164	129	102	66	50	32	27	17	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep30.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

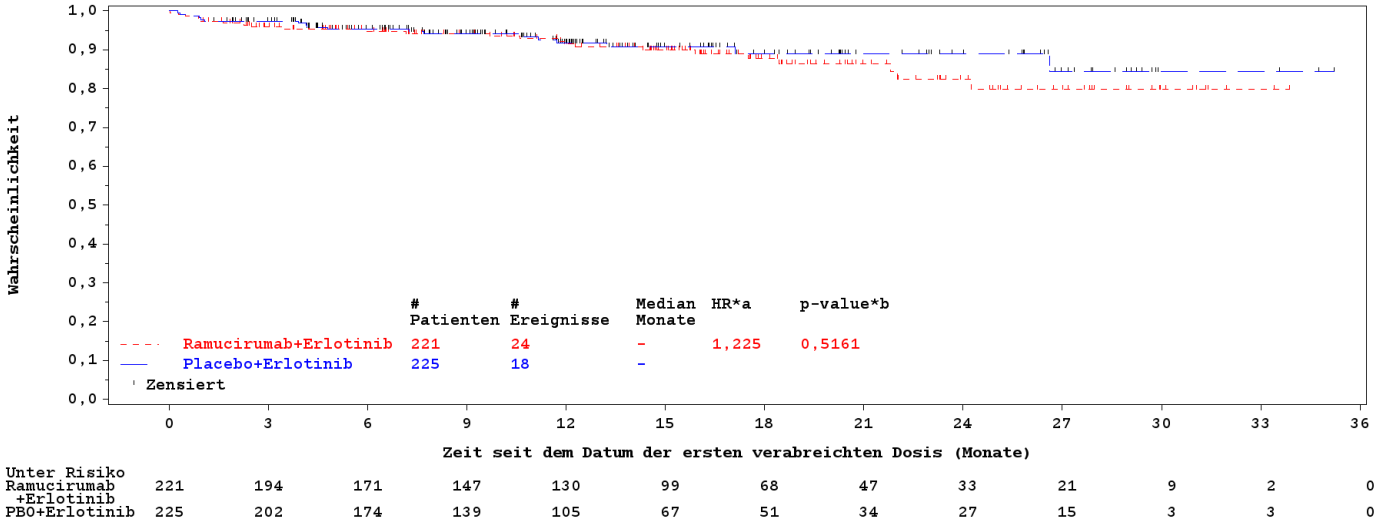
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Neutrophilenzahl erniedrigt Page 1 of 1
RELAY 10:05 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	195	167	141	125	96	63	44	31	21	10	2	0
PBO+Erlotinib	225	200	172	138	106	69	53	35	28	16	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep31.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

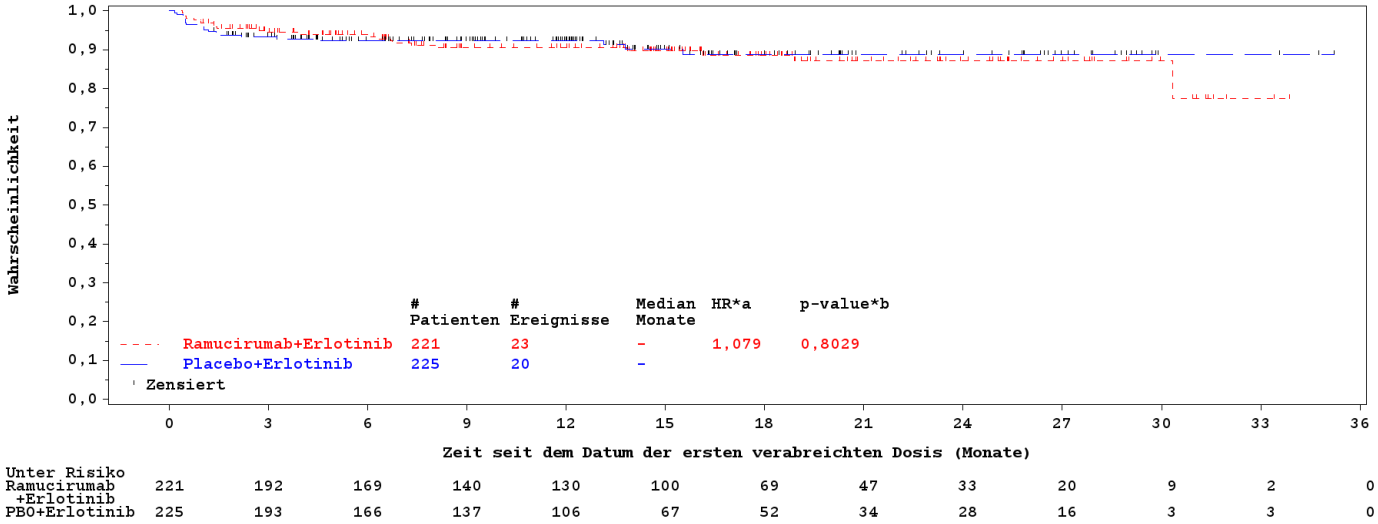
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Rückenschmerzen Page 1 of 1
RELAY 10:05 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	194	171	147	130	99	68	47	33	21	9	2	0
PBO+Erlotinib	225	202	174	139	105	67	51	34	27	15	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep32.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

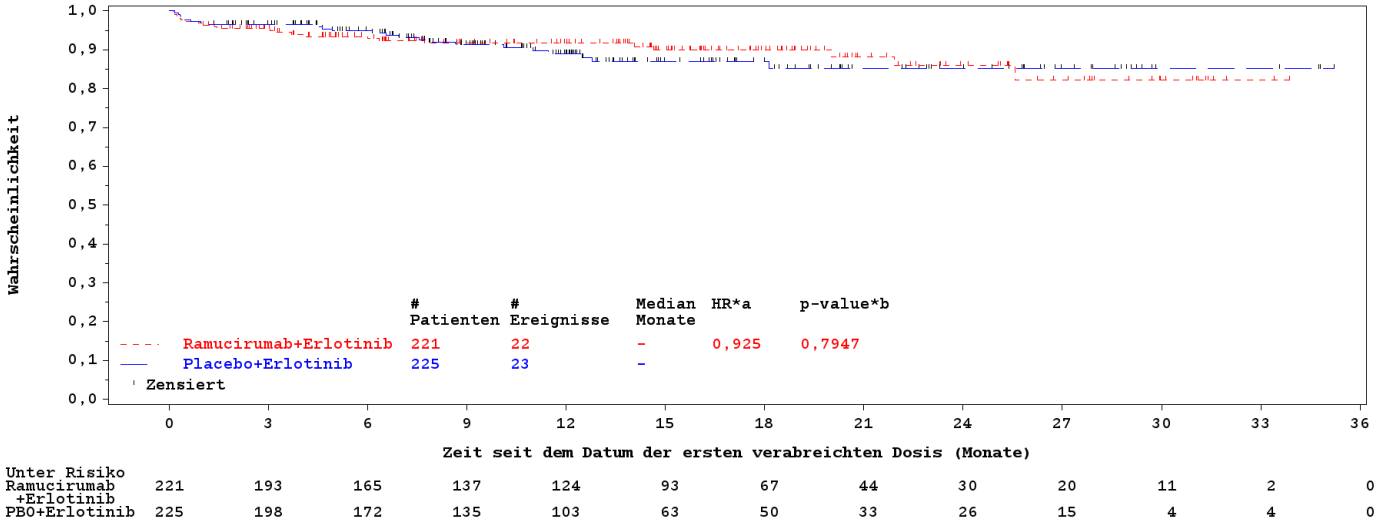
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Page 1 of 1
RELAY 10:05 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	192	169	140	130	100	69	47	33	20	9	2	0
PBO+Erlotinib	225	193	166	137	106	67	52	34	28	16	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep33.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

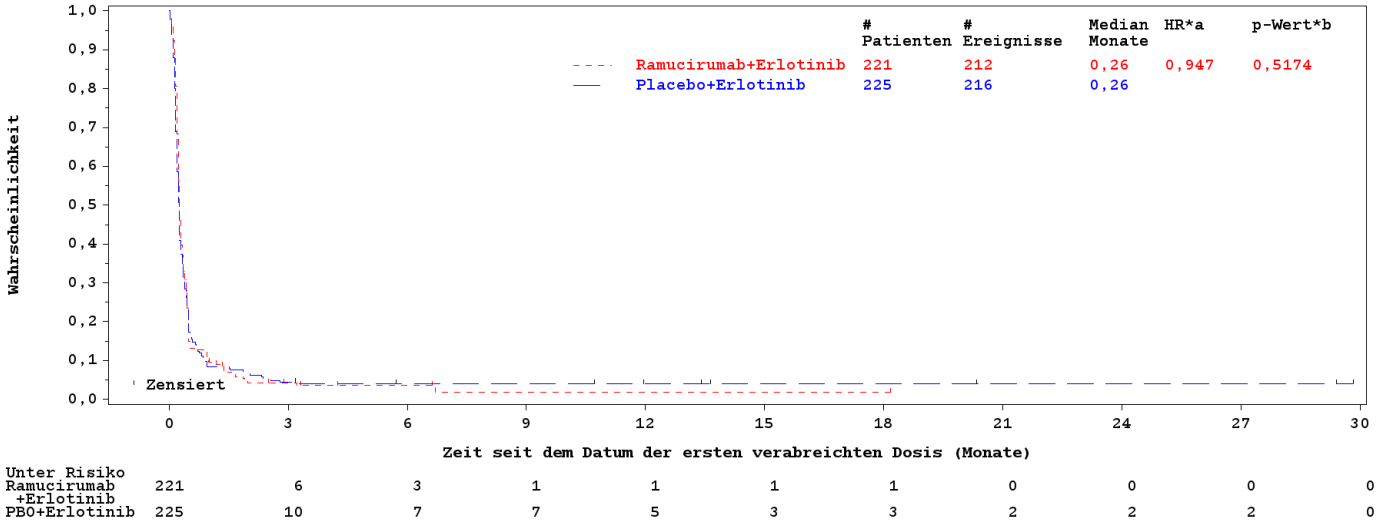
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Trockenes Auge Page 1 of 1
RELAY 10:06 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach PT, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	193	165	137	124	93	67	44	30	20	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	198	172	135	103	63	50	33	26	15	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_pt_ttaep34.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Page 1 of 1
RELAY 10:56 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM

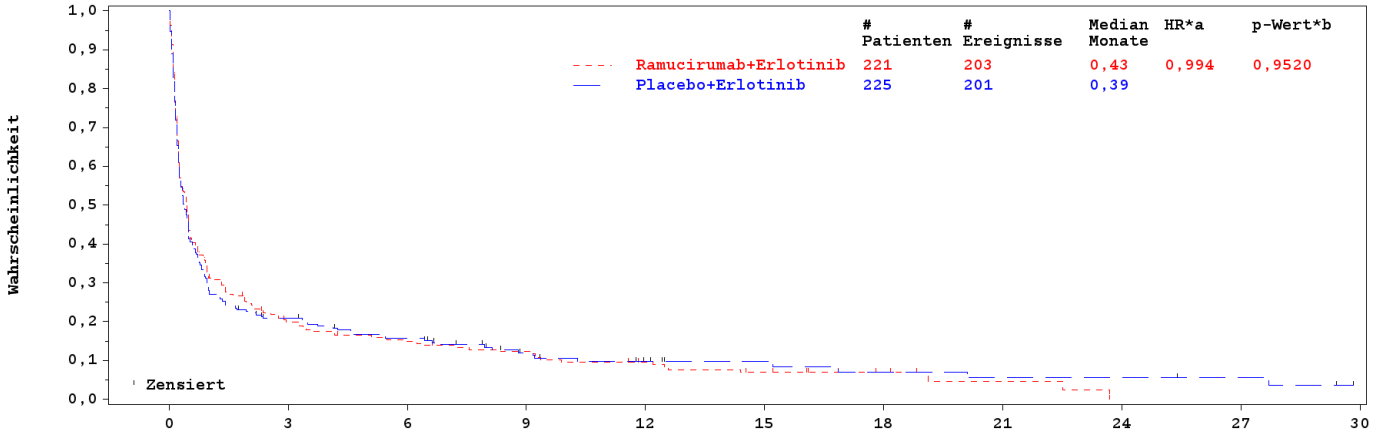


	# Patienten	# Ereignisse	Median Monate	HR*a	p-Wert*b
Ramucirumab+Erlotinib	221	212	0,26	0,947	0,5174
Placebo+Erlotinib	225	216	0,26		

Unter Risiko											
Ramucirumab +Erlotinib	221	6	3	1	1	1	1	0	0	0	0
PBO+Erlotinib	225	10	7	7	5	3	3	2	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_ttaes01.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

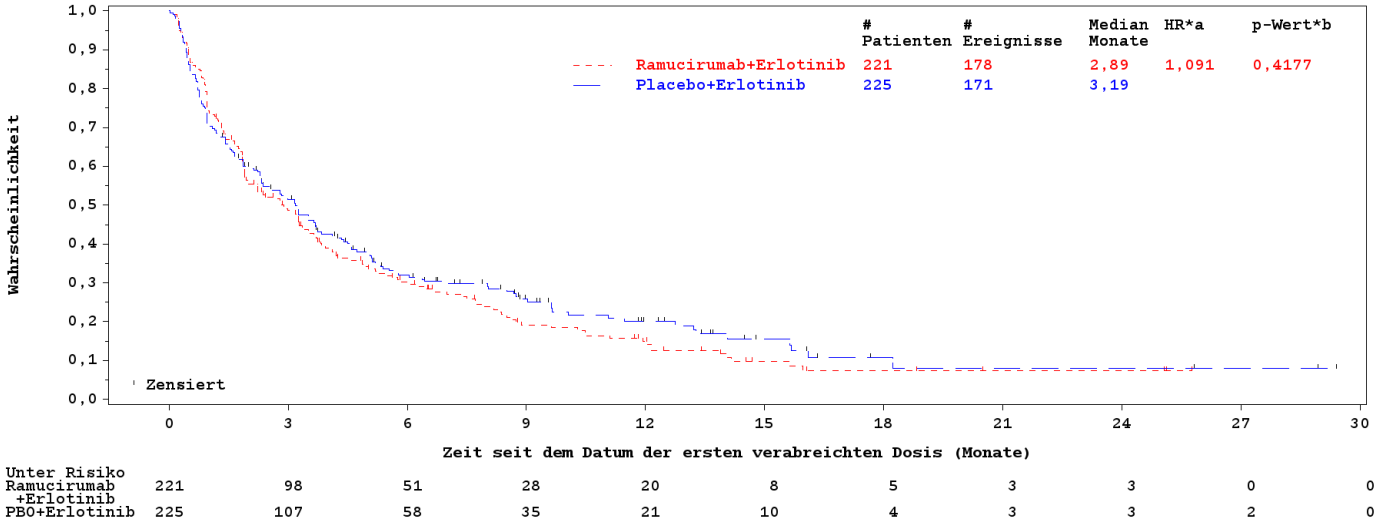
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Page 1 of 1
RELAY 10:56 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko											
Ramucirumab +Erlotinib	221	40	29	23	15	10	5	2	0	0	0
PBO+Erlotinib	225	43	30	16	10	7	5	4	4	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_ttaes02.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

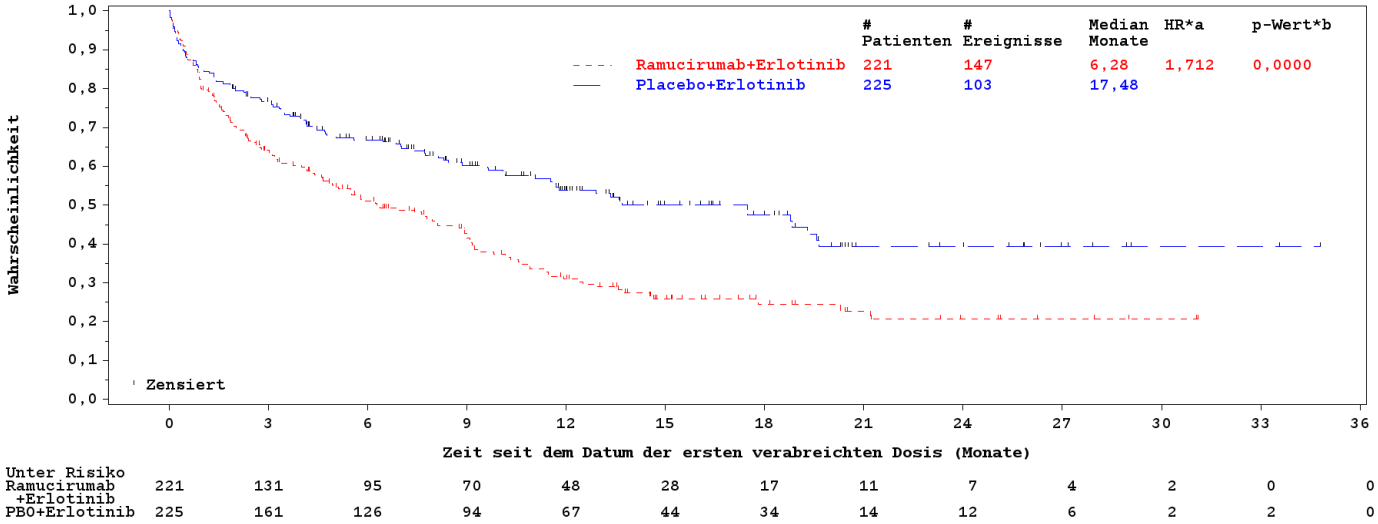
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Infektionen und parasitäre Erkrankungen Page 1 of 1
RELAY 10:56 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko											
Ramucirumab +Erlotinib	221	98	51	28	20	8	5	3	3	0	0
PBO+Erlotinib	225	107	58	35	21	10	4	3	3	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_ttaes03.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

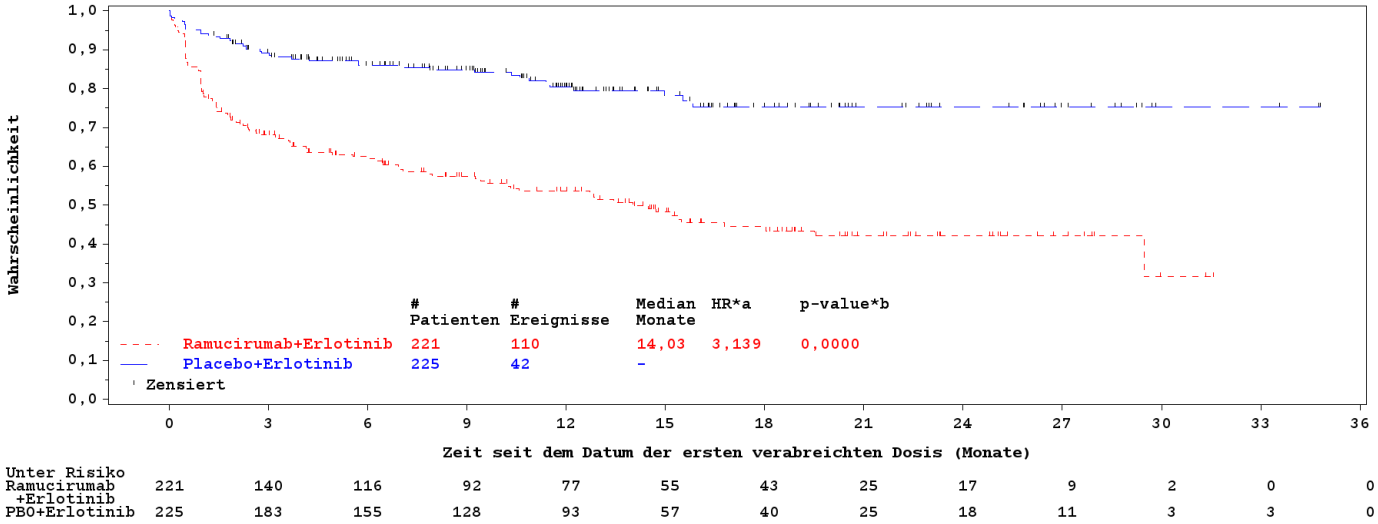
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Page 1 of 1
RELAY 10:57 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	131	95	70	48	28	17	11	7	4	2	0	0
PBO+Erlotinib	225	161	126	94	67	44	34	14	12	6	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_ttaes06.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

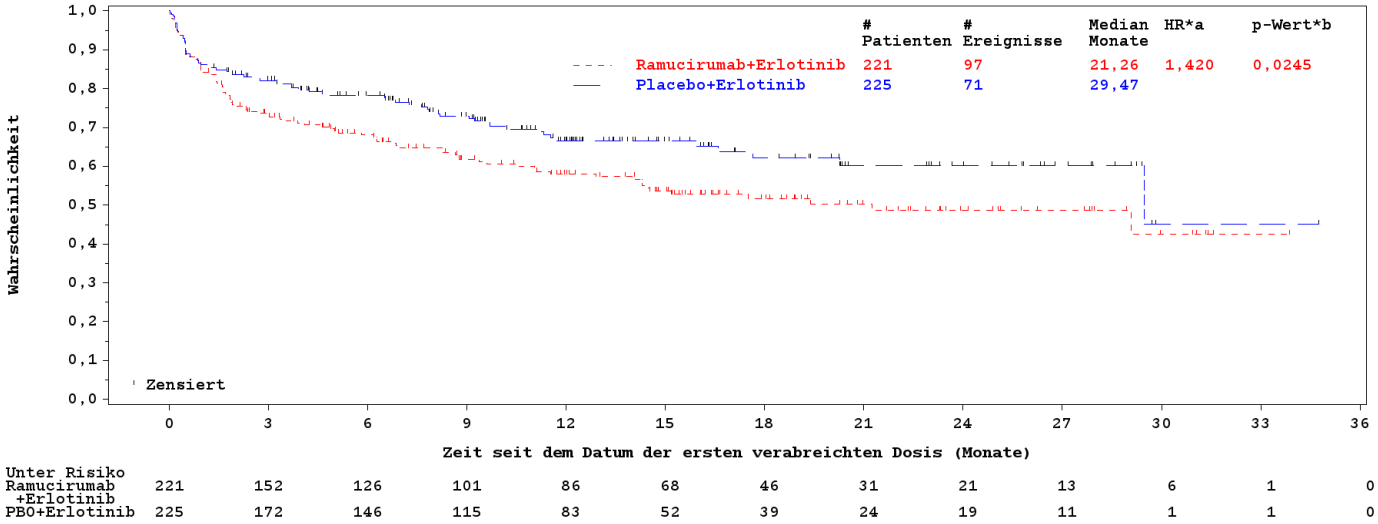
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Gefäßerkrankungen Page 1 of 1
RELAY 10:57 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	140	116	92	77	55	43	25	17	9	2	0	0
PBO+Erlotinib	225	183	155	128	93	57	40	25	18	11	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_ttaes07.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

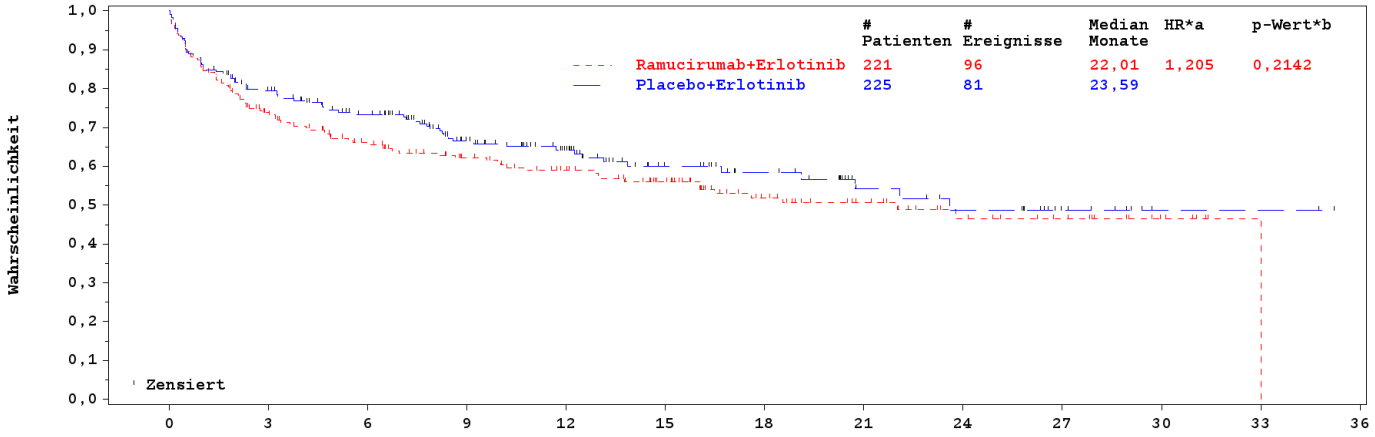
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Page 1 of 1
RELAY 10:57 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	152	126	101	86	68	46	31	21	13	6	1	0
PBO+Erlotinib	225	172	146	115	83	52	39	24	19	11	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_ttaes08.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

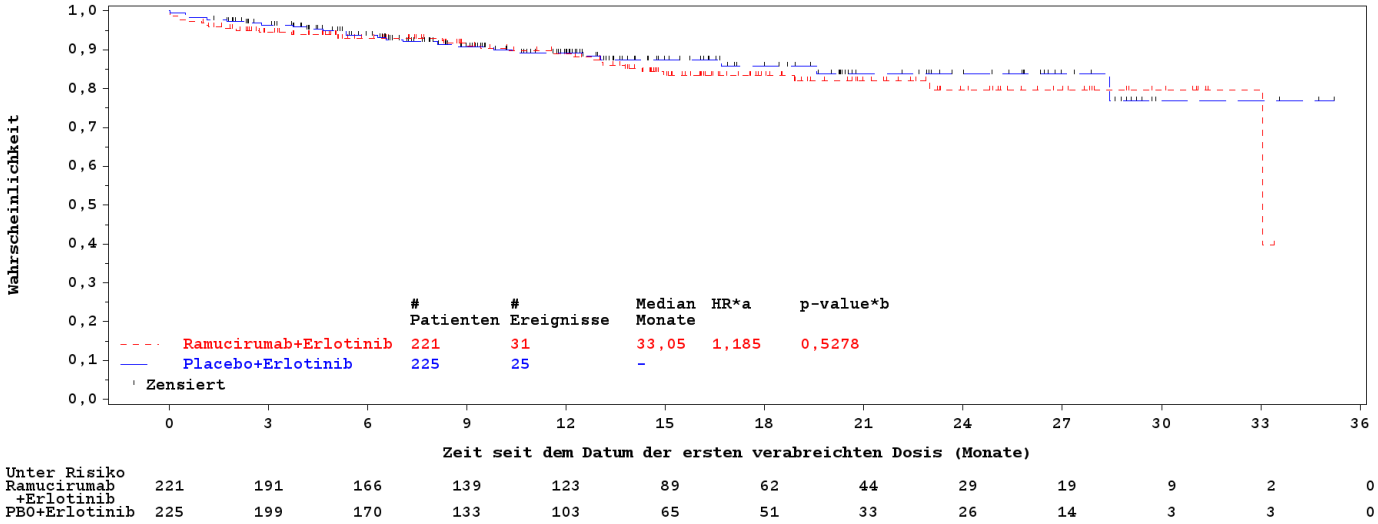
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Erkrankungen des Nervensystems Page 1 of 1
RELAY 10:57 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	149	121	100	85	66	43	32	20	14	6	1	0
PBO+Erlotinib	225	165	137	96	72	43	34	21	17	9	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_ttaes09.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Page 1 of 1
RELAY 10:57 24JAN2020
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM

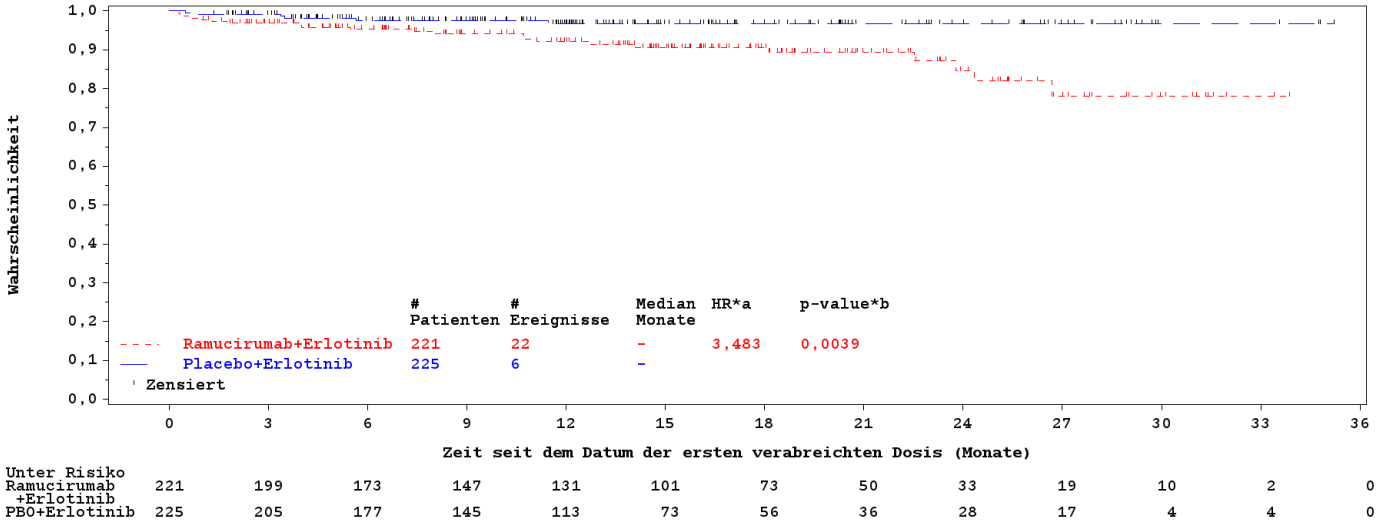


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	191	166	139	123	89	62	44	29	19	9	2	0
PBO+Erlotinib	225	199	170	133	103	65	51	33	26	14	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_teae_soc_ttaes15.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G1.7: Sicherheit - SUE

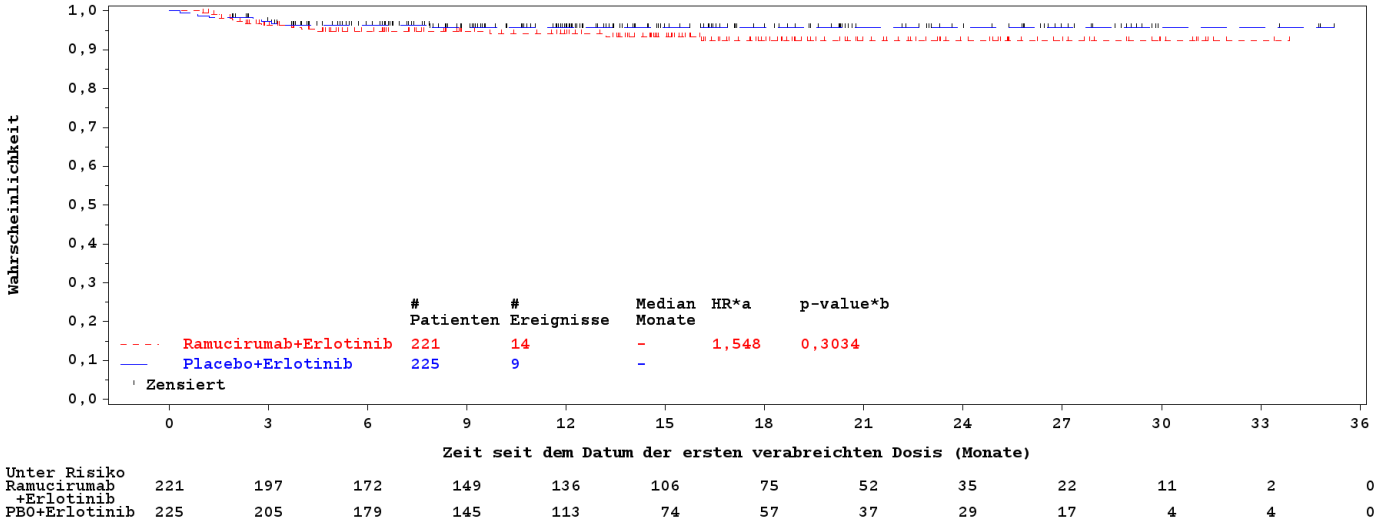
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Infektionen und parasitäre Erkrankungen Page 1 of 1
RELAY 11:09 24JAN2020
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	199	173	147	131	101	73	50	33	19	10	2	0
PBO+Erlotinib	225	205	177	145	113	73	56	36	28	17	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttsae_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttsae_soc_ttsaes01.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

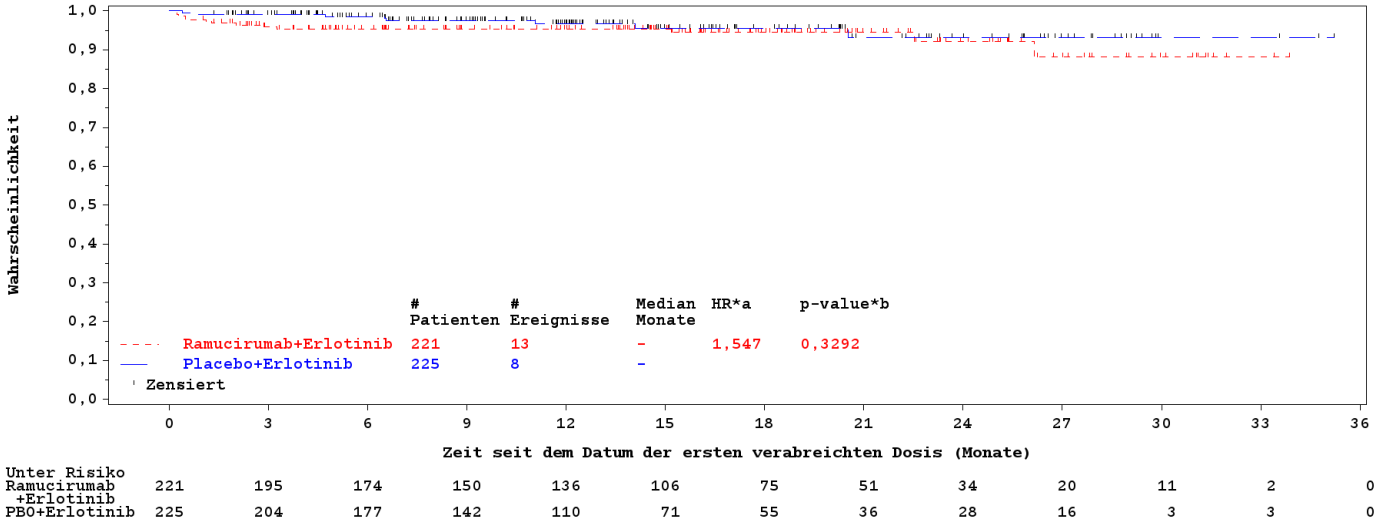
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Page 1 of 1
RELAY 11:09 24JAN2020
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	197	172	149	136	106	75	52	35	22	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	205	179	145	113	74	57	37	29	17	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttsae_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttsae_soc_ttsaes02.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Page 1 of 1
RELAY 11:09 24JAN2020
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM

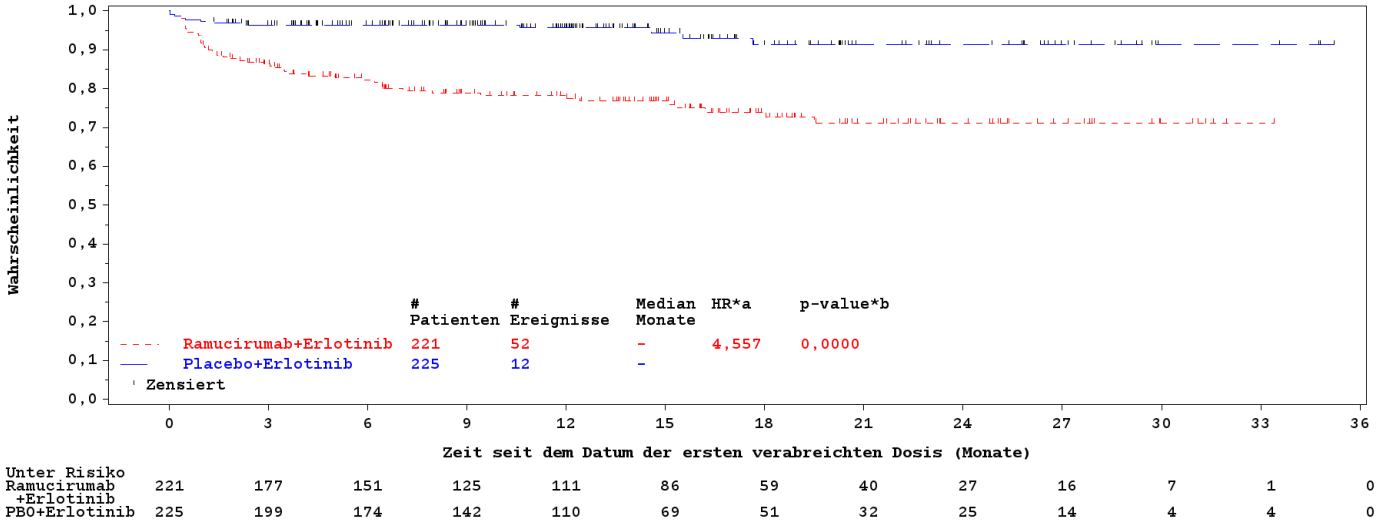


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	195	174	150	136	106	75	51	34	20	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	204	177	142	110	71	55	36	28	16	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttsae_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttsae_soc_ttsaes03.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G1.8: Sicherheit - Schwere UE

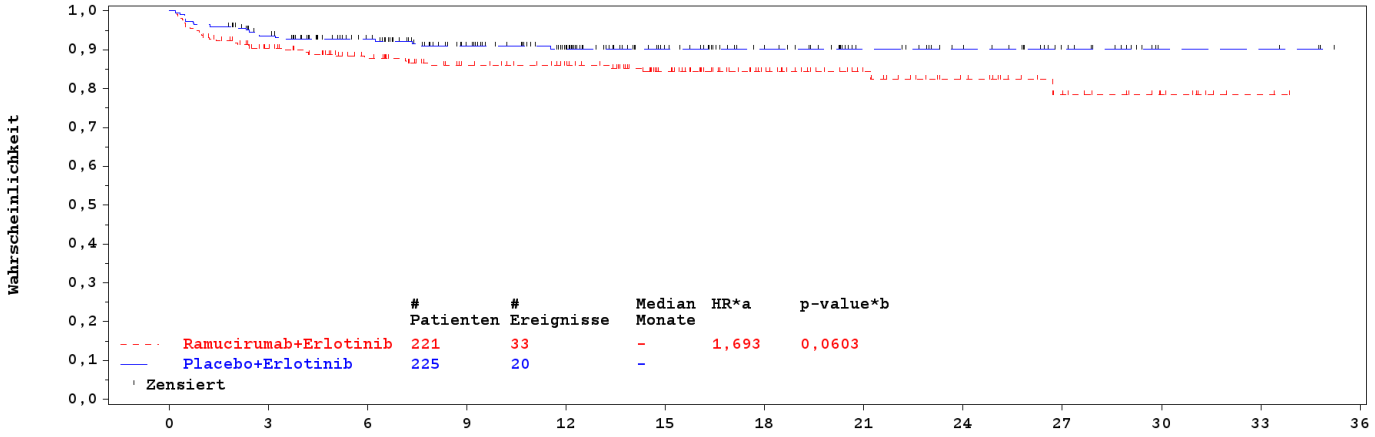
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Hypertonie Page 1 of 1
RELAY 11:06 24JAN2020
Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) nach PT, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	177	151	125	111	86	59	40	27	16	7	1	0
PBO+Erlotinib	225	199	174	142	110	69	51	32	25	14	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_pt_ttgr3p01.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

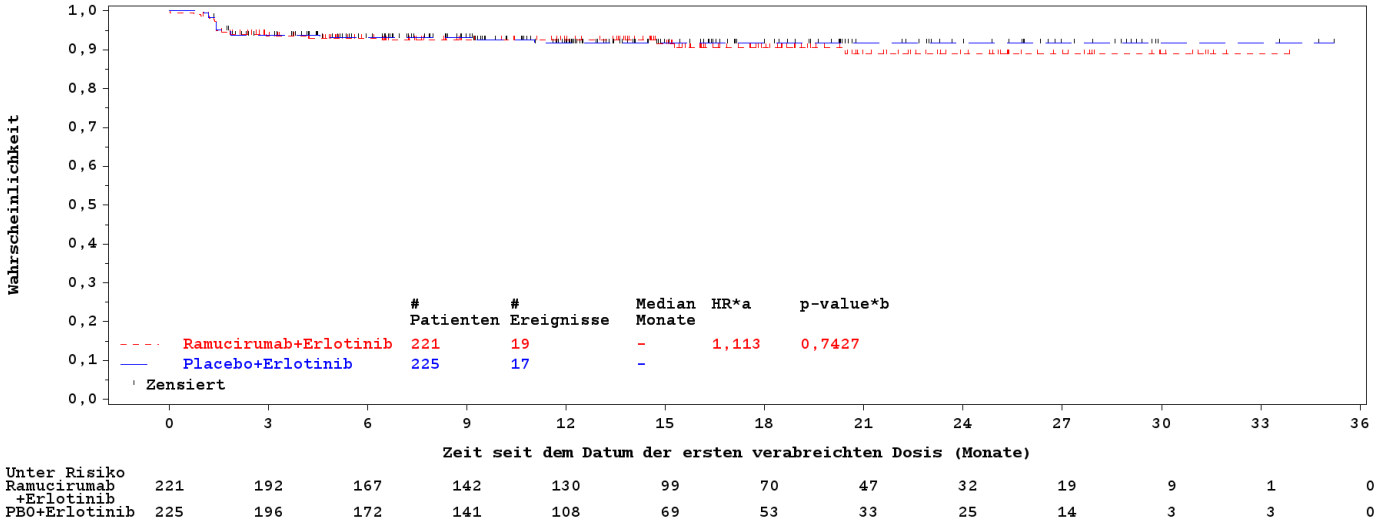
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Dermatitis akneiform Page 1 of 1
RELAY 11:06 24JAN2020
Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) nach PT, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	184	157	132	119	90	63	44	31	19	9	2	0
PBO+Erlotinib	225	195	170	134	106	69	53	36	28	17	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_pt_ttgr3p02.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

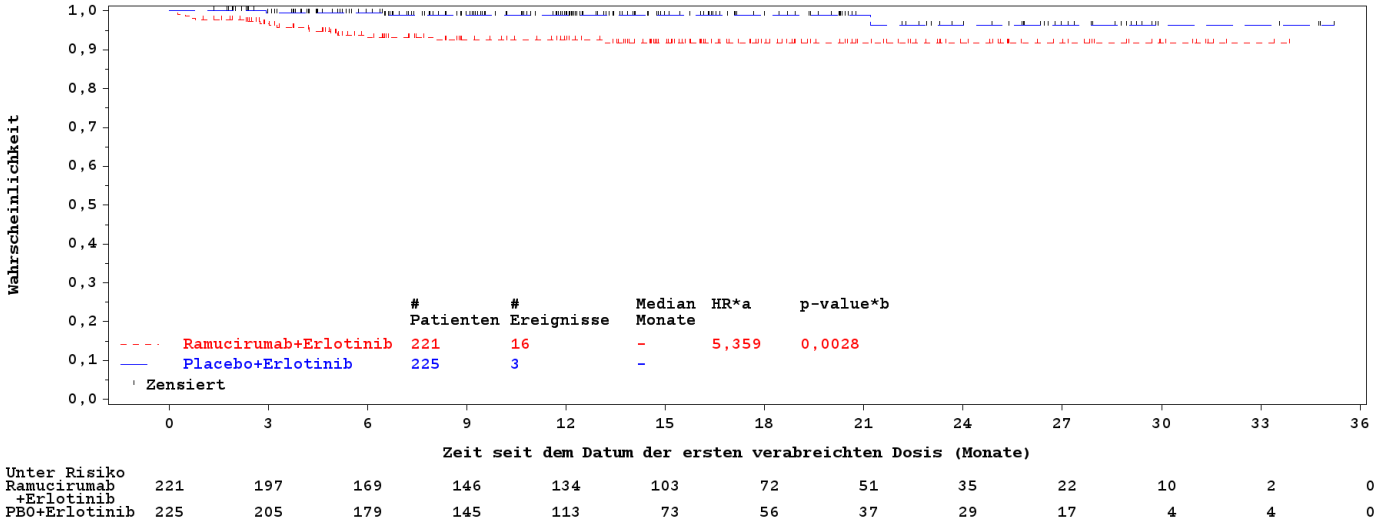
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Alaninaminotransferase erhöht Page 1 of 1
RELAY 11:06 24JAN2020
Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) nach PT, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	192	167	142	130	99	70	47	32	19	9	1	0
PBO+Erlotinib	225	196	172	141	108	69	53	33	25	14	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_pt_ttgr3p03.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

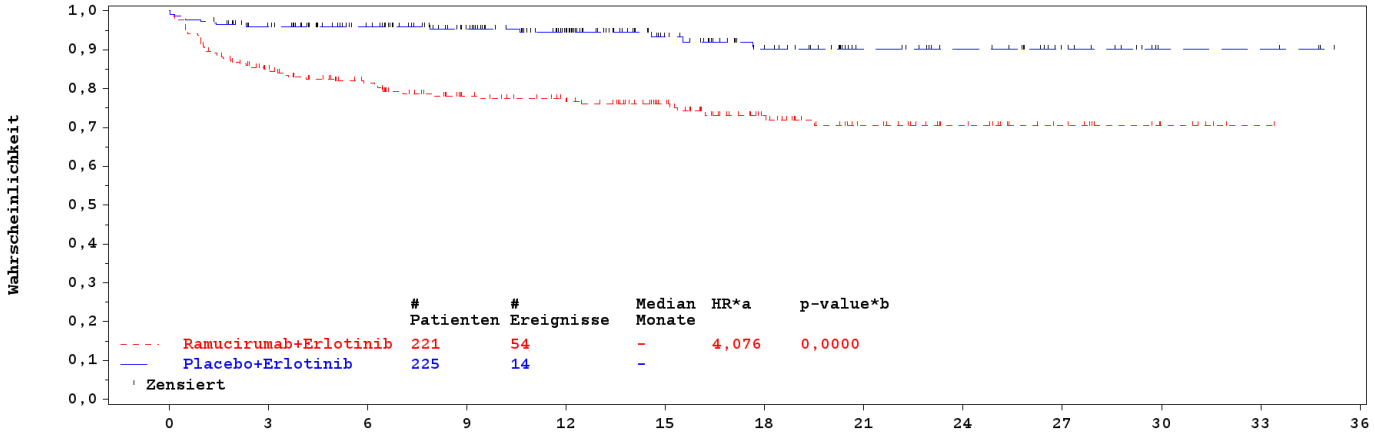
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Diarrhö Page 1 of 1
RELAY 11:06 24JAN2020
Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) nach PT, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	197	169	146	134	103	72	51	35	22	10	2	0
PBO+Erlotinib	225	205	179	145	113	73	56	37	29	17	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_pt_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_pt_ttgr3p04.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

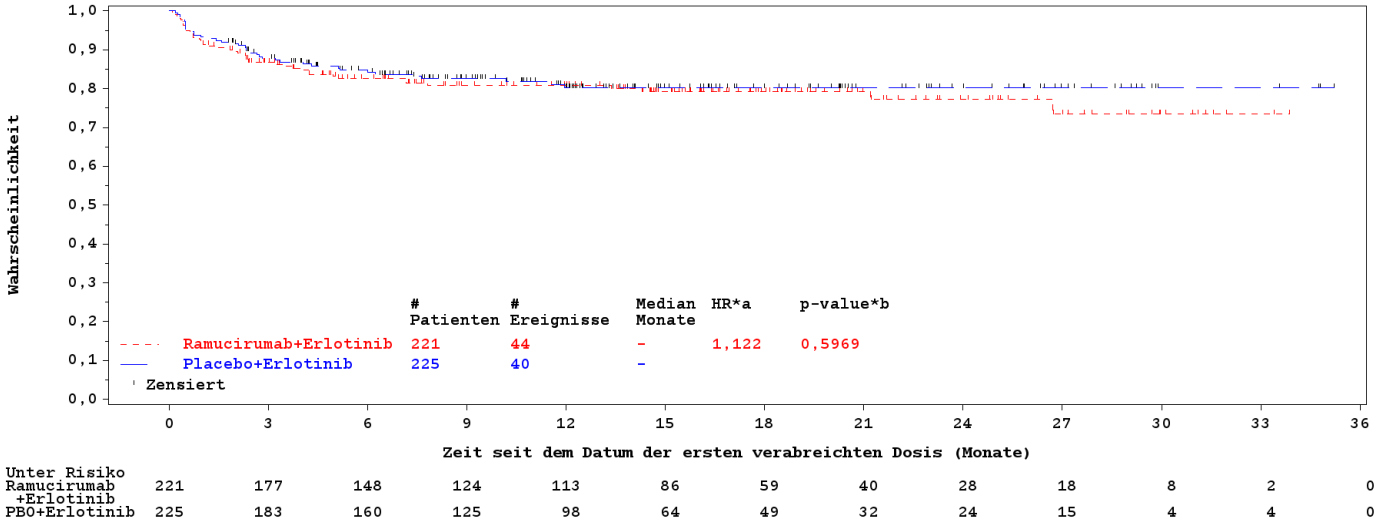
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Gefäßerkrankungen Page 1 of 1
RELAY 11:09 24JAN2020
Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	175	150	124	111	86	59	40	27	16	7	1	0
PBO+Erlotinib	225	198	174	142	110	69	51	32	25	14	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_ttgr3s01.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

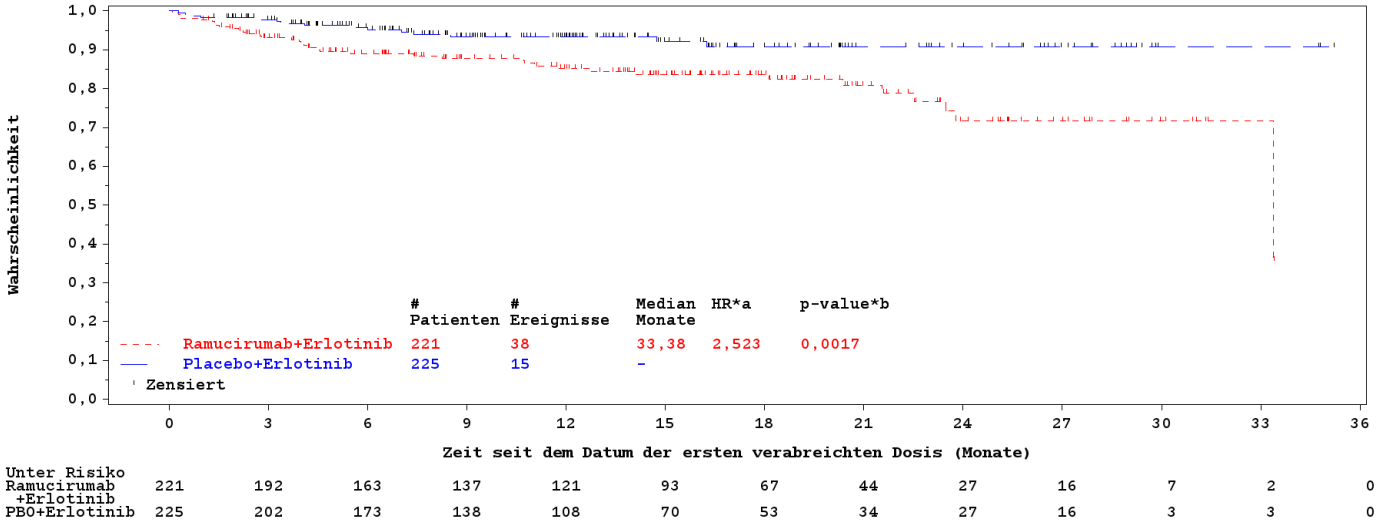
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Page 1 of 1
RELAY 11:09 24JAN2020
Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	177	148	124	113	86	59	40	28	18	8	2	0
PBO+Erlotinib	225	183	160	125	98	64	49	32	24	15	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_ttgr3s02.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

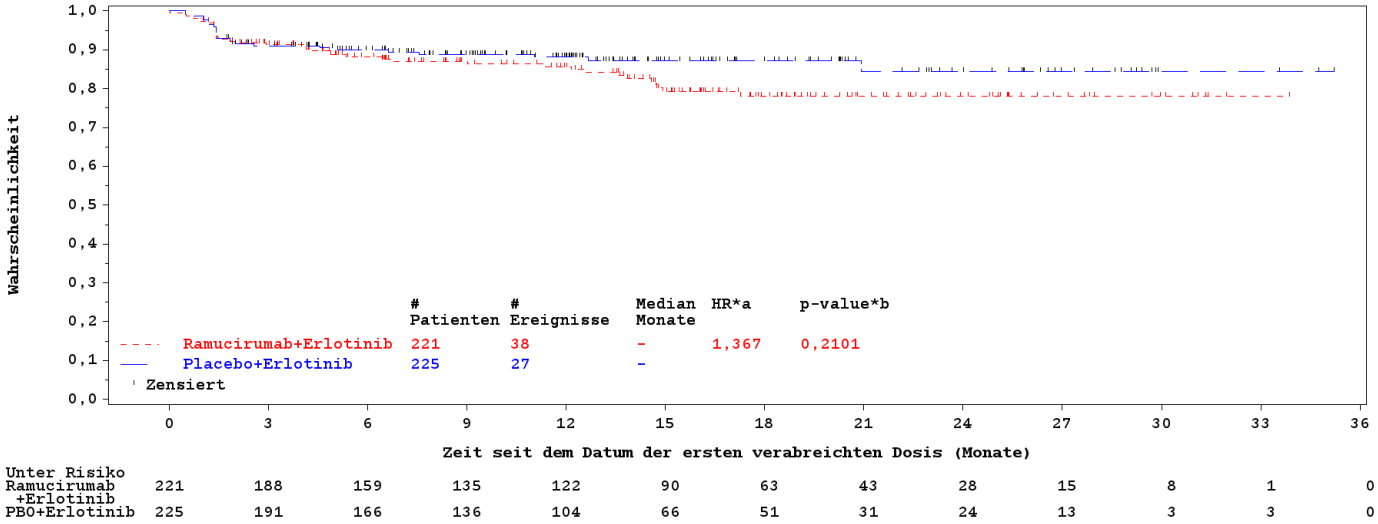
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Infektionen und parasitäre Erkrankungen Page 1 of 1
RELAY 11:09 24JAN2020
Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	192	163	137	121	93	67	44	27	16	7	2	0
PBO+Erlotinib	225	202	173	138	108	70	53	34	27	16	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_ttgr3s03.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

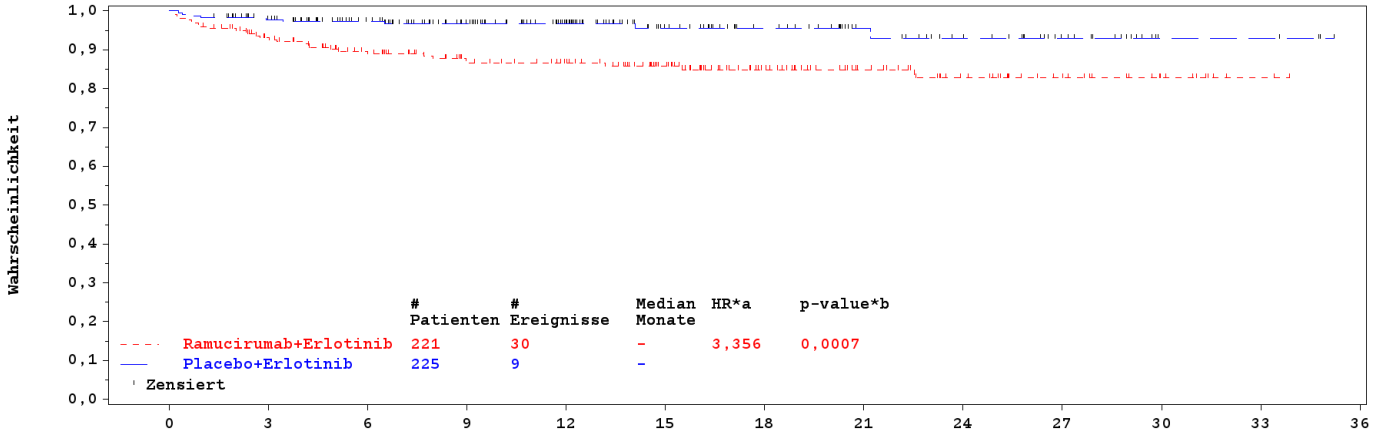
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Untersuchungen Page 1 of 1
RELAY 11:09 24JAN2020
Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	188	159	135	122	90	63	43	28	15	8	1	0
PBO+Erlotinib	225	191	166	136	104	66	51	31	24	13	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_ttgr3s04.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

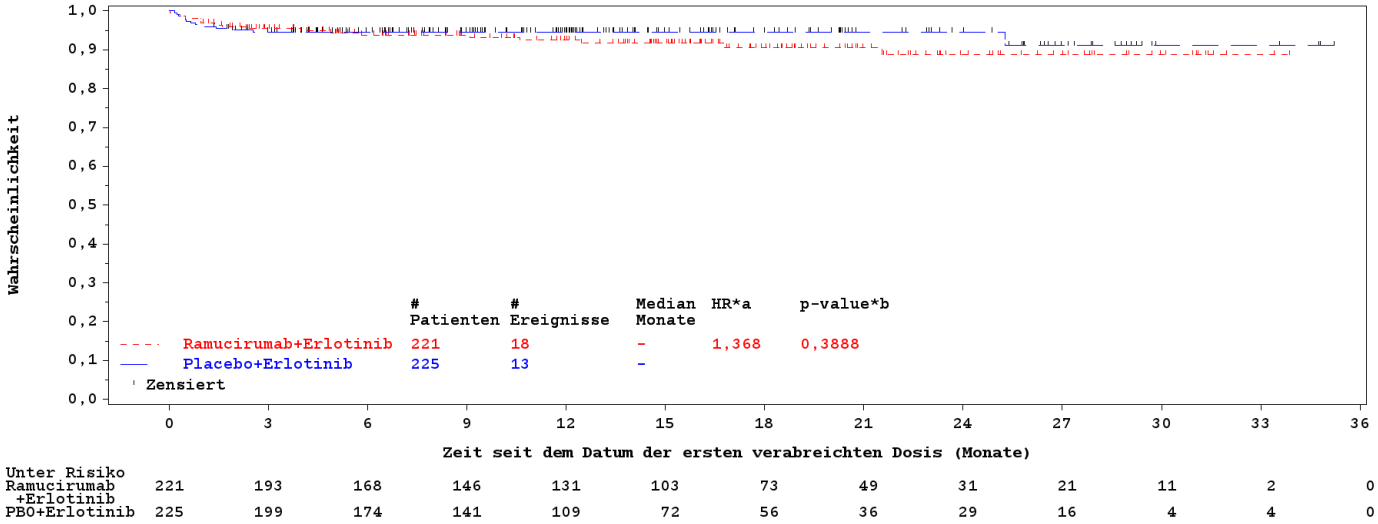
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Page 1 of 1
RELAY 11:09 24JAN2020
Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	190	164	140	128	98	67	47	32	19	9	2	0
PBO+Erlotinib	225	201	175	142	110	70	54	37	29	17	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_ttgr3s05.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

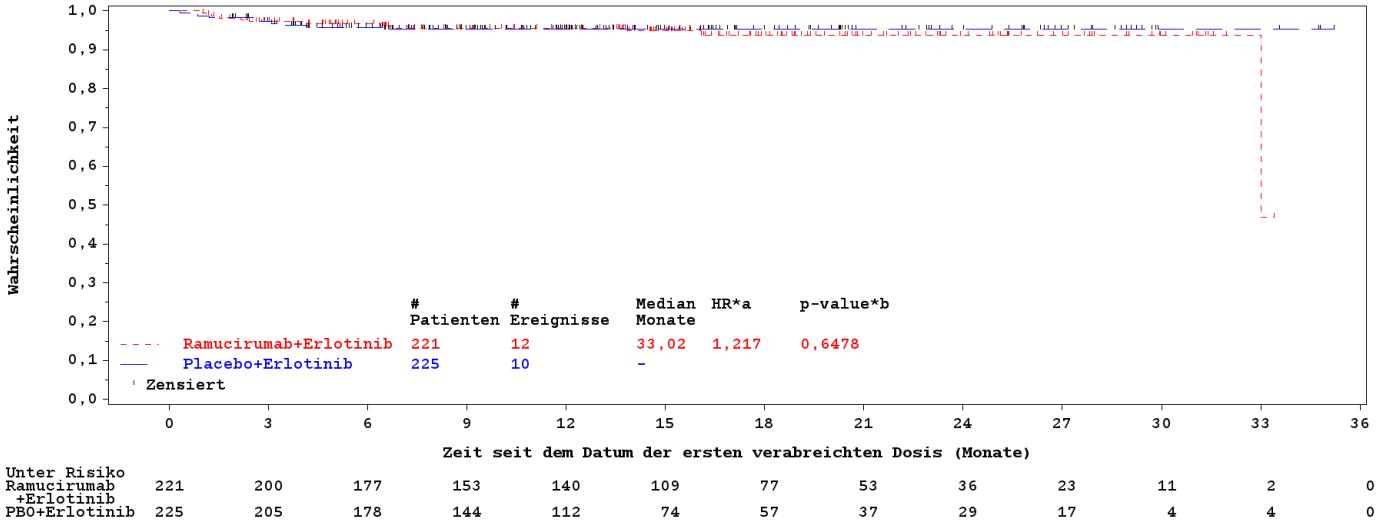
Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Page 1 of 1
RELAY 11:09 24JAN2020
Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC, die bei ≥ 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population) PDPM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	193	168	146	131	103	73	49	31	21	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	199	174	141	109	72	56	36	29	16	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_ttgr3s06.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Page 1 of 1
RELAY 11:09 24JAN2020
Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC, die bei ≥ 5% der PDPM
Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Safety-Population)

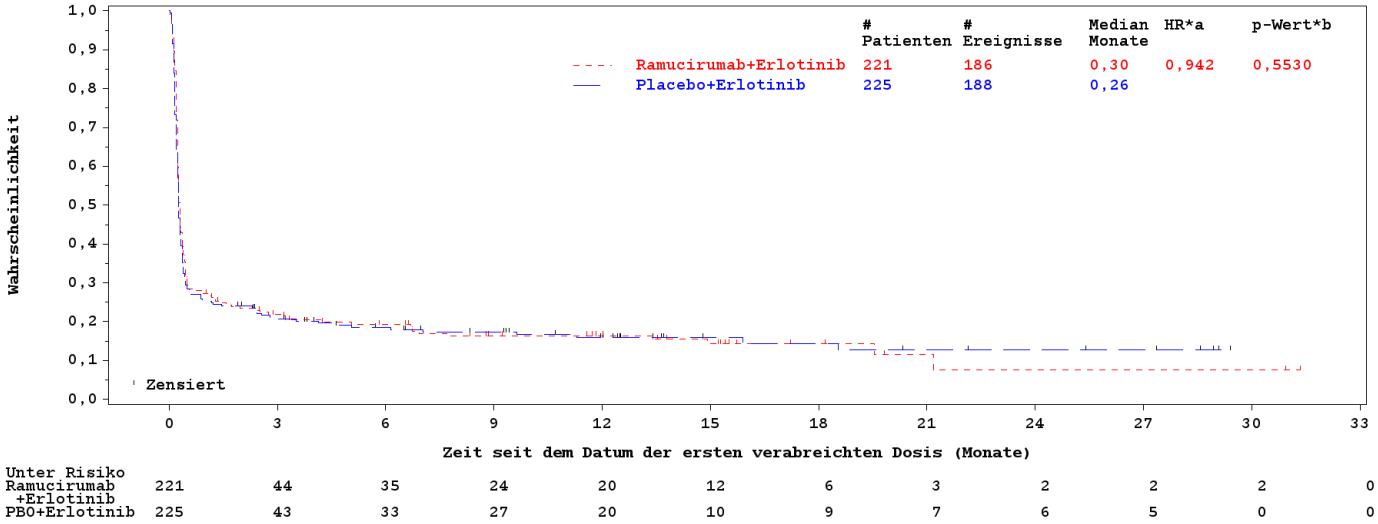


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	200	177	153	140	109	77	53	36	23	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	205	178	144	112	74	57	37	29	17	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ttgr3_soc_ttgr3s07.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G1.9: Sicherheit - UE von besonderem Interesse

Kaplan-Meier-Kurve der Infusionsreaktionen (IRR) Page 1 of 1
9:45 12NOV2019
RELAY DDDM
Safety Population

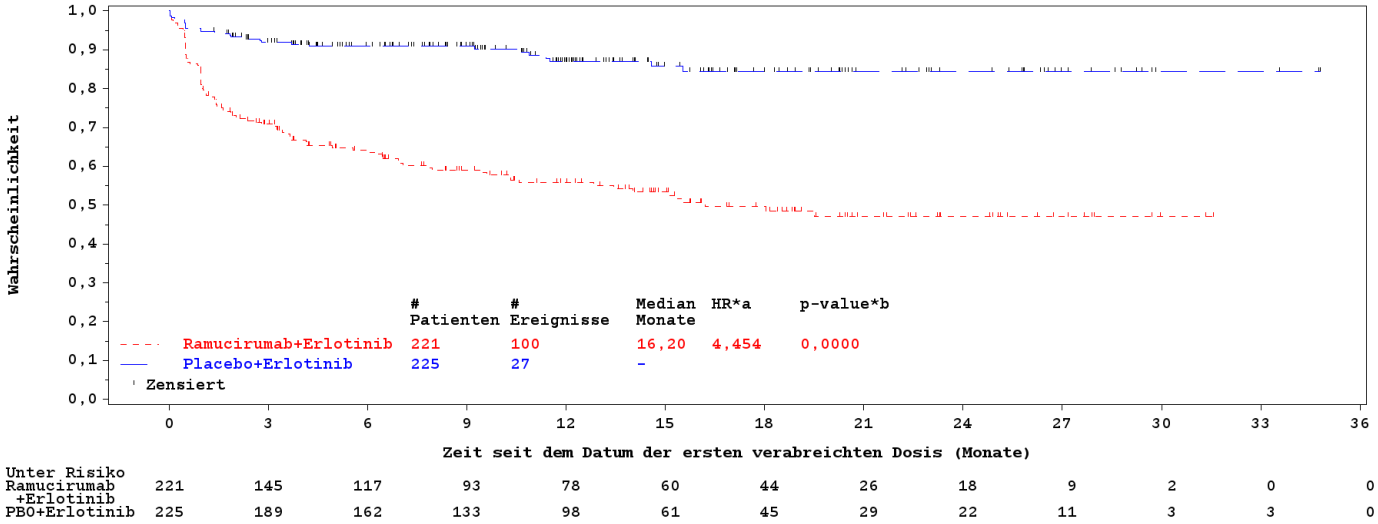


Unter Risiko												
Ramucirumab +Erlotinib	221	44	35	24	20	12	6	3	2	2	2	0
PBO+Erlotinib	225	43	33	27	20	10	9	7	6	5	0	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi01.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Hypertonie
9:45 12NOV2019
RELAY
Safety Population

Page 1 of 1
DDDM

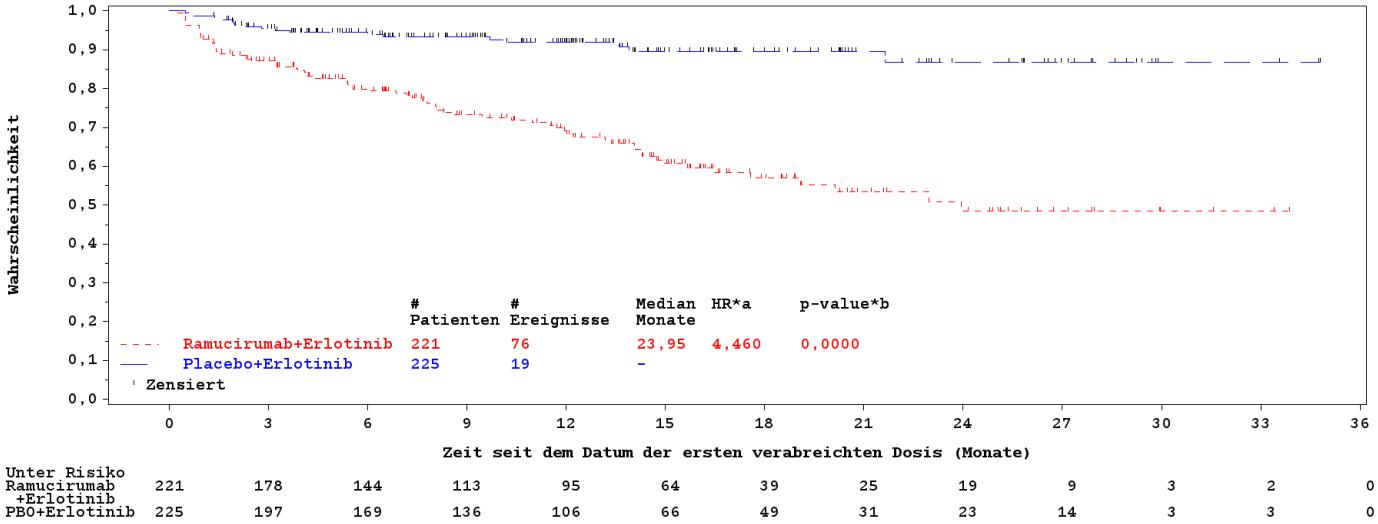


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	145	117	93	78	60	44	26	18	9	2	0	0
PBO+Erlotinib	225	189	162	133	98	61	45	29	22	11	3	3	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi02.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Proteinurie
9:45 12NOV2019
RELAY
Safety Population

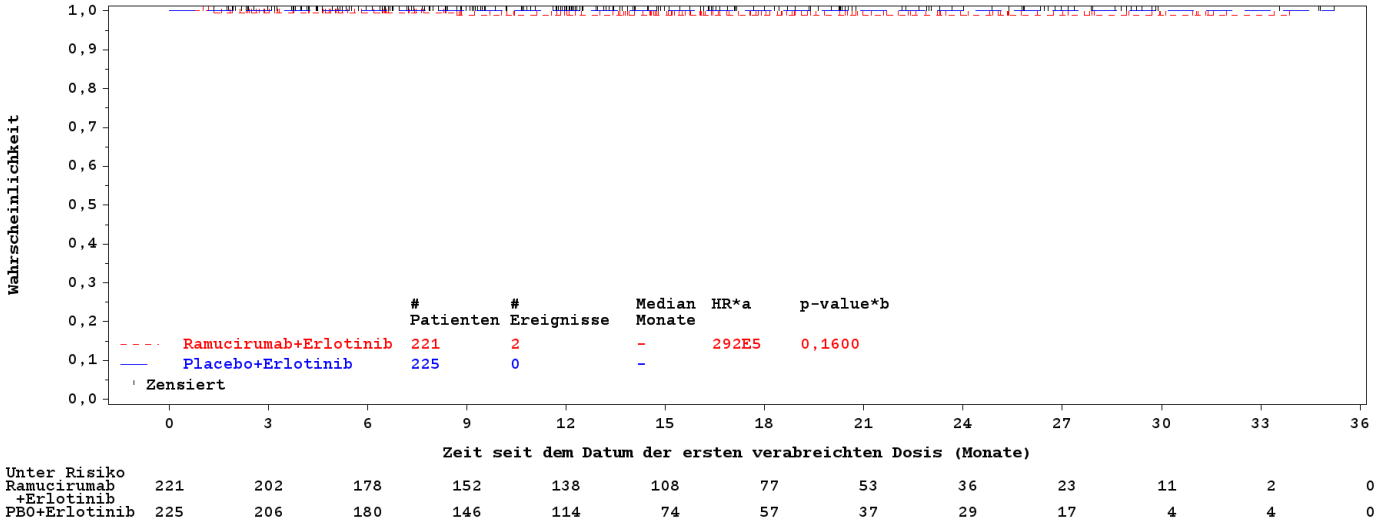
DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	178	144	113	95	64	39	25	19	9	3	2	0
PBO+Erlotinib	225	197	169	136	106	66	49	31	23	14	3	3	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi03.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

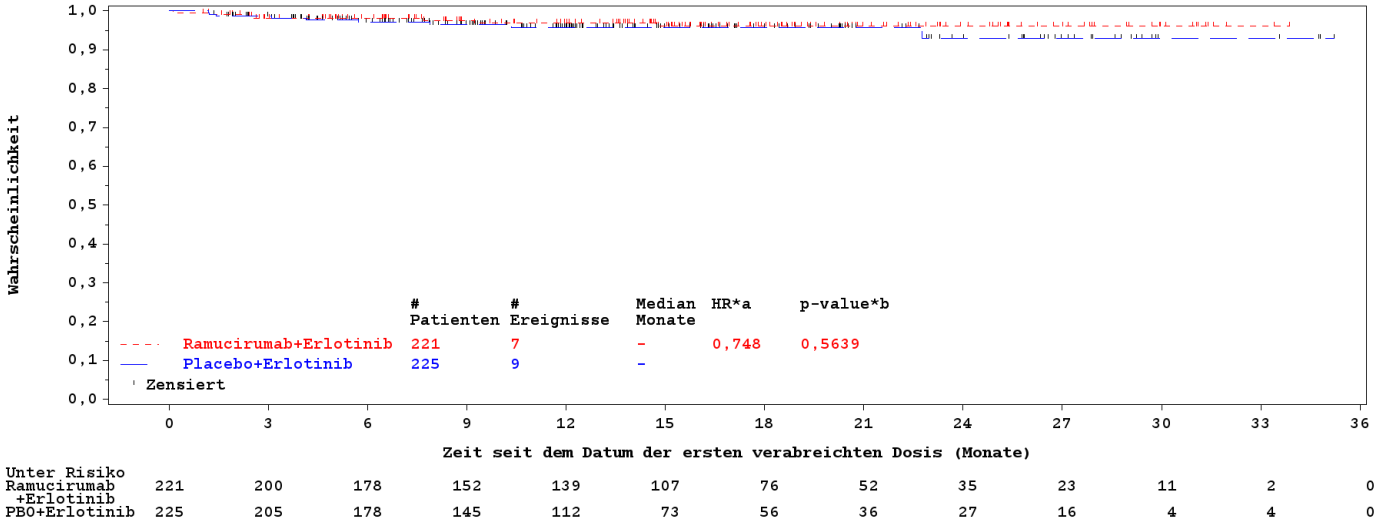
Kaplan-Meier-Kurve der Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATEs) Page 1 of 1
9:45 12NOV2019
RELAY DDDM
Safety Population



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	202	178	152	138	108	77	53	36	23	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	206	180	146	114	74	57	37	29	17	4	4	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi04.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

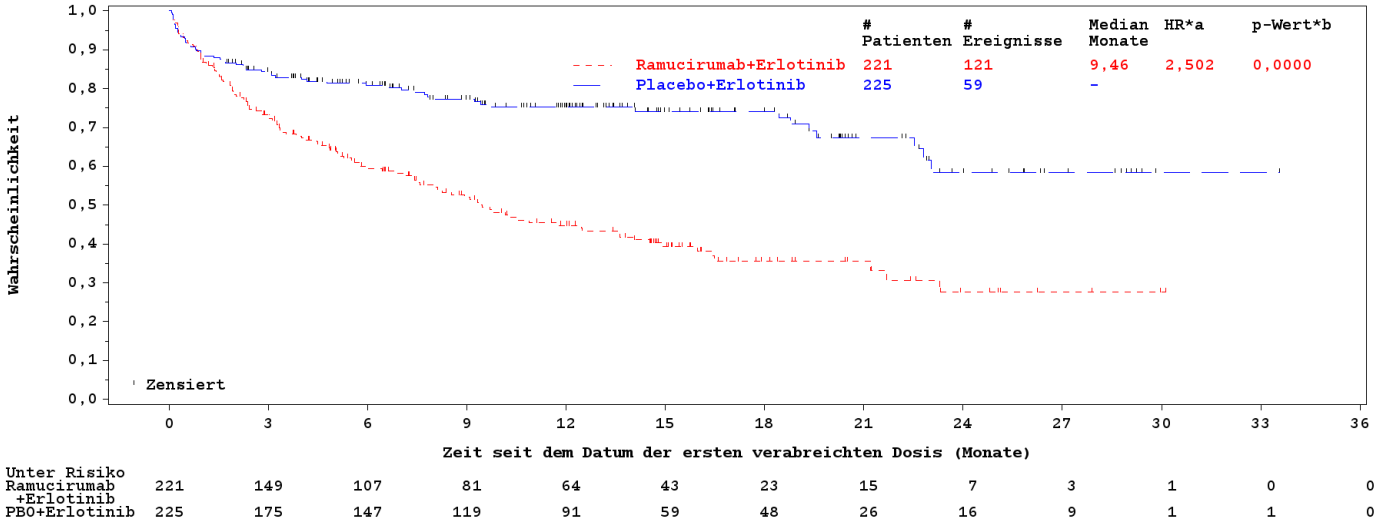
Kaplan-Meier-Kurve der Venöse Thromboembolische Ereignisse (VTEs) Page 1 of 1
9:45 12NOV2019
RELAY DDDM
Safety Population



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	200	178	152	139	107	76	52	35	23	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	205	178	145	112	73	56	36	27	16	4	4	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi05.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Blutungen/Hämorrhagische Ereignisse Page 1 of 1
9:45 12NOV2019
RELAY DDDM
Safety Population



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	149	107	81	64	43	23	15	7	3	1	0	0
PBO+Erlotinib	225	175	147	119	91	59	48	26	16	9	1	1	0

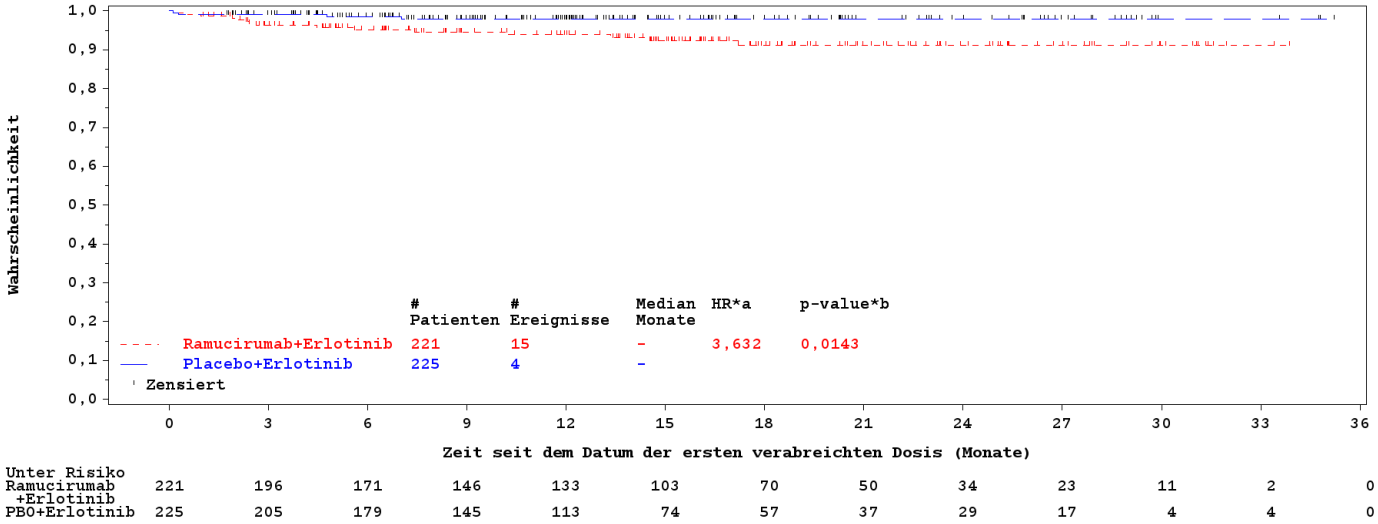
AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi06.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Gastrointestinale Blutungsereignisse Page 1 of 1
9:45 12NOV2019
RELAY DDDM
Safety Population

Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	194	169	143	126	97	68	46	29	18	8	1	0
PBO+Erlotinib	225	203	177	142	111	71	55	37	29	17	4	4	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi07.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

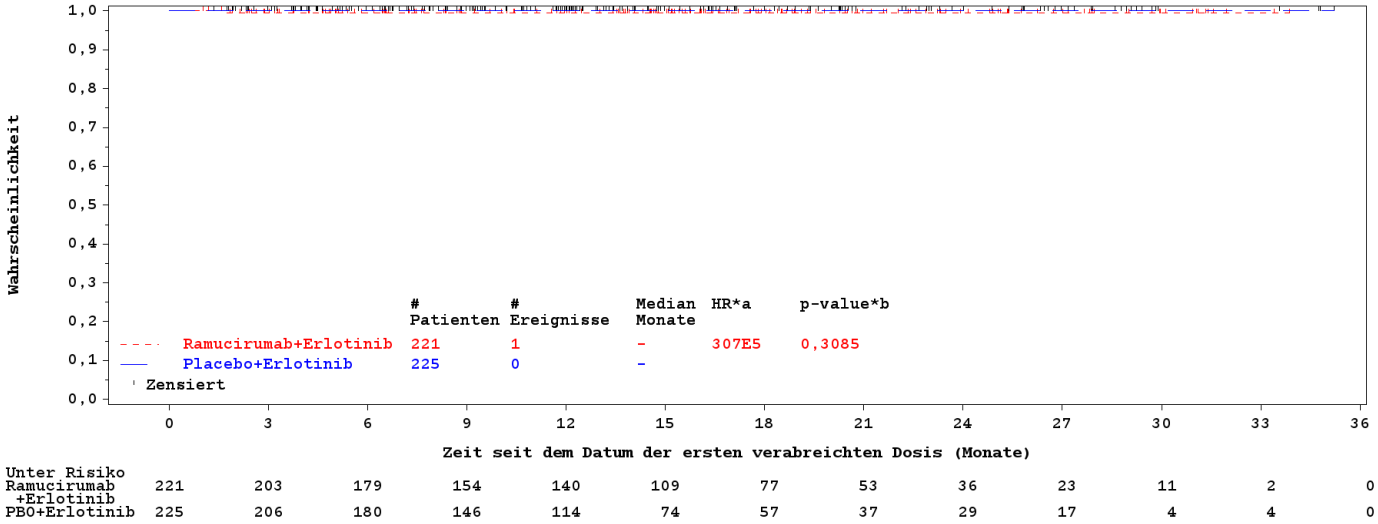
Kaplan-Meier-Kurve der Pulmonale Blutungsereignisse Page 1 of 1
9:45 12NOV2019
RELAY DDDM
Safety Population



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	196	171	146	133	103	70	50	34	23	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	205	179	145	113	74	57	37	29	17	4	4	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi08.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

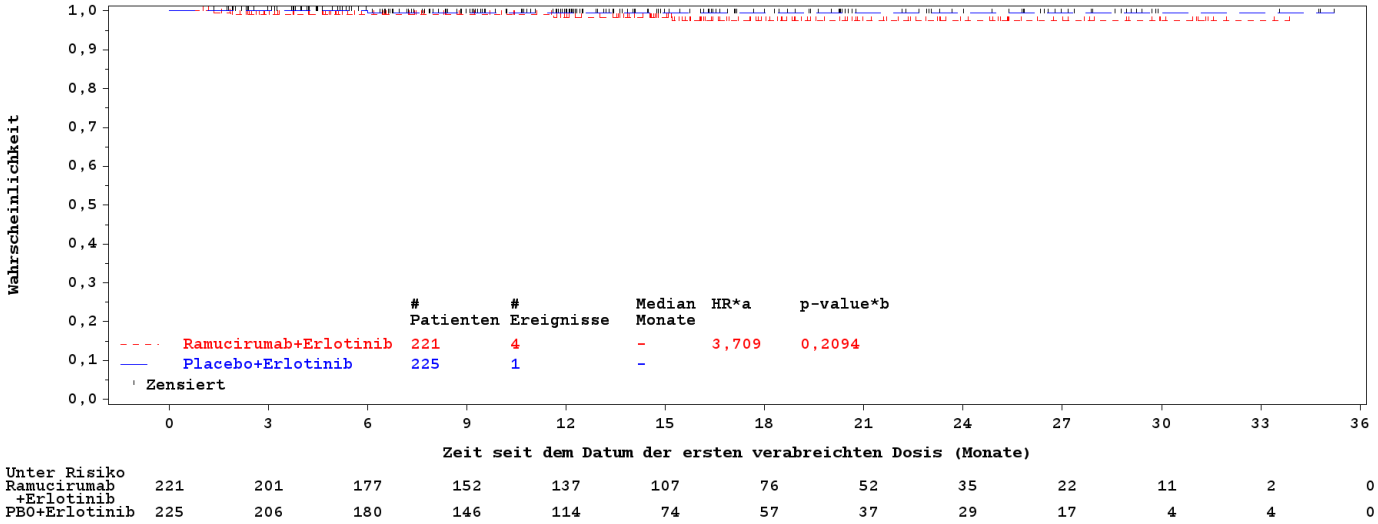
Kaplan-Meier-Kurve der Gastrointestinale (GI) Perforation Page 1 of 1
9:45 12NOV2019
RELAY DDDM
Safety Population



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	203	179	154	140	109	77	53	36	23	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	206	180	146	114	74	57	37	29	17	4	4	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi09.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

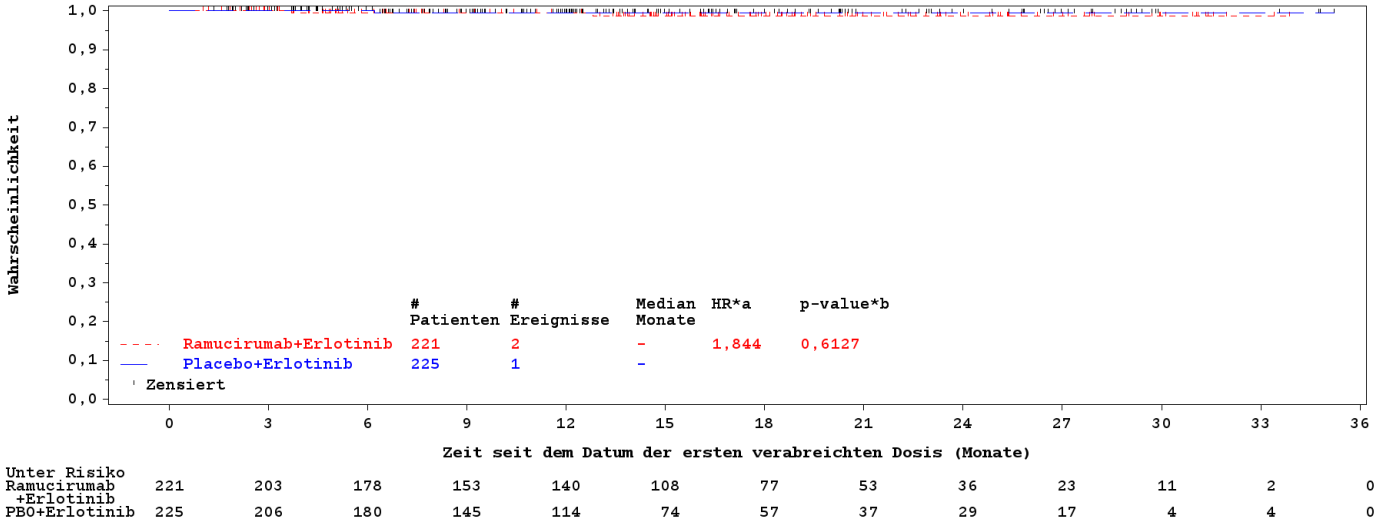
Kaplan-Meier-Kurve der Kongestive Herzinsuffizienz (CHF) Page 1 of 1
9:45 12NOV2019
RELAY DDDM
Safety Population



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	201	177	152	137	107	76	52	35	22	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	206	180	146	114	74	57	37	29	17	4	4	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi10.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Wundheilungskomplikationen Page 1 of 1
9:45 12NOV2019
RELAY DDDM
Safety Population

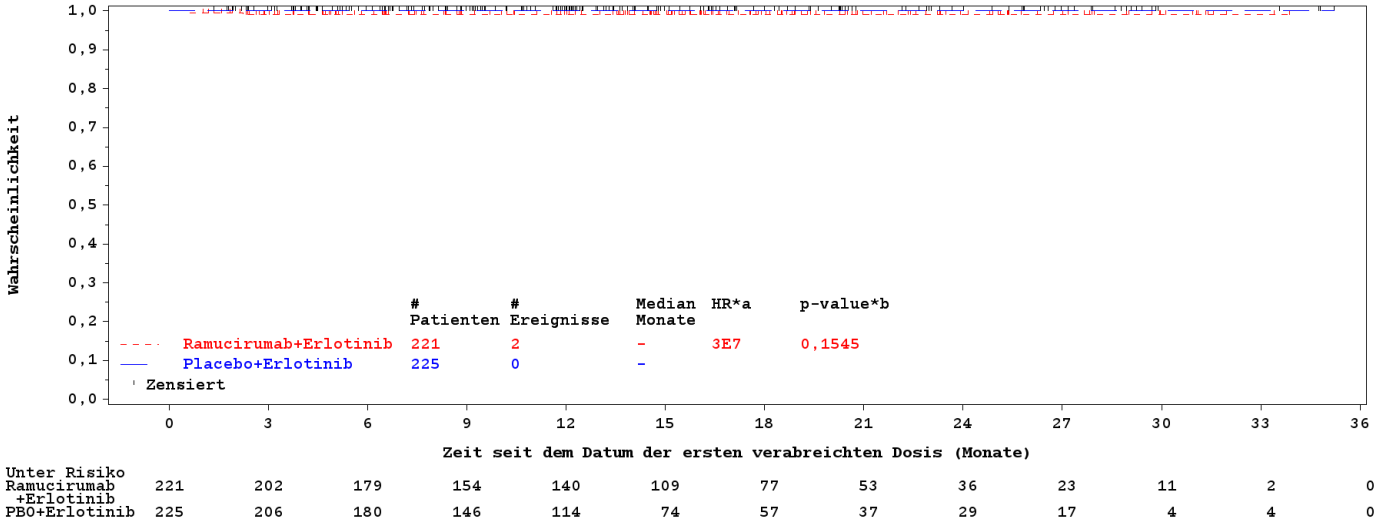


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	203	178	153	140	108	77	53	36	23	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	206	180	145	114	74	57	37	29	17	4	4	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi11.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Fistel
9:45 12NOV2019
RELAY
Safety Population

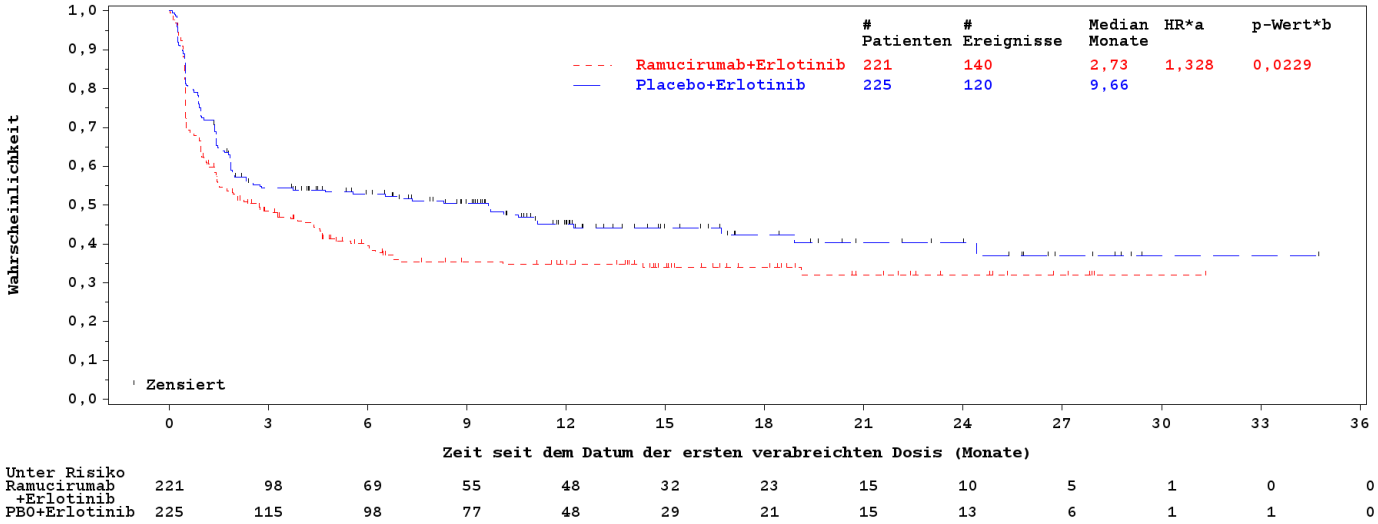
Page 1 of 1
DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	202	179	154	140	109	77	53	36	23	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	206	180	146	114	74	57	37	29	17	4	4	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi12.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

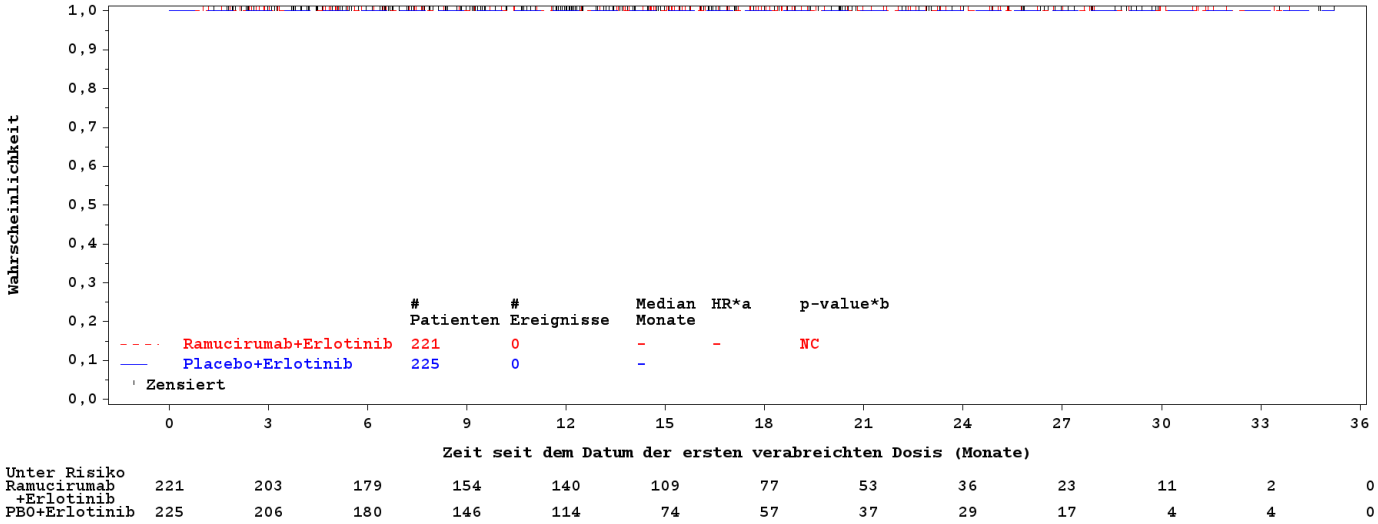
Kaplan-Meier-Kurve der Leberversagen/Leberverletzung Page 1 of 1
9:45 12NOV2019
RELAY DDDM
Safety Population



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	98	69	55	48	32	23	15	10	5	1	0	0
PBO+Erlotinib	225	115	98	77	48	29	21	15	13	6	1	1	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi13.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

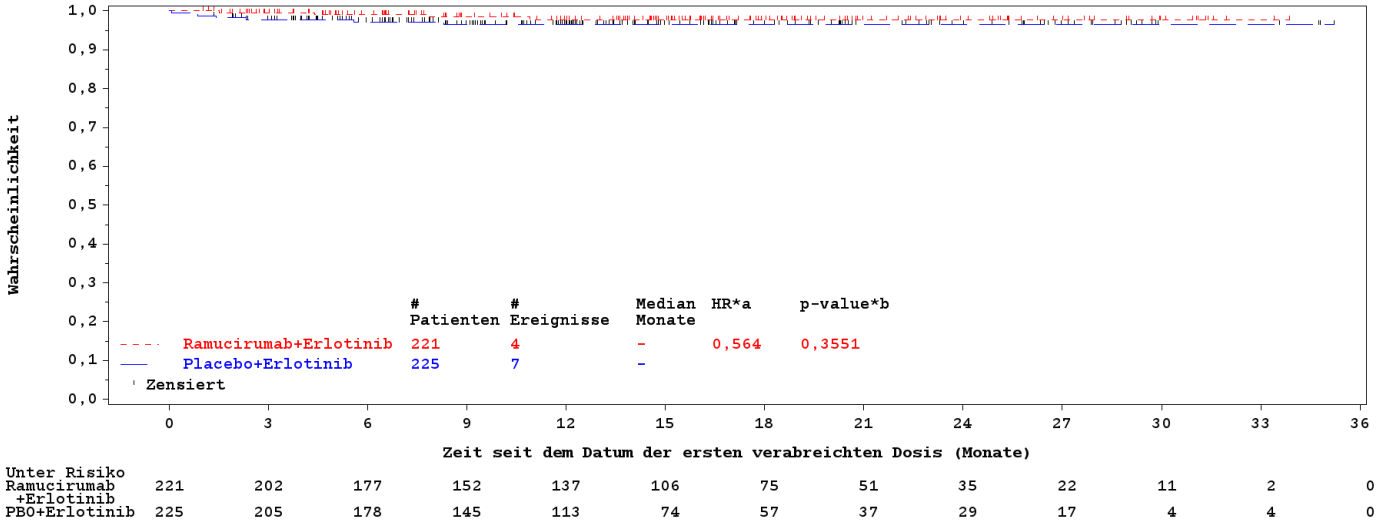
Kaplan-Meier-Kurve Time to AESI - reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom Page 1 of 1
17:24 15NOV2019
RELAY PDPM
SAFFL



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	203	179	154	140	109	77	53	36	23	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	206	180	146	114	74	57	37	29	17	4	4	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; NC = not calculable;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_empty_RPLS_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi14_censored.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Interstitielle Lungenerkrankung Page 1 of 1
9:45 12NOV2019
RELAY DDDM
Safety Population

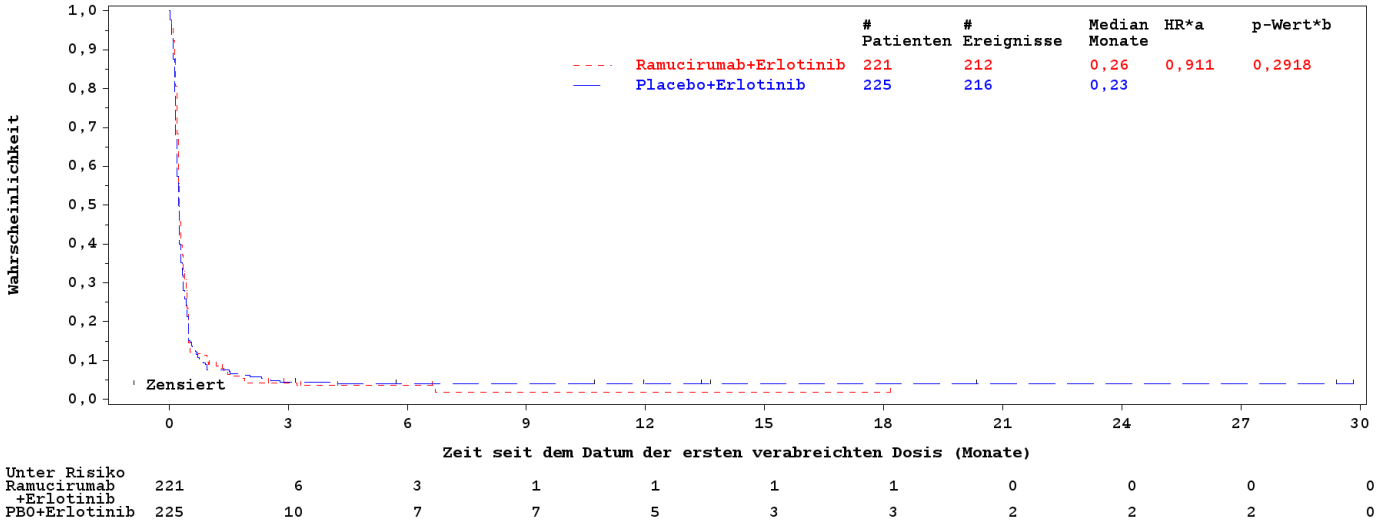


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	202	177	152	137	106	75	51	35	22	11	2	0
PBO+Erlotinib	225	205	178	145	113	74	57	37	29	17	4	4	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi15.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Hautreaktionen
9:45 12NOV2019
RELAY
Safety Population

Page 1 of 1
DDDM



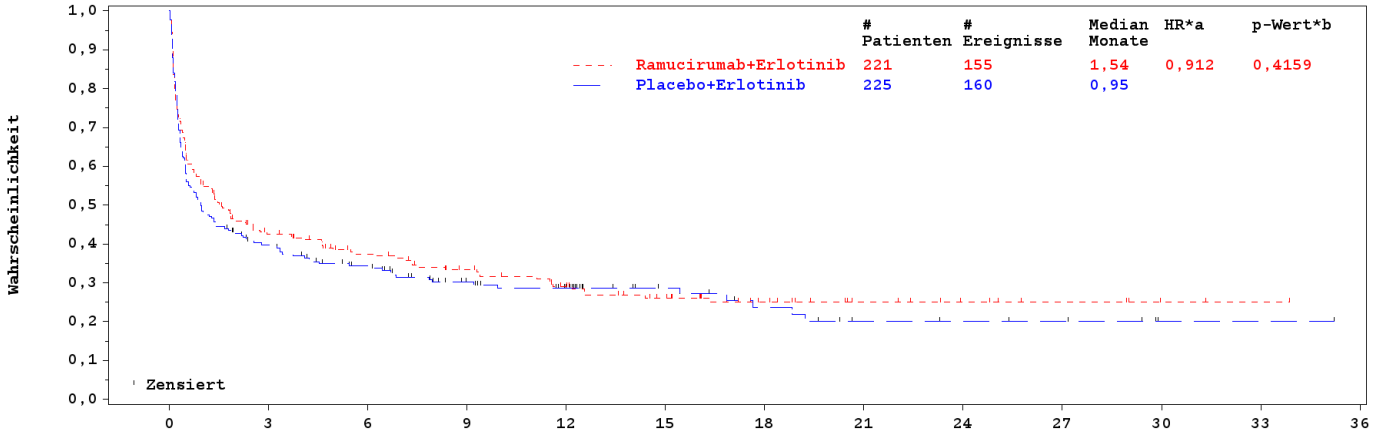
	# Patienten	# Ereignisse	Median Monate	HR*a	p-Wert*b
Ramucirumab+Erlotinib	221	212	0,26	0,911	0,2918
Placebo+Erlotinib	225	216	0,23		

Unter Risiko											
Ramucirumab +Erlotinib	221	6	3	1	1	1	1	0	0	0	0
PBO+Erlotinib	225	10	7	7	5	3	3	2	2	2	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi16.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Diarrhoe
9:45 12NOV2019
RELAY
Safety Population

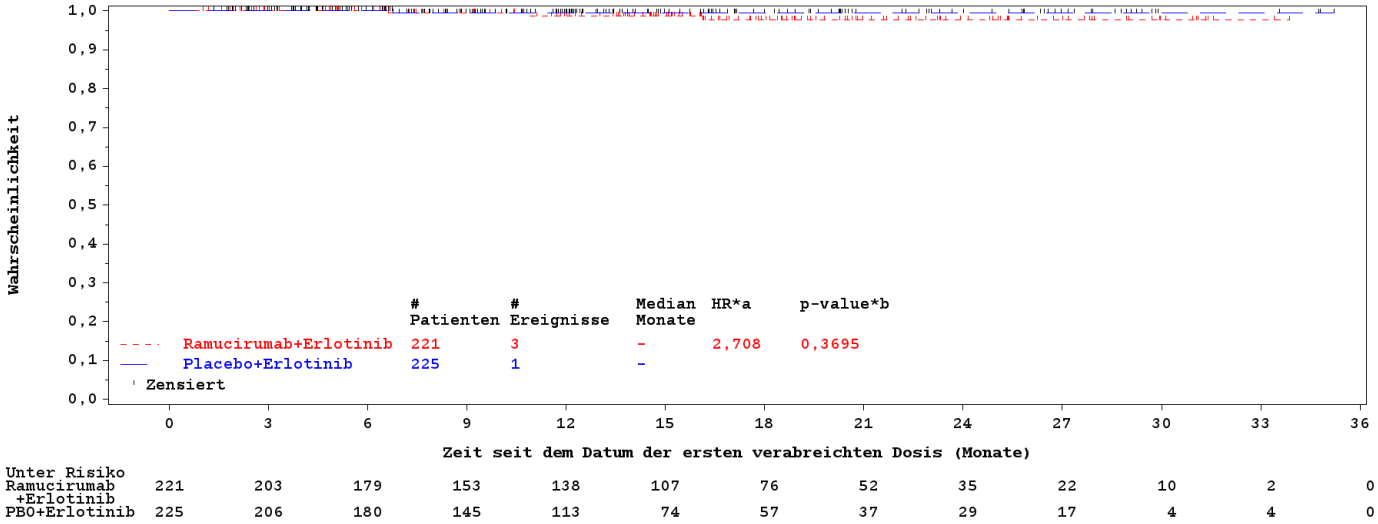
Page 1 of 1
DDDM



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	87	69	55	43	32	20	12	8	5	2	1	0
PBO+Erlotinib	225	83	63	42	33	19	13	7	6	5	1	1	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi17.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve der Nagelerkrankungen Page 1 of 1
9:45 12NOV2019
RELAY DDDM
Safety Population



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	221	203	179	153	138	107	76	52	35	22	10	2	0
PBO+Erlotinib	225	206	180	145	113	74	57	37	29	17	4	4	0

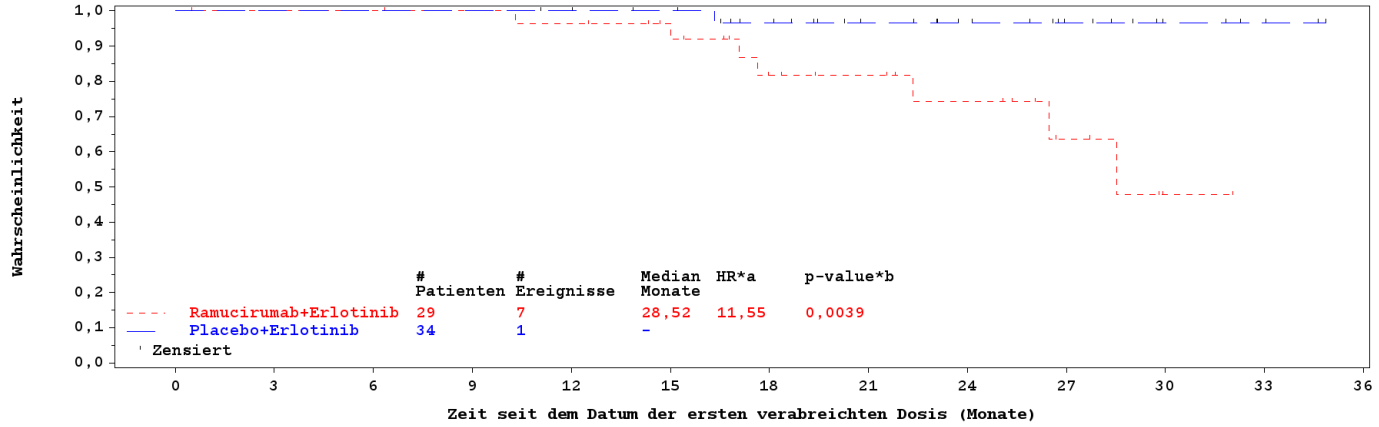
AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_figure_kmplot_2_ae_aesi_ttaesi18.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G2: Kaplan-Meier-Plots - Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest

Anhang 4-G2.1: Mortalität

Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben
Subgruppenergebnisse: Krankheitsstadium bei Diagnose = Anderes
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:27 14NOV2019

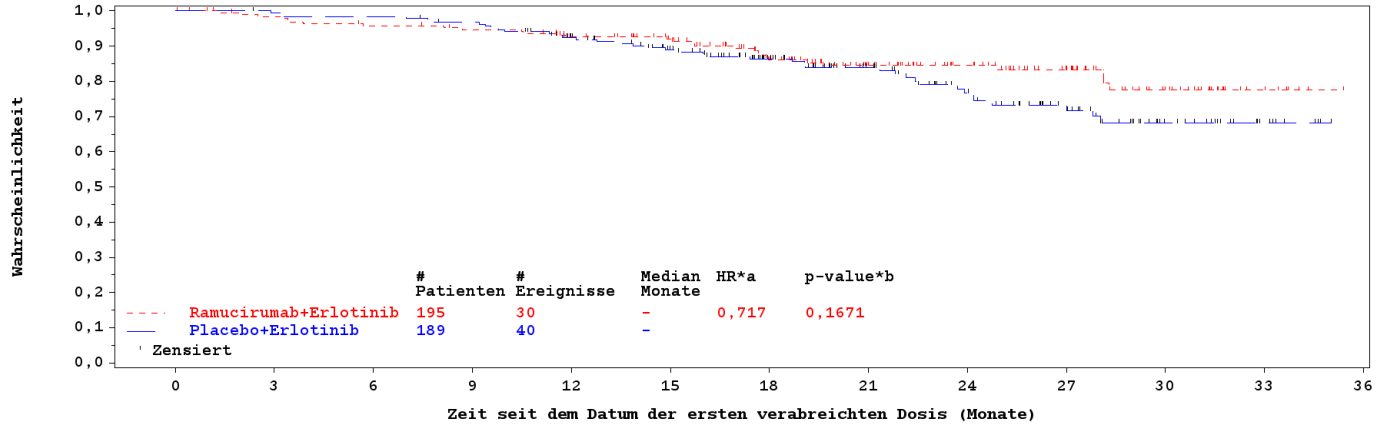


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	29	28	28	27	26	22	15	13	10	5	1	0	0
PBO+Erlotinib	34	34	34	34	33	31	26	20	16	11	5	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_os_INSTAGE_Other.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben
Subgruppenergebnisse: Krankheitsstadium bei Diagnose = Stadium IV
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:27 14NOV2019



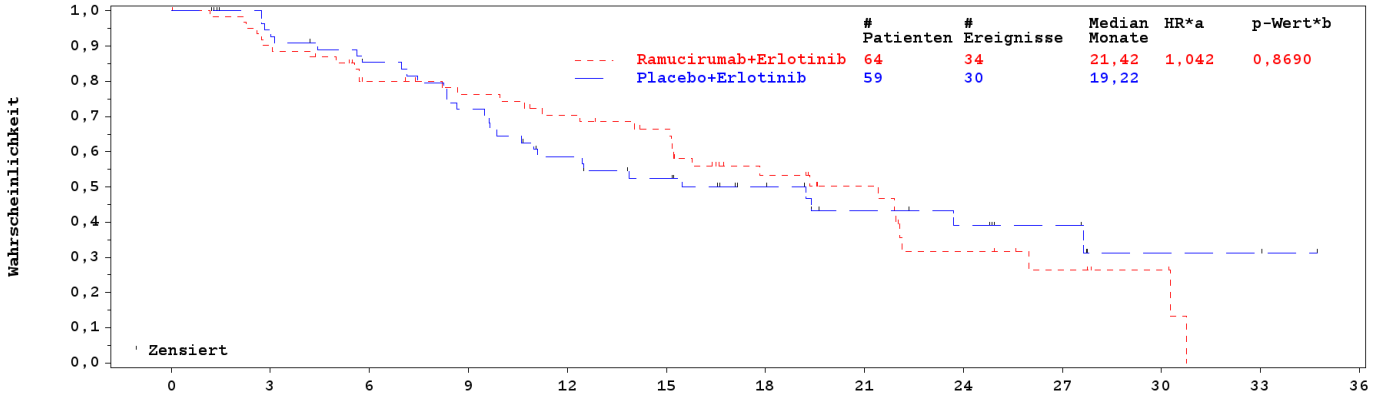
Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	195	187	181	177	166	154	123	93	75	56	28	8	0
PBO+Erlotinib	189	187	185	180	163	145	116	90	68	48	22	8	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_os_INSTAGE_StageIV.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G2.2: Morbidität

Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 2 = >= 70 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:27 14NOV2019

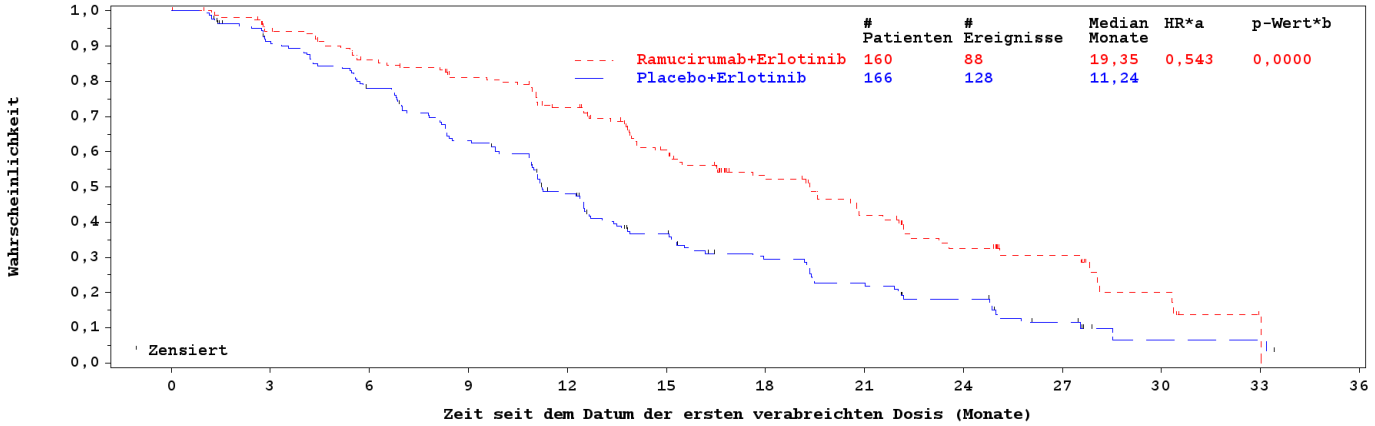


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	64	55	45	40	36	32	20	14	8	5	3	0	0
PBO+Erlotinib	59	52	45	38	29	24	17	11	9	6	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_pfs1_AGEGR2_GTE70.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 2 = < 70 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:27 14NOV2019

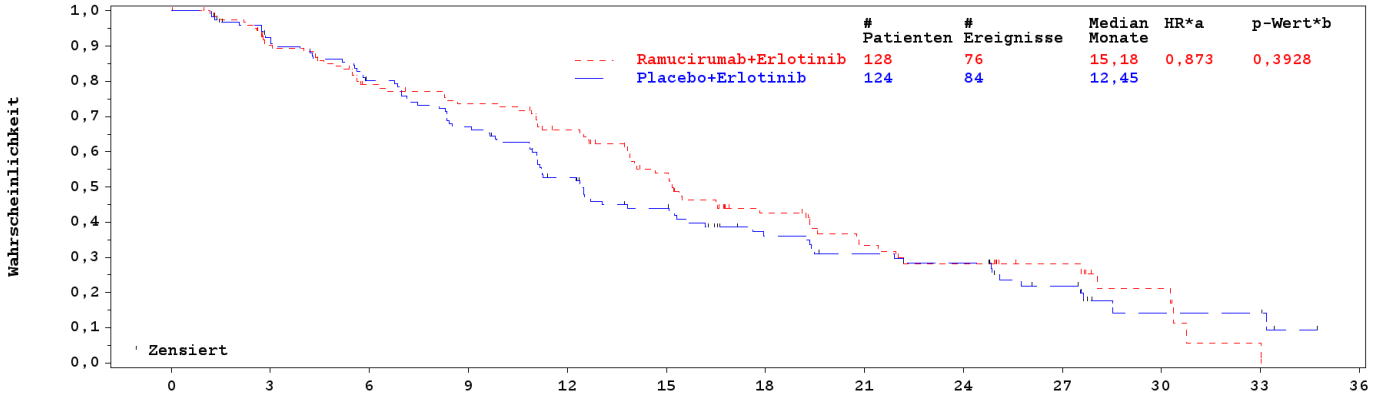


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	160	141	125	114	97	71	49	35	24	15	7	1	0
PBO+Erlotinib	166	144	122	98	70	48	35	26	18	9	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_pfs1_AGEGR2_LT70.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Andere
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:27 14NOV2019



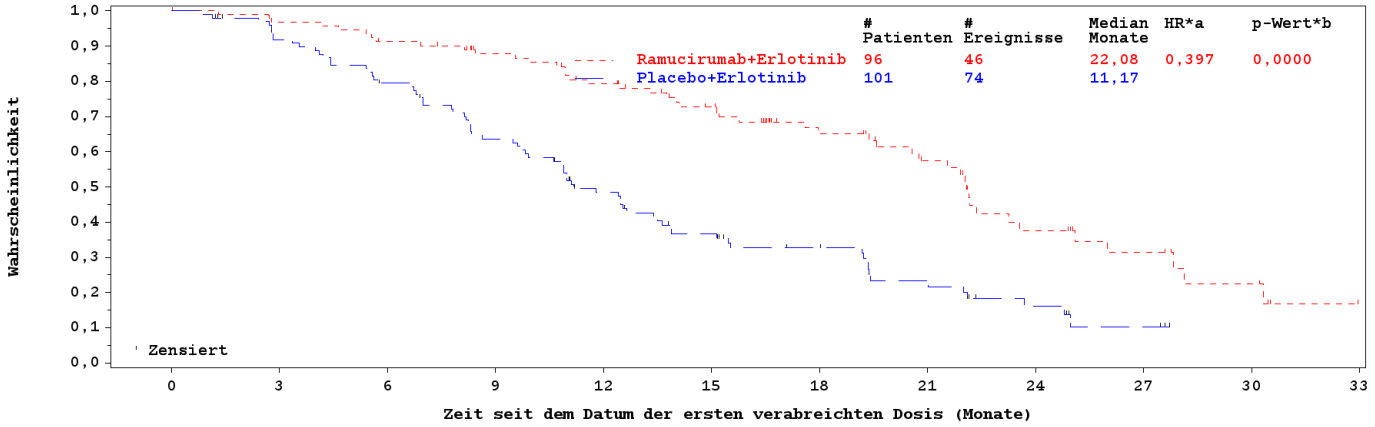
	# Patienten	# Ereignisse	Median Monate	HR*a	p-Wert*b
Ramucirumab+Erlotinib	128	76	15,18	0,873	0,3928
Placebo+Erlotinib	124	84	12,45		

Unter Risiko												
Ramucirumab +Erlotinib	128	108	88	81	69	50	31	20	16	10	5	1	0
PBO+Erlotinib	124	107	91	76	57	42	29	23	20	12	4	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_pfs1_EGFRMTHD_Other.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Therascreen/Cobas
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

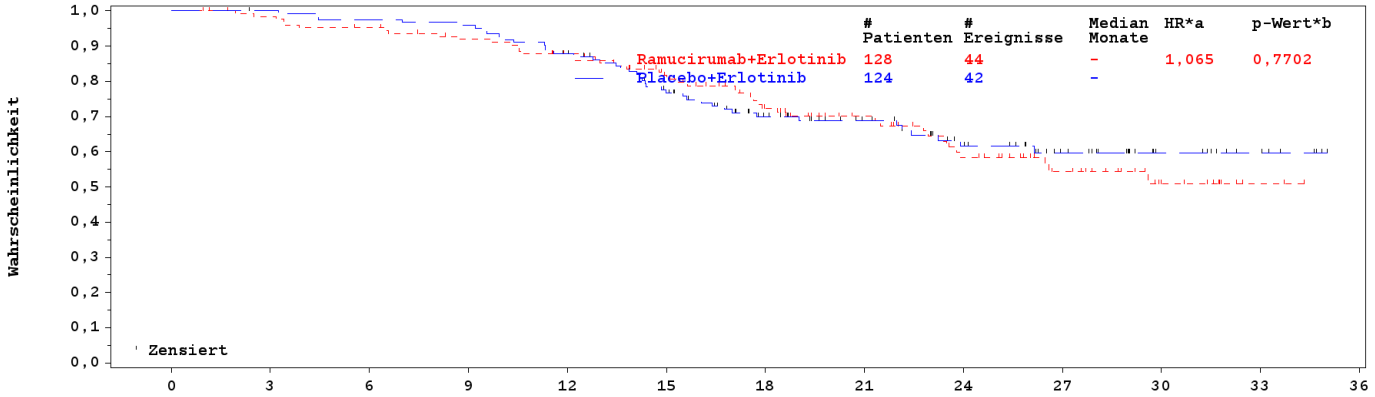
Page 1 of 1
17:27 14NOV2019



Unter Risiko												
Ramucirumab +Erlotinib	96	88	82	73	64	53	38	29	16	10	5	0
PBO+Erlotinib	101	89	76	60	42	30	23	14	7	3	0	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_pfs1_EGFRMTHD_Therascreen.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

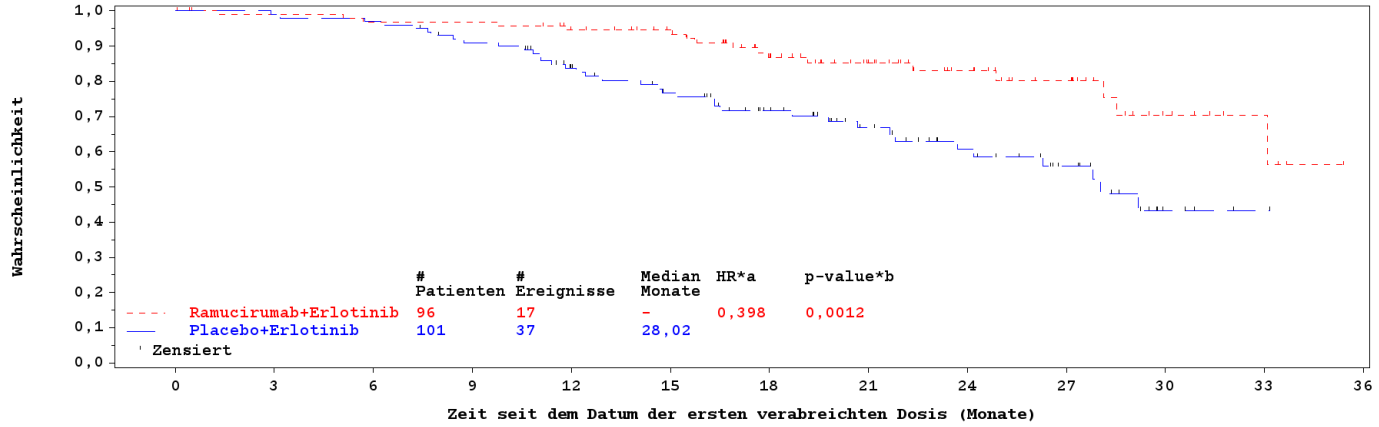
Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben 2 Page 1 of 1
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Andere 17:27 14NOV2019
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	128	123	118	111	103	87	65	52	38	26	11	2	0
PBO+Erlotinib	124	123	120	118	107	86	65	52	39	27	13	7	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_pfs2_EGFRMTHD_Other.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben 2 Page 1 of 1
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Therascreen/Cobas 17:27 14NOV2019
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

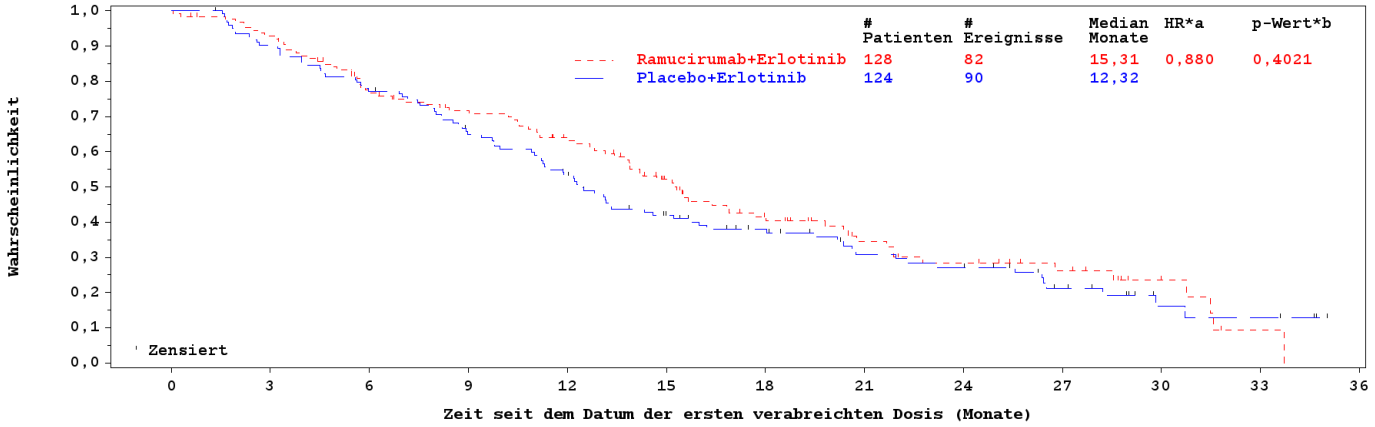


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	96	92	90	90	84	78	61	45	33	24	10	5	0
PBO+Erlotinib	101	100	98	90	74	63	50	37	27	18	4	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_pfs2_EGFRMTHD_Therascreen.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Andere
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
11:43 13FEB2020

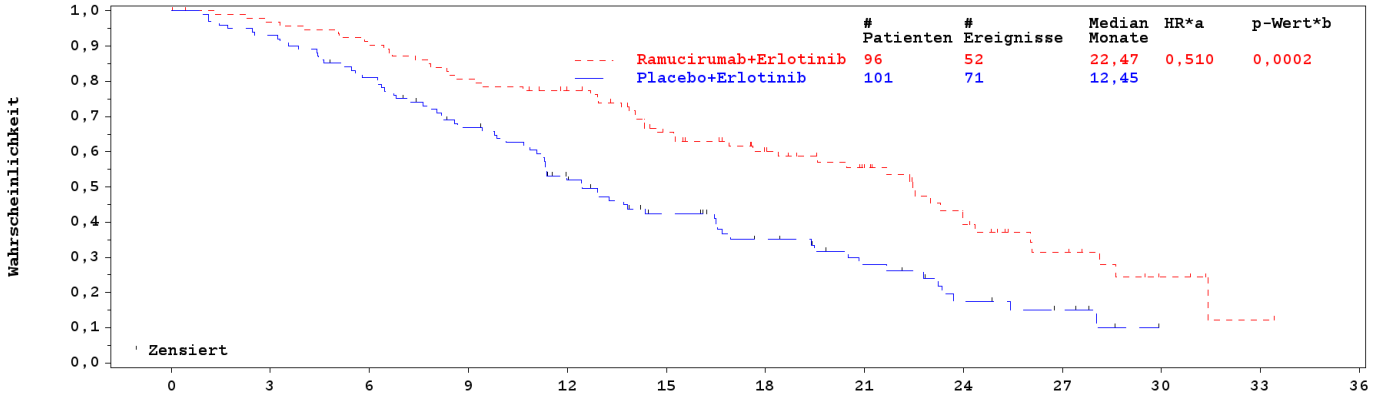


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	128	117	94	84	72	51	35	23	17	12	5	1	0
PBO+Erlotinib	124	111	95	78	63	45	35	25	22	13	5	4	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_ttefst01_kh_efit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_ttefst01_EGFRMTHD_Other.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Therascreen/Cobas
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
11:43 13FEB2020



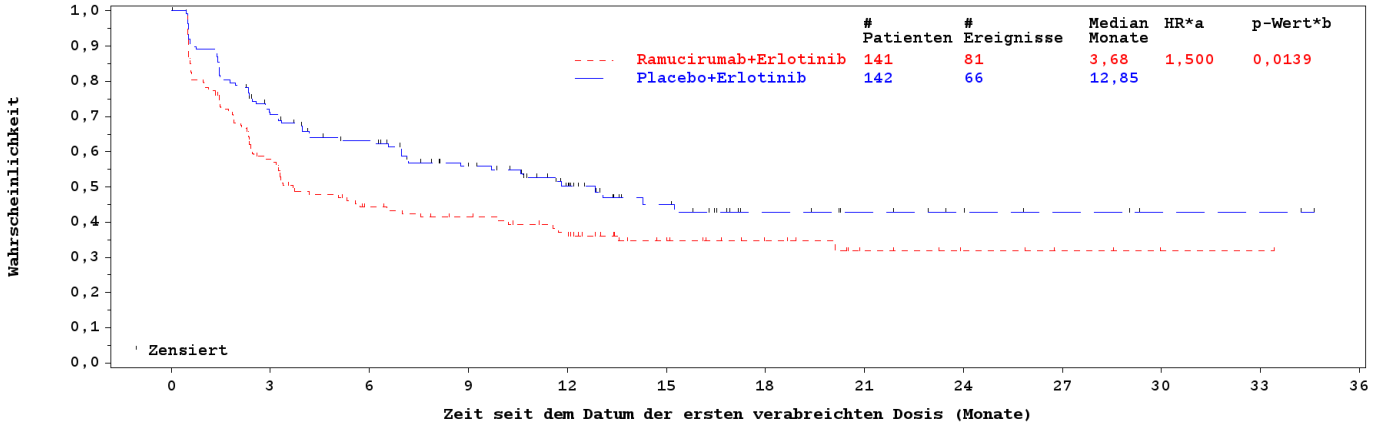
Unter Risiko												
Ramucirumab +Erlotinib	96	90	85	75	68	52	41	31	19	11	5	1	0
PBO+Erlotinib	101	94	81	64	46	32	23	15	8	5	0	0	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_ttefst01_kh_efit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_ttefst01_EGFRMTHD_Theras
creen.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G2.3: Morbidität - Symptomatik

Kaplan-Meier-Kurve für Aktivitätsbeeinträchtigung
Subgruppenergebnisse: Geschlecht = Weiblich
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:27 14NOV2019

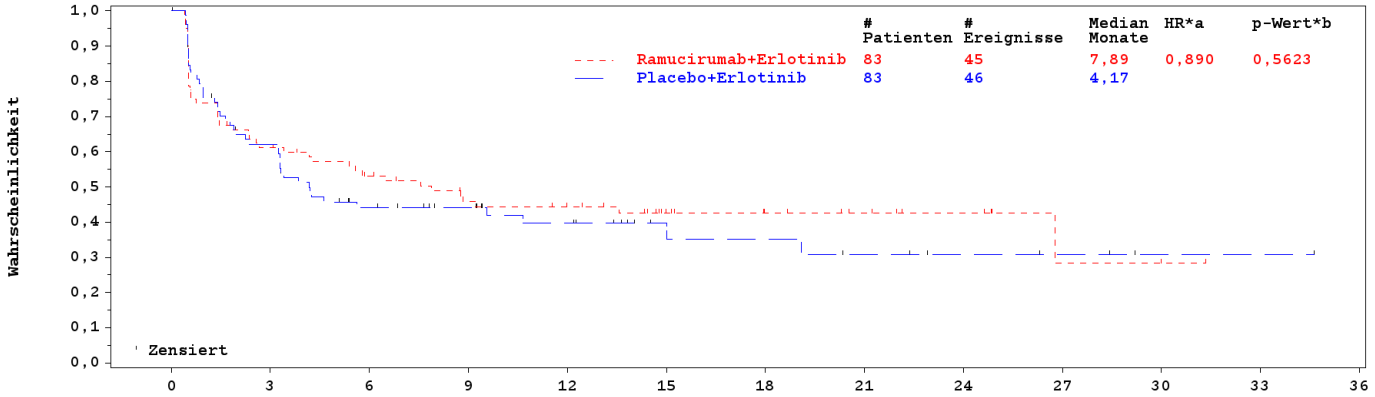


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	141	70	48	41	34	21	14	8	5	3	1	1	0
PBO+Erlotinib	142	90	74	56	38	23	12	9	6	4	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_ttdactiv_SEX_F.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Aktivitätsbeeinträchtigung
Subgruppenergebnisse: Geschlecht = Männlich
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:27 14NOV2019

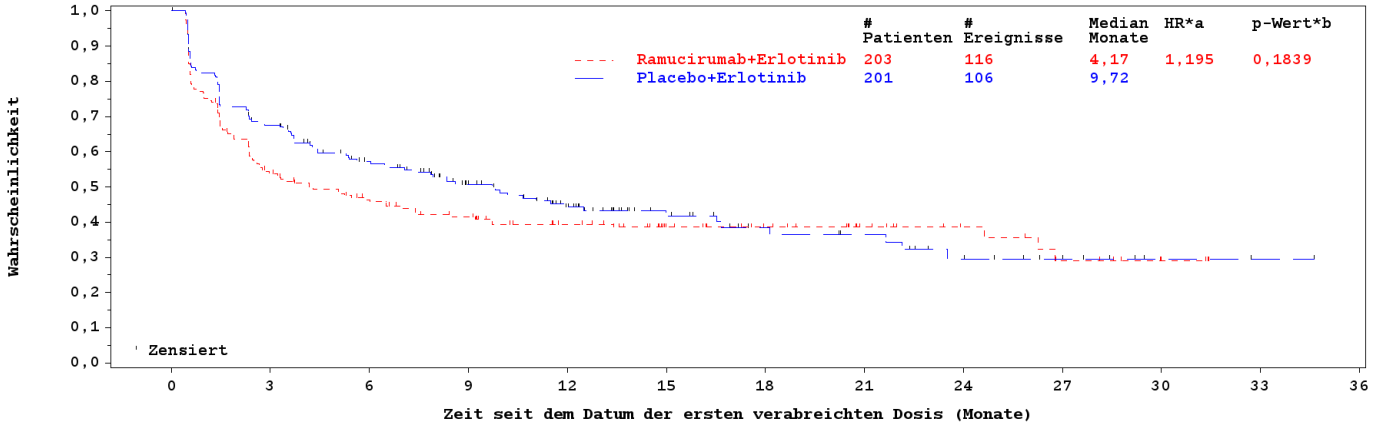


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	83	48	39	30	27	17	12	9	6	2	1	0	0
PBO+Erlotinib	83	46	29	24	17	9	8	6	4	3	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_ttdactiv_SEX_M.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit
Subgruppenergebnisse: Lebermetastasen zu Baseline = Nein
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:27 14NOV2019

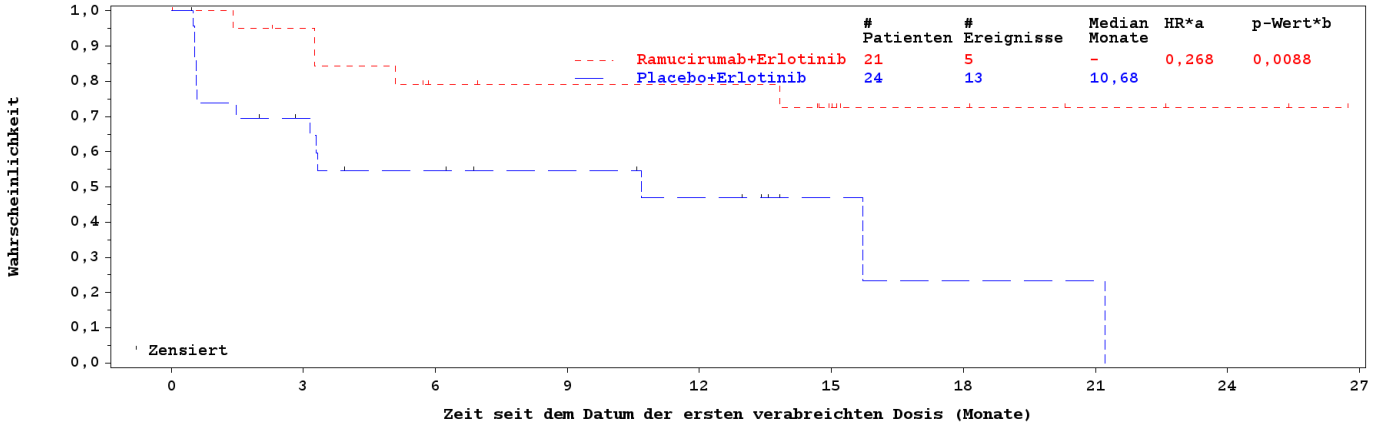


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	203	98	77	65	51	35	28	19	13	8	3	0	0
PBO+Erlotinib	201	124	94	69	48	29	20	17	11	7	2	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_ttdapp_LIVMTS_N.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csrl/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit
Subgruppenergebnisse: Lebermetastasen zu Baseline = Ja
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:27 14NOV2019

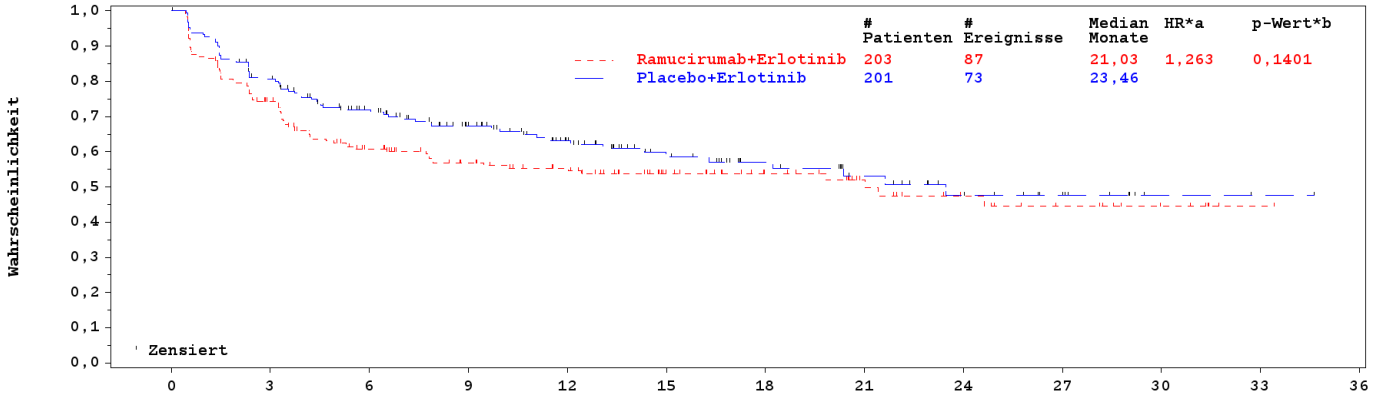


Unter Risiko										
Ramucirumab +Erlotinib	21	18	13	12	12	8	5	3	2	0
PBO+Erlotinib	24	14	10	8	6	2	1	1	0	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_ttdapp_LIVMTS_Y.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Kurzatmigkeit
Subgruppenergebnisse: Lebermetastasen zu Baseline = Nein
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:27 14NOV2019

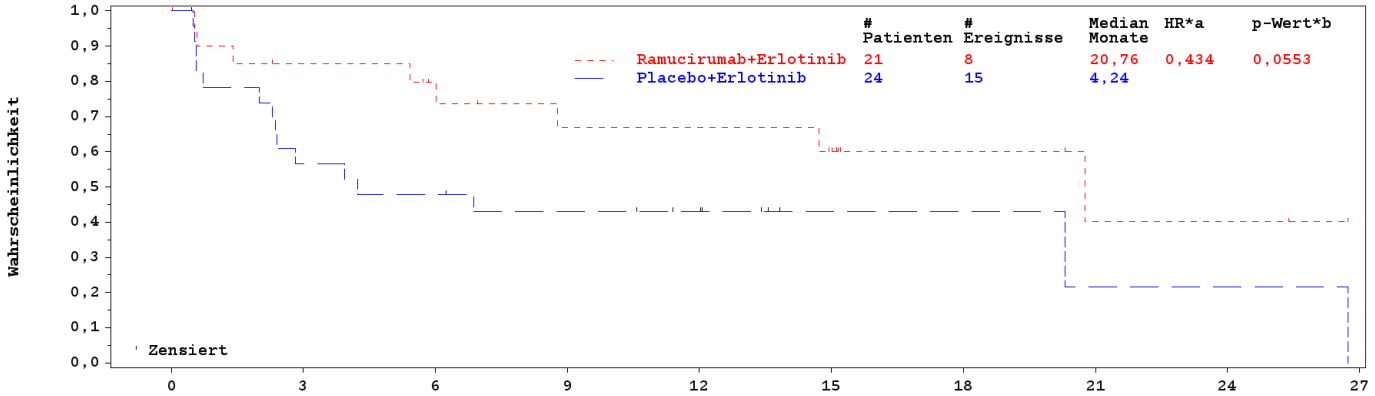


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	203	135	99	82	72	50	35	23	16	11	6	1	0
PBO+Erlotinib	201	146	114	90	66	45	31	23	15	10	2	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_ttddysp_LIVMTS_N.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Kurzatmigkeit
Subgruppenergebnisse: Lebermetastasen zu Baseline = Ja
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:27 14NOV2019

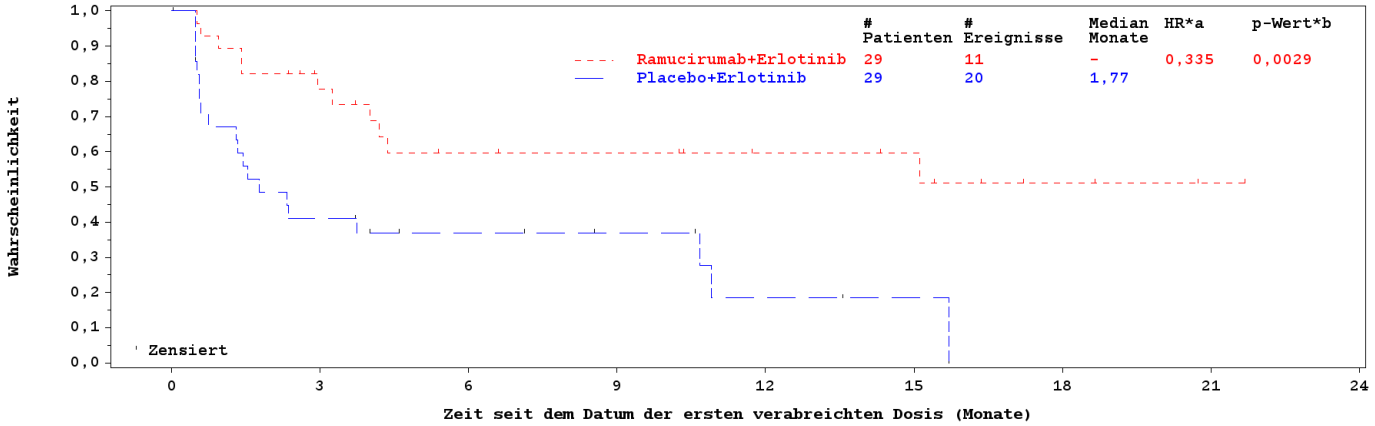


Unter Risiko										
Ramucirumab +Erlotinib	21	16	13	10	10	8	4	2	2	0
PBO+Erlotinib	24	13	11	9	7	2	2	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_ttddysp_LIVMTS_Y.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csrl/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Müdigkeit
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 3 = >= 75 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:28 14NOV2019

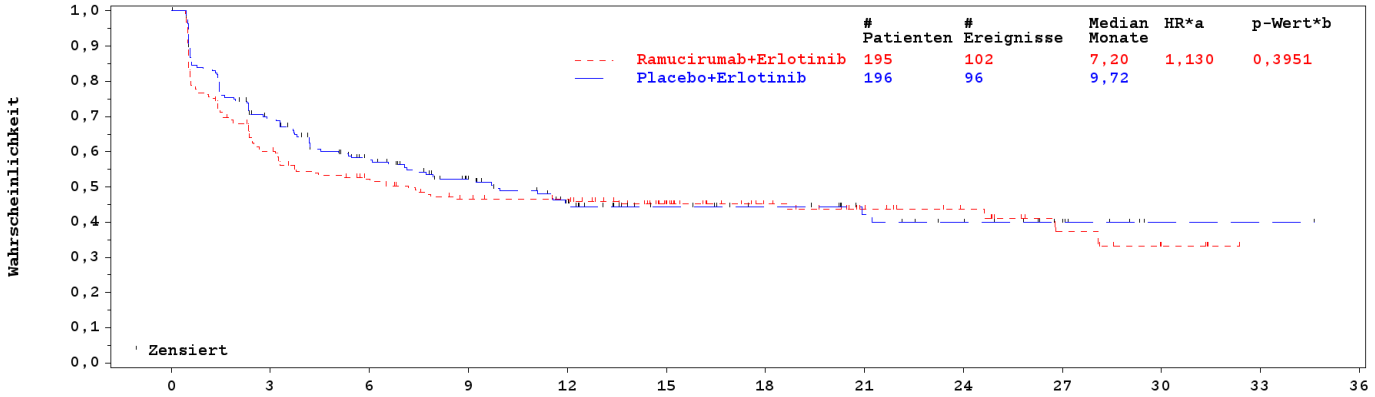


Unter Risiko									
Ramucirumab +Erlotinib	29	18	12	11	8	7	3	1	0
PBO+Erlotinib	29	11	7	5	2	1	0	0	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_ttdfatg_AGEGR3_GTE75.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Müdigkeit
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 3 = < 75 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (ITT Population)

Page 1 of 1
17:28 14NOV2019



	# Patienten	# Ereignisse	Median Monate	HR*a	p-Wert*b
Ramucirumab+Erlotinib	195	102	7,20	1,130	0,3951
Placebo+Erlotinib	196	96	9,72		

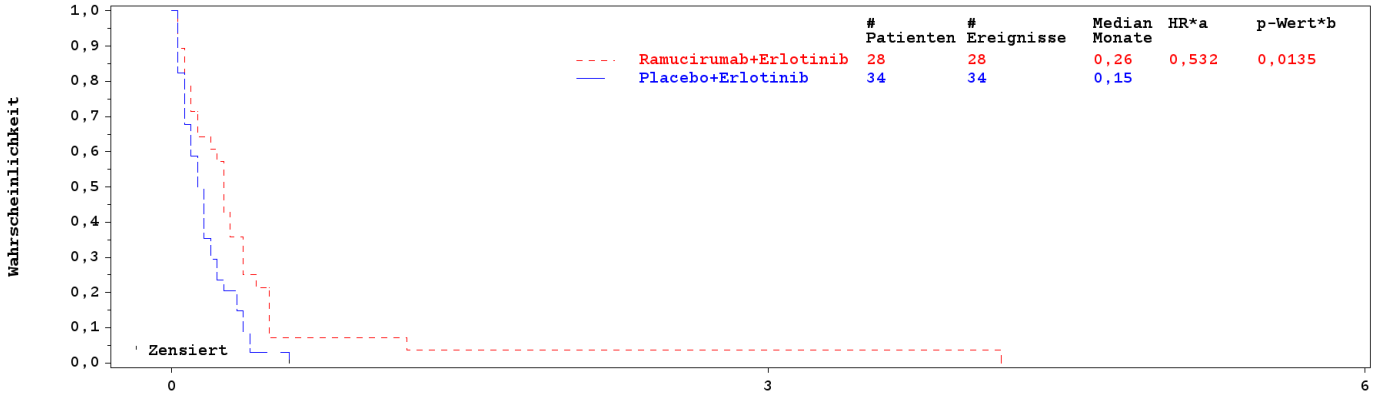
Unter Risiko												
Ramucirumab +Erlotinib	195	107	86	72	69	47	33	23	17	9	4	0	0
PBO+Erlotinib	196	122	90	68	49	31	25	19	15	9	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+BSC.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_eff_pro_sig_int_ttdfatg_AGEGR3_LT75.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csrl/data/analysis/shared

Anhang 4-G2.4: Sicherheit - Gesamtraten UE

Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche unerwünschte Ereignisse
Subgruppenergebnisse: Krankheitsstadium bei Diagnose = Anderes
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
17:22 14NOV2019



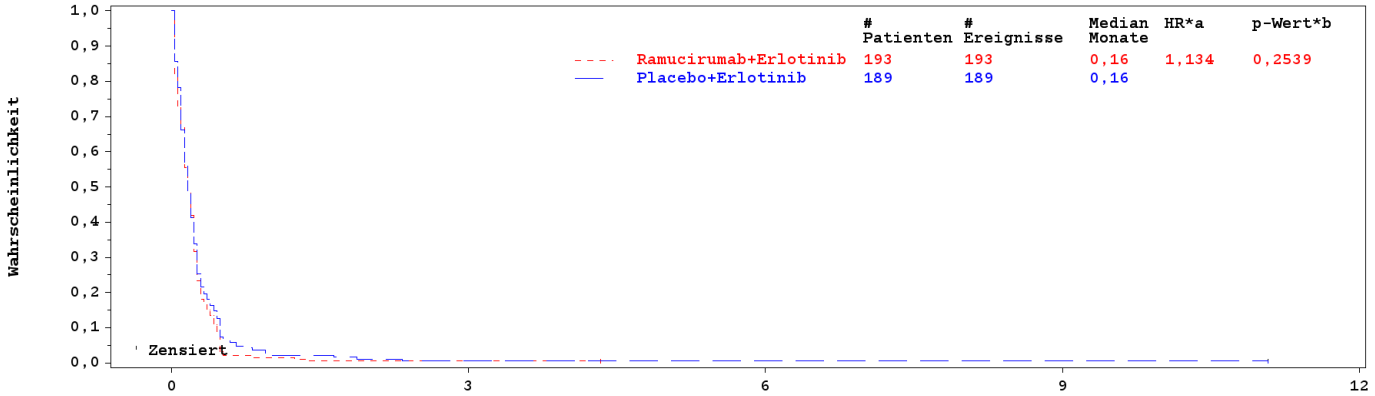
	# Patienten	# Ereignisse	Median Monate	HR*a	p-Wert*b
Ramucirumab+Erlotinib	28	28	0,26	0,532	0,0135
Placebo+Erlotinib	34	34	0,15		

Unter Risiko			
Ramucirumab +Erlotinib	28	1	0
PBO+Erlotinib	34	0	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttteae_INSTAGE_Other.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Jegliche unerwünschte Ereignisse
Subgruppenergebnisse: Krankheitsstadium bei Diagnose = Stadium IV
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
17:22 14NOV2019



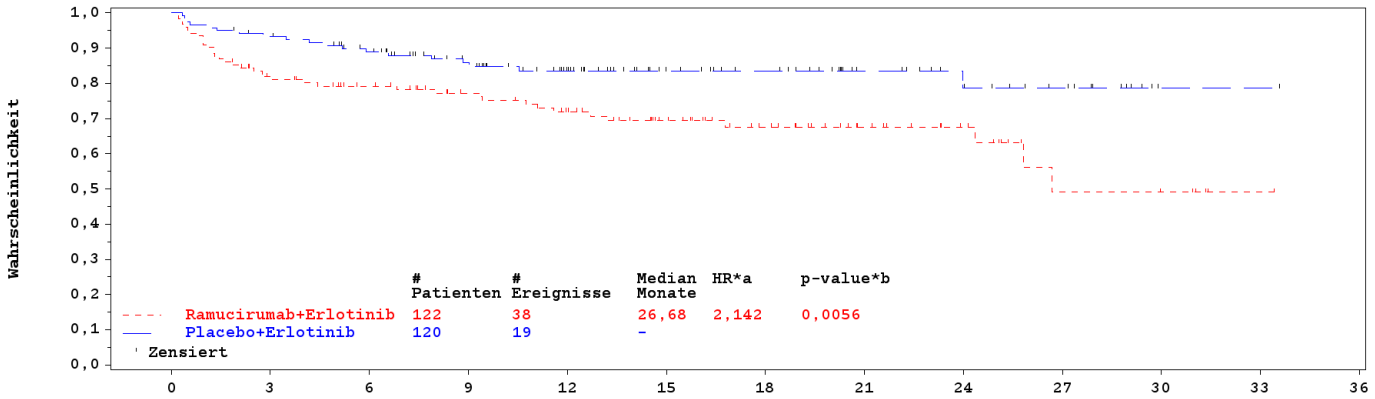
	# Patienten	# Ereignisse	Median Monate	HR*a	p-Wert*b
Ramucirumab+Erlotinib	193	193	0,16	1,134	0,2539
Placebo+Erlotinib	189	189	0,16		

Unter Risiko					
Ramucirumab +Erlotinib	193	1	0	0	0
PBO+Erlotinib	189	1	1	1	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttteae_INSTAGE_StageIV.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Subgruppenergebnisse: EGFR-Mutation = Exon 19 Deletion
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
17:22 14NOV2019

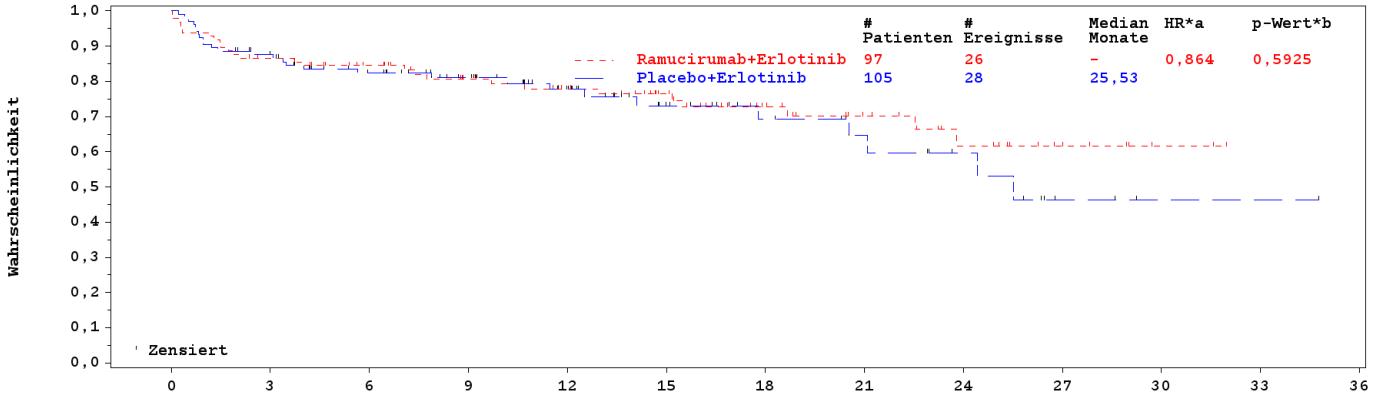


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	122	95	84	73	63	46	34	23	16	7	6	1	0
PBO+Erlotinib	120	109	98	79	61	42	35	22	16	11	1	1	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttsae_EGFRMUT_Exon19.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Subgruppenergebnisse: EGFR-Mutation = Exon 21 Substitution
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
17:22 14NOV2019



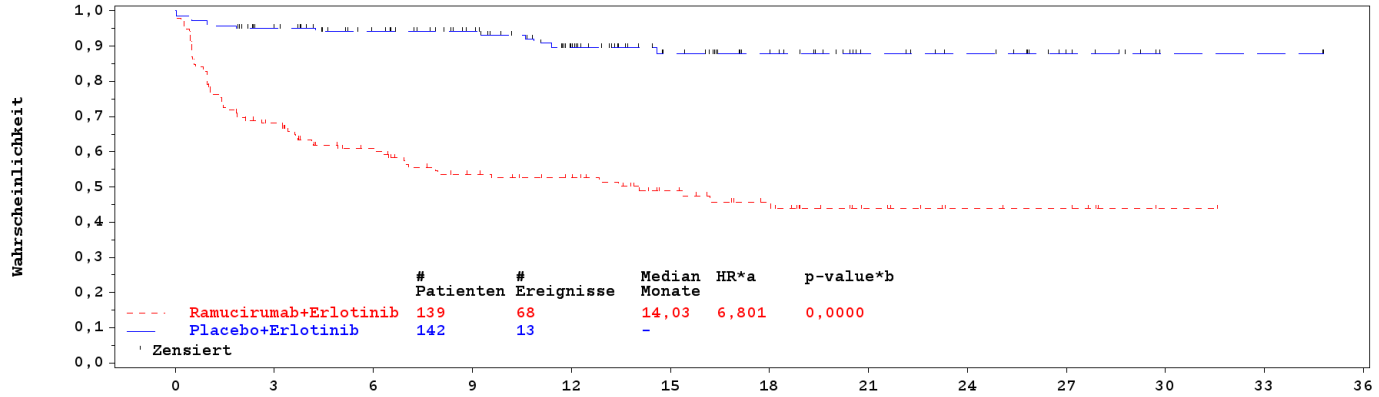
Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	97	82	72	60	53	44	31	21	13	7	2	0	0
PBO+Erlotinib	105	87	70	57	42	25	18	13	9	3	1	1	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttsae_EGFRMUT_Exon21.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G2.5: Sicherheit - Jegliche UE

Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie
Subgruppenergebnisse: Geschlecht = Weiblich
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:47 29JAN2020

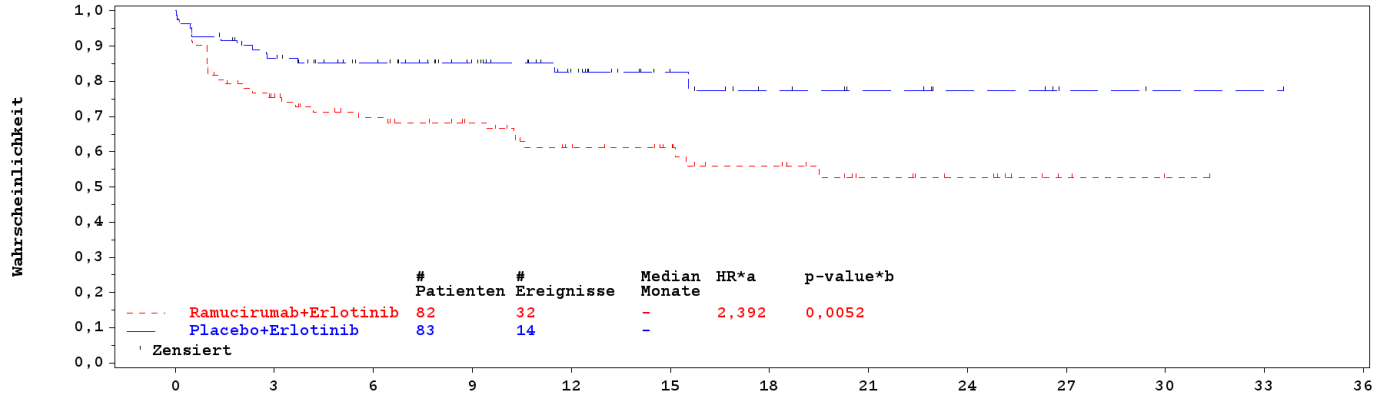


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	139	88	70	53	47	34	24	13	8	6	1	0	0
PBO+Erlotinib	142	121	106	91	69	45	34	21	17	9	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep04_SEX_F.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie
Subgruppenergebnisse: Geschlecht = Männlich
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:47 29JAN2020

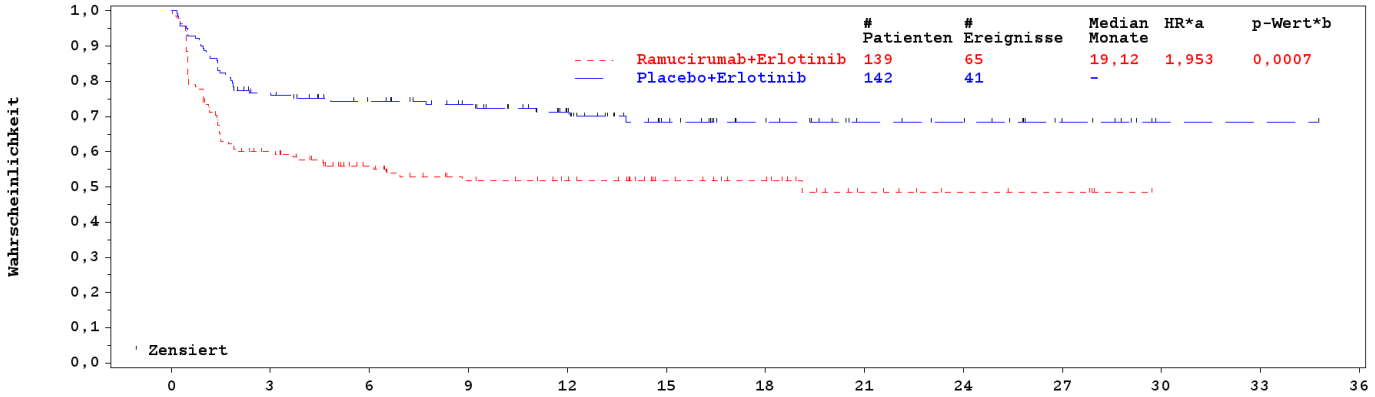


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	82	57	47	40	31	26	20	13	10	3	1	0	0
PBO+Erlotinib	83	68	56	42	29	16	11	8	5	2	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep04_SEX_M.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Alaninaminotransferase erhöht
Subgruppenergebnisse: Geschlecht = Weiblich
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:47 29JAN2020

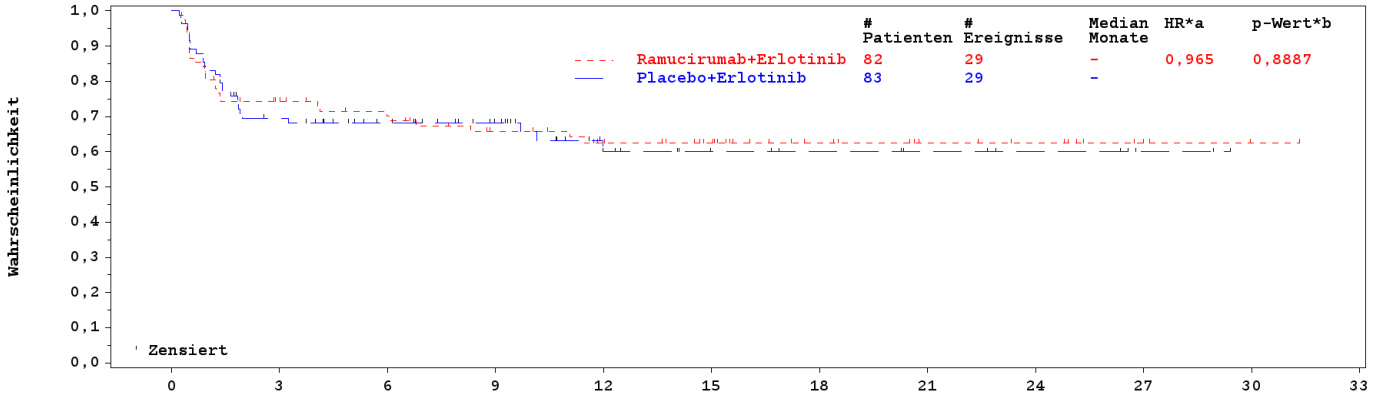


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	139	77	57	45	39	27	22	10	5	4	0	0	0
PBO+Erlotinib	142	100	87	75	58	37	27	18	16	8	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep05_SEX_F.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csrl/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Alaninaminotransferase erhöht
Subgruppenergebnisse: Geschlecht = Männlich
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:47 29JAN2020

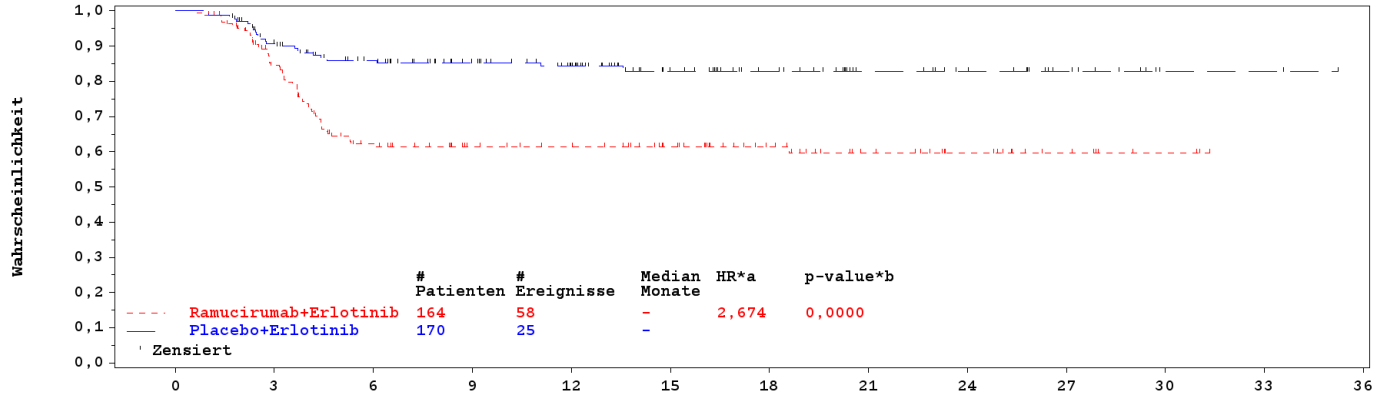


Unter Risiko												
Ramucirumab +Erlotinib	82	57	50	42	36	27	17	12	10	4	1	0
PBO+Erlotinib	83	54	43	32	18	12	10	7	5	2	0	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep05_SEX_M.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Alopezie
Subgruppenergebnisse: Geographische Region = Ostasien
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:47 29JAN2020

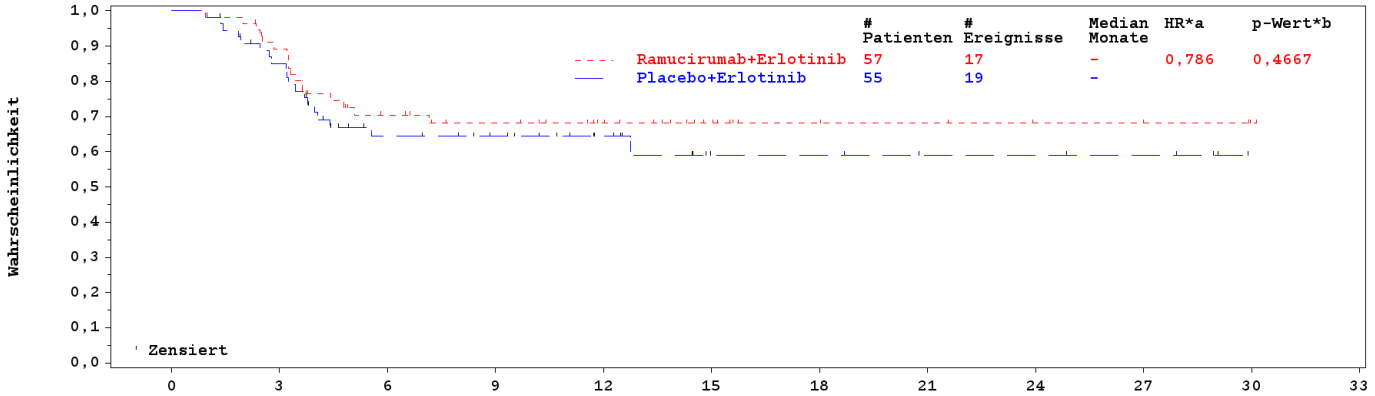


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	164	125	82	67	63	51	38	25	16	8	3	0	0
PBO+Erlotinib	170	139	118	97	79	51	39	23	18	10	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep09_REGION1_East_Asia
.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Alopezie
Subgruppenergebnisse: Geographische Region = Andere
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:47 29JAN2020

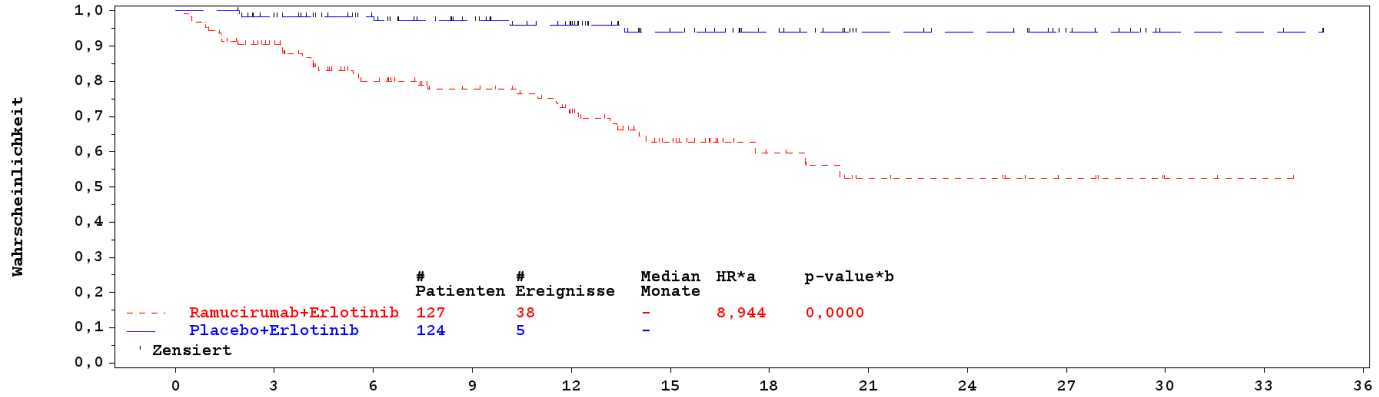


Unter Risiko												
Ramucirumab +Erlotinib	57	49	33	28	21	13	7	6	4	4	1	0
PBO+Erlotinib	55	44	26	22	15	7	7	5	5	4	0	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep09_REGION1_Other.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Andere
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:47 29JAN2020

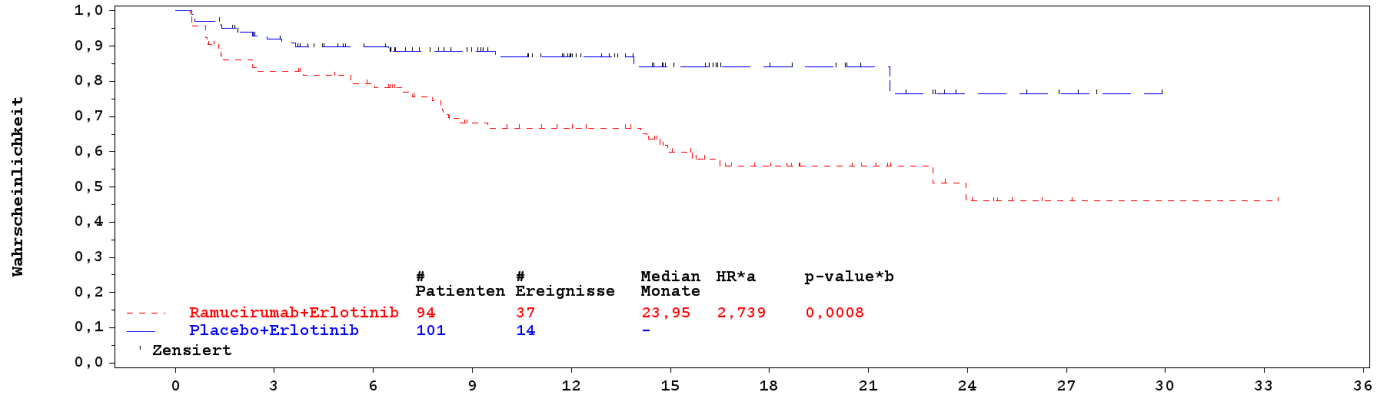


Unter Risiko												
Ramucirumab +Erlotinib	127	103	76	63	50	32	18	11	10	6	2	1	0
PBO+Erlotinib	124	110	95	78	64	41	31	20	18	11	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep10_EGFRMTHD_Other.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Therascreen/Cobas
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:47 29JAN2020

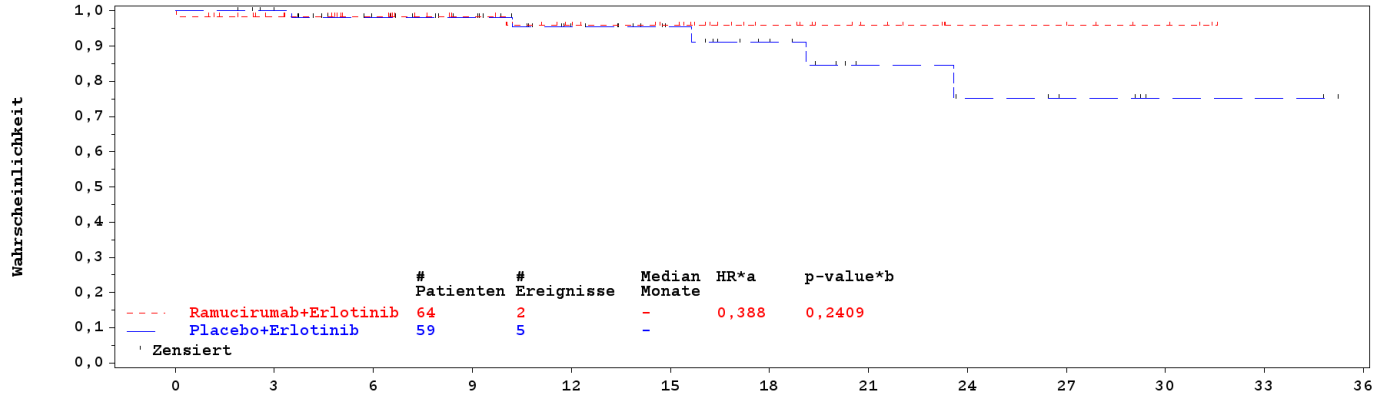


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	94	75	68	50	45	33	22	15	9	3	1	1	0
PBO+Erlotinib	101	87	74	58	42	25	18	11	5	3	0	0	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep10_EGFRMTHD_Therascreen.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Kopfschmerzen
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 2 = >= 70 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

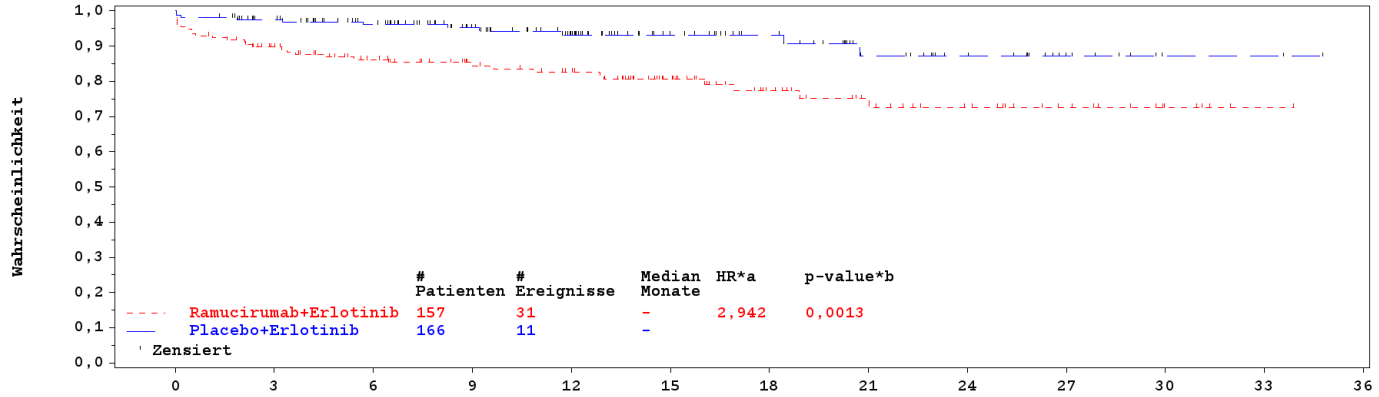


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	64	56	48	40	33	29	18	12	7	7	4	0	0
PBO+Erlotinib	59	55	47	41	29	22	16	9	7	5	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep24_AGEGR2_GTE70.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Kopfschmerzen
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 2 = < 70 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

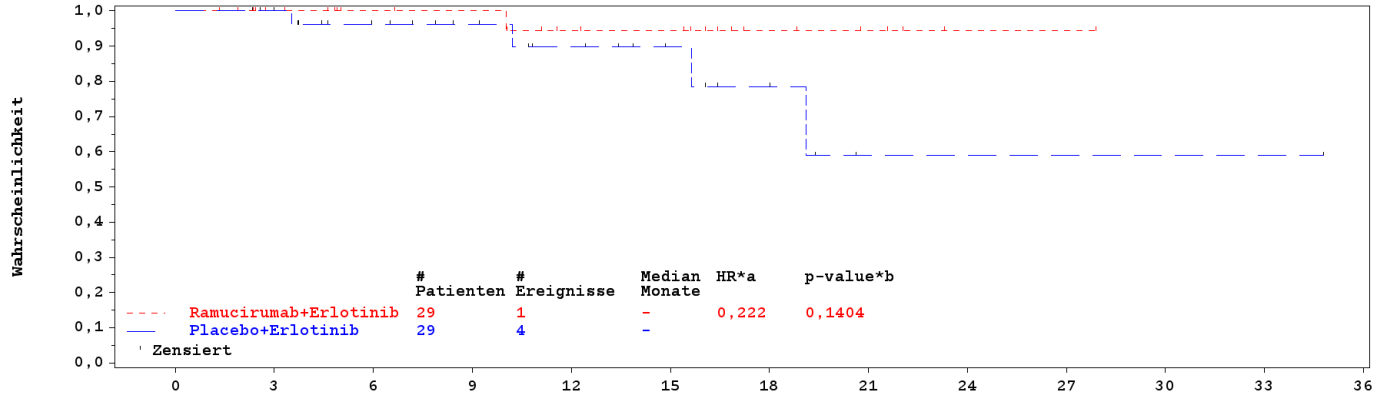


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	157	130	111	95	86	60	40	30	21	13	6	1	0
PBO+Erlotinib	166	147	129	100	77	48	38	24	17	8	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep24_AGEGR2_LT70.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Kopfschmerzen
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 3 = >= 75 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

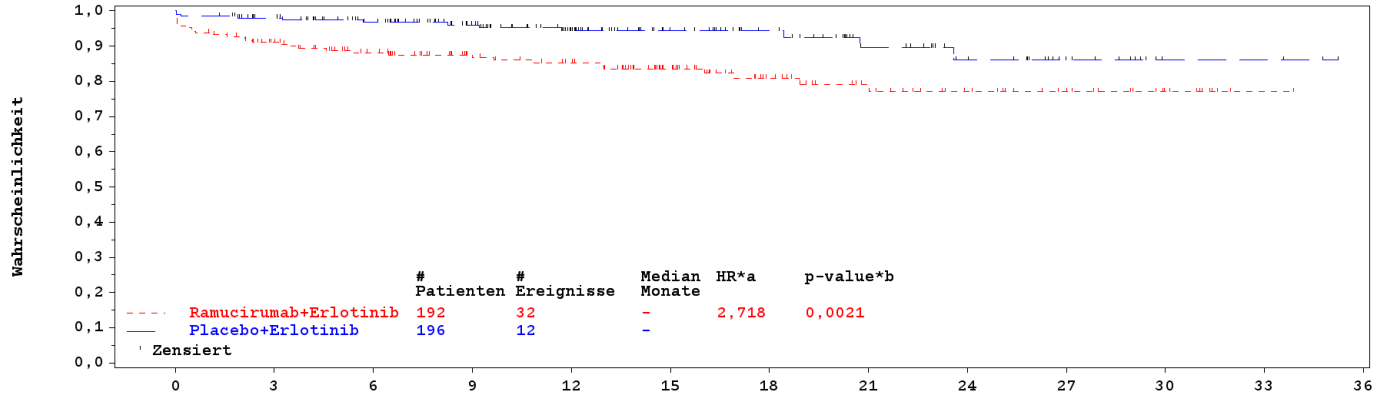


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	29	24	19	18	13	12	6	4	1	1	0	0	0
PBO+Erlotinib	29	26	20	16	12	8	5	1	1	1	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep24_AGEGR3_GTE75.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Kopfschmerzen
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 3 = < 75 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

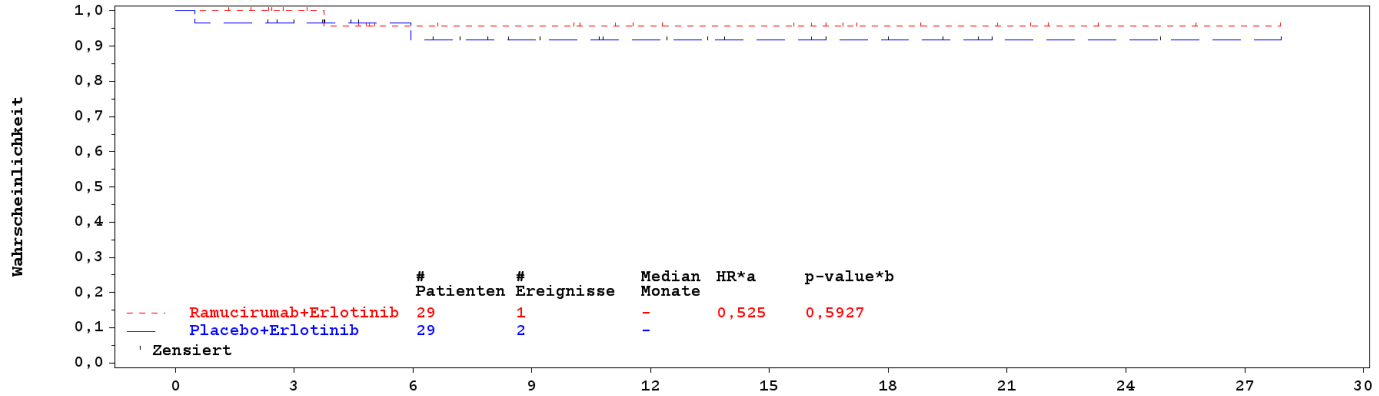


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	192	162	140	117	106	77	52	38	27	19	10	1	0
PBO+Erlotinib	196	176	156	125	94	62	49	32	23	12	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep24_AGEGR3_LT75.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Thrombozytenzahl vermindert
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 3 = >= 75 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

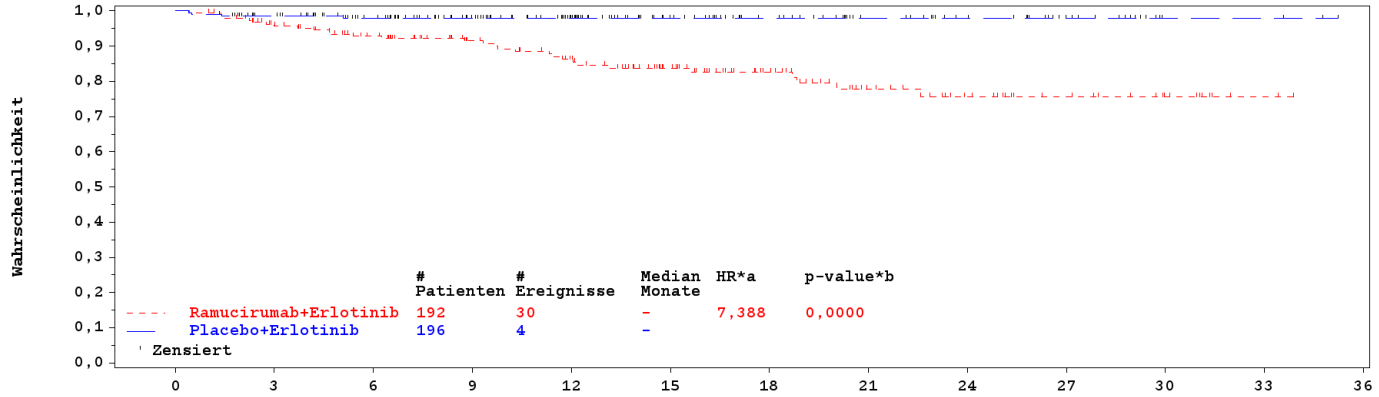


Unter Risiko											
Ramucirumab +Erlotinib	29	24	18	17	13	12	7	5	2	1	0
PBO+Erlotinib	29	25	18	14	11	8	6	2	2	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep27_AGEGR3_GTE75.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Thrombozytenzahl vermindert
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 3 = < 75 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

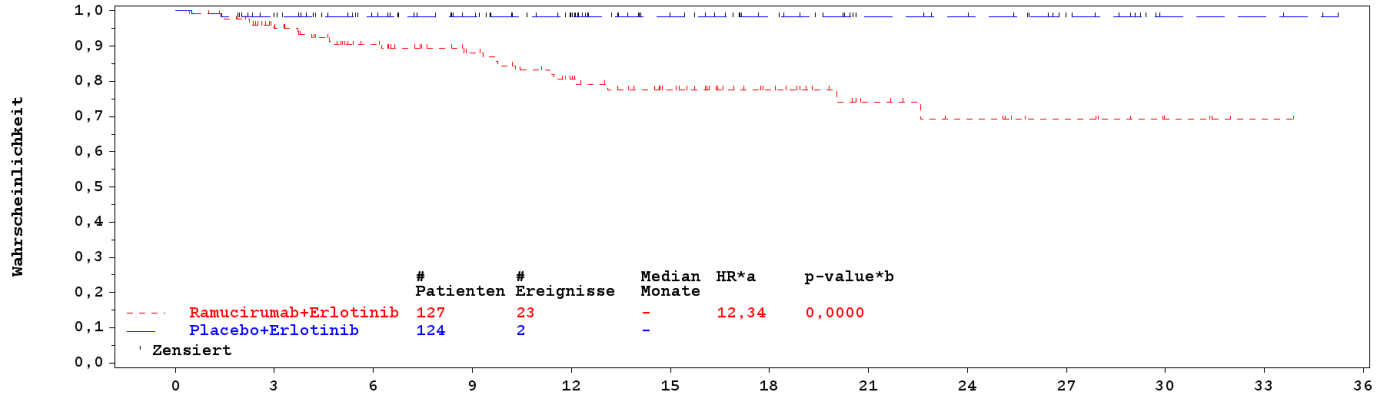


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	192	172	150	125	109	82	59	39	27	18	10	2	0
PBO+Erlotinib	196	179	158	129	100	65	50	34	26	15	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep27_AGEGR3_LT75.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Thrombozytenzahl vermindert
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Andere
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

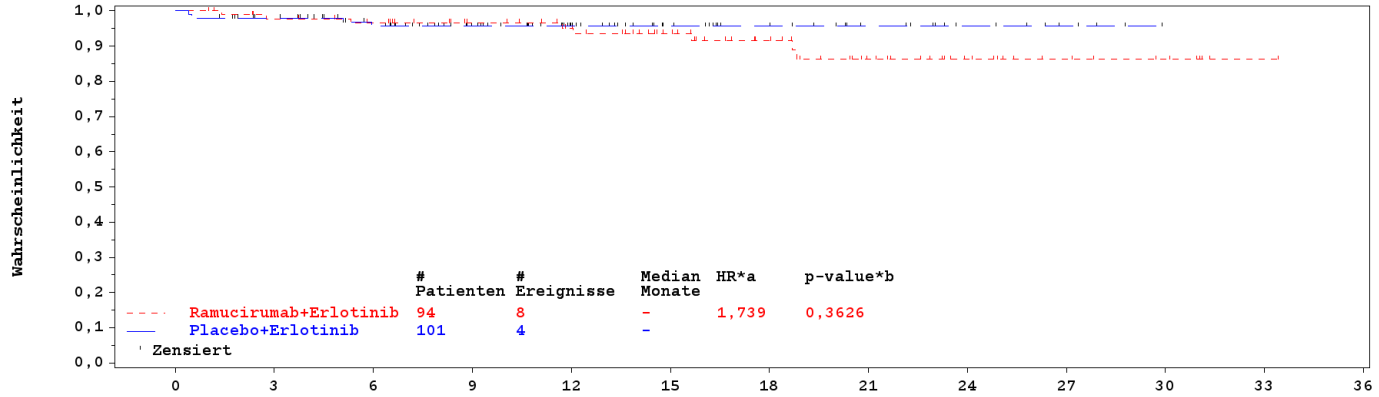


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	127	108	86	72	59	44	29	18	13	9	4	1	0
PBO+Erlotinib	124	111	96	80	66	43	33	22	20	12	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep27_EGFRMTHD_Other.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Thrombozytenzahl vermindert
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Therascreen/Cobas
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:47 29JAN2020

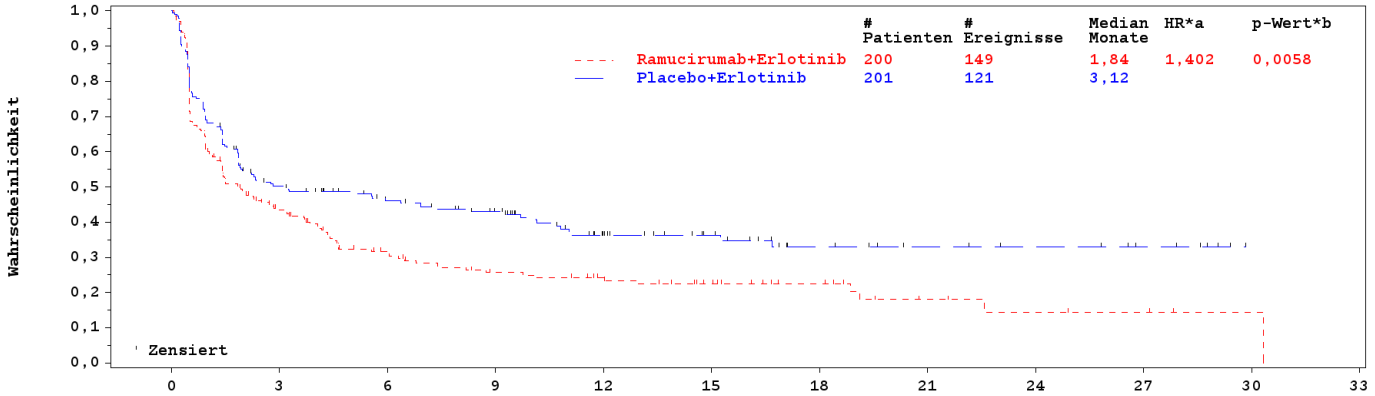


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	94	88	82	70	63	50	37	26	16	10	6	1	0
PBO+Erlotinib	101	93	80	63	45	30	23	14	8	4	0	0	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaep27_EGFRMTHD_Therascreen.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Untersuchungen
Subgruppenergebnisse: Lebermetastasen zu Baseline = Nein
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

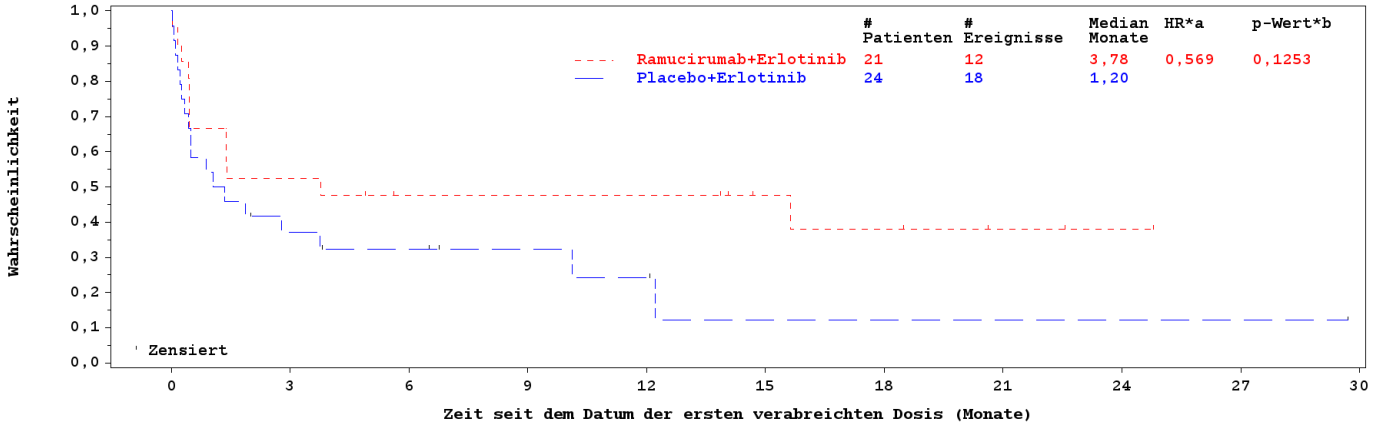


Unter Risiko												
Ramucirumab +Erlotinib	200	78	49	36	28	20	13	6	4	3	1	0
PBO+Erlotinib	201	92	73	59	36	25	15	11	9	6	0	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaes04_LIVMTS_N.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Untersuchungen
Subgruppenergebnisse: Lebermetastasen zu Baseline = Ja
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

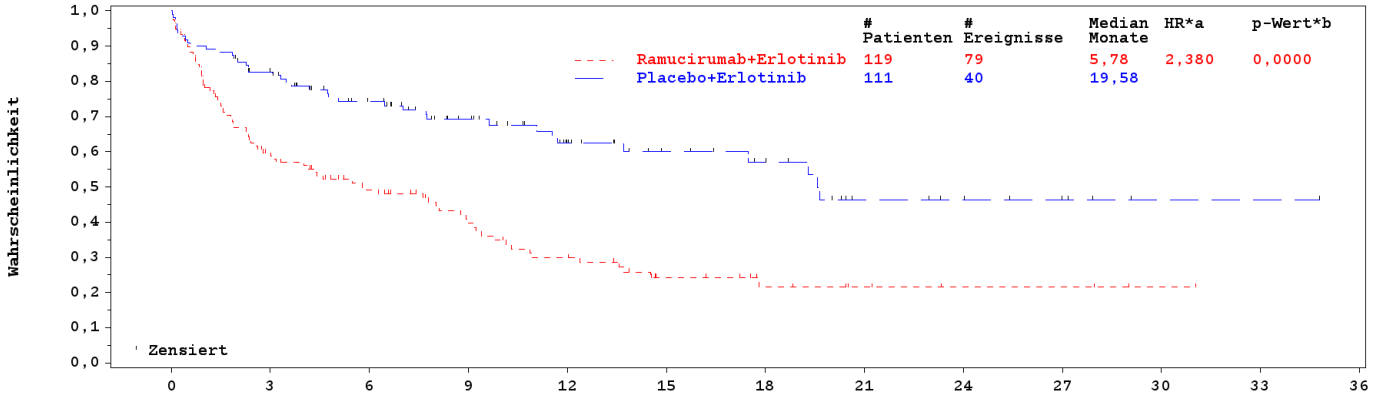


Unter Risiko											
Ramucirumab +Erlotinib	21	11	8	8	8	5	4	2	1	0	0
PBO+Erlotinib	24	8	6	4	3	1	1	1	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaes04_LIVMTS_Y.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 1 = >= 65 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

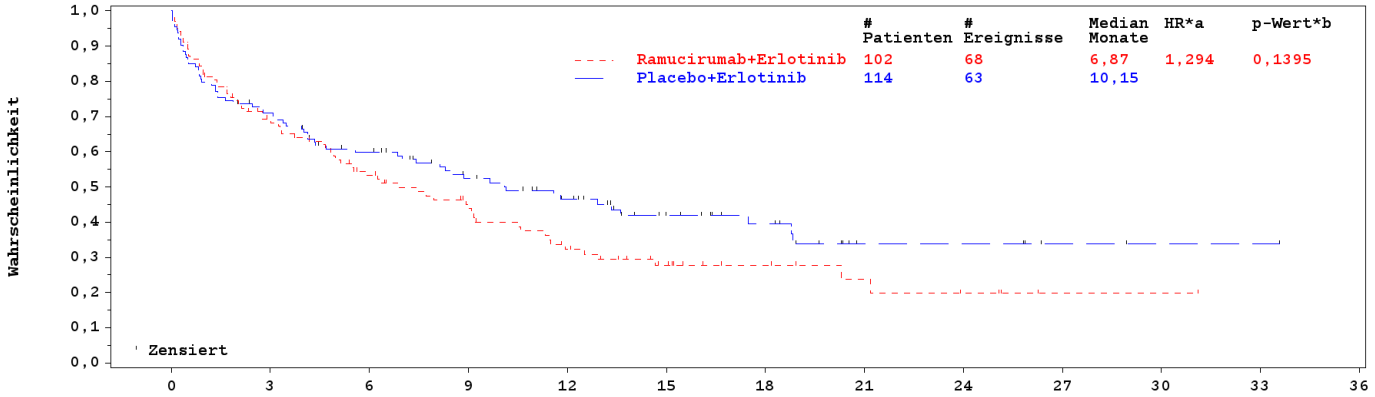


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	119	65	47	34	24	13	8	5	3	3	1	0	0
PBO+Erlotinib	111	83	64	47	31	22	18	9	7	4	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaes06_AGEGR1_GTE65.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 1 = < 65 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

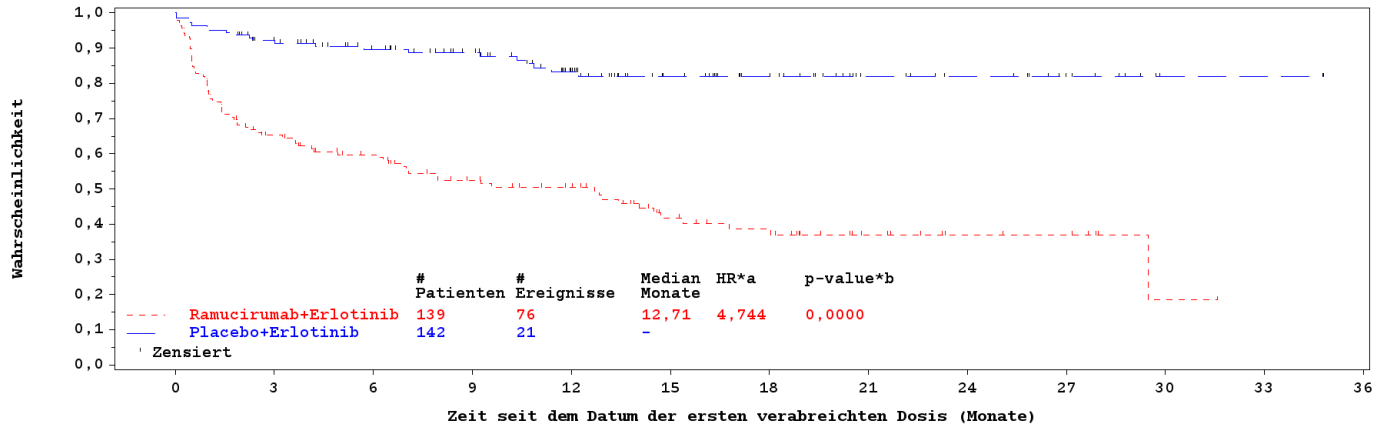


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	102	66	48	36	24	15	9	6	4	1	1	0	0
PBO+Erlotinib	114	78	62	47	36	22	16	5	5	2	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaes06_AGEGR1_LT65.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Gefäßerkrankungen
Subgruppenergebnisse: Geschlecht = Weiblich
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:47 29JAN2020

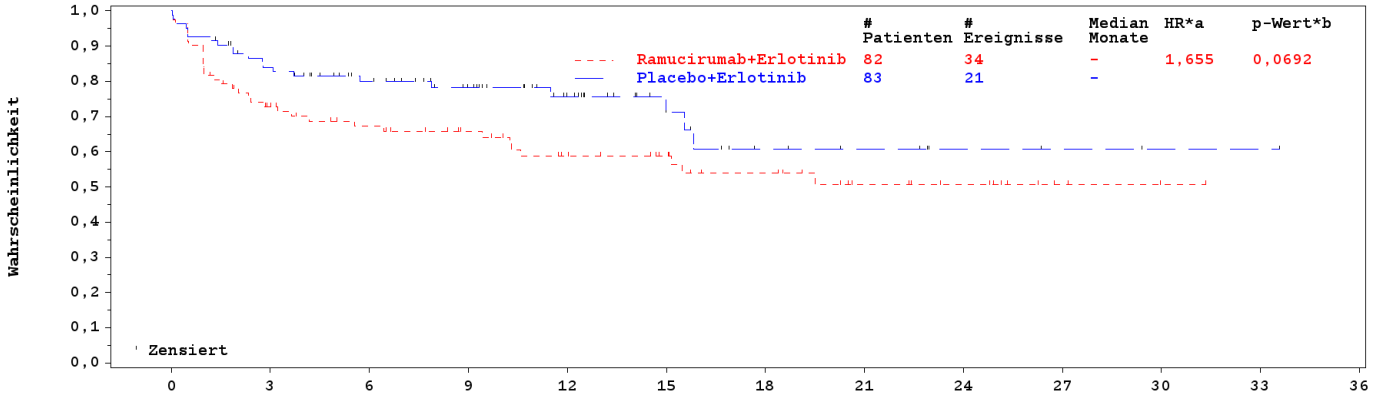


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	139	85	70	53	46	29	23	12	7	6	1	0	0
PBO+Erlotinib	142	117	102	88	66	43	32	19	15	9	2	2	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaes07_SEX_F.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Gefäßerkrankungen
Subgruppenergebnisse: Geschlecht = Männlich
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:47 29JAN2020

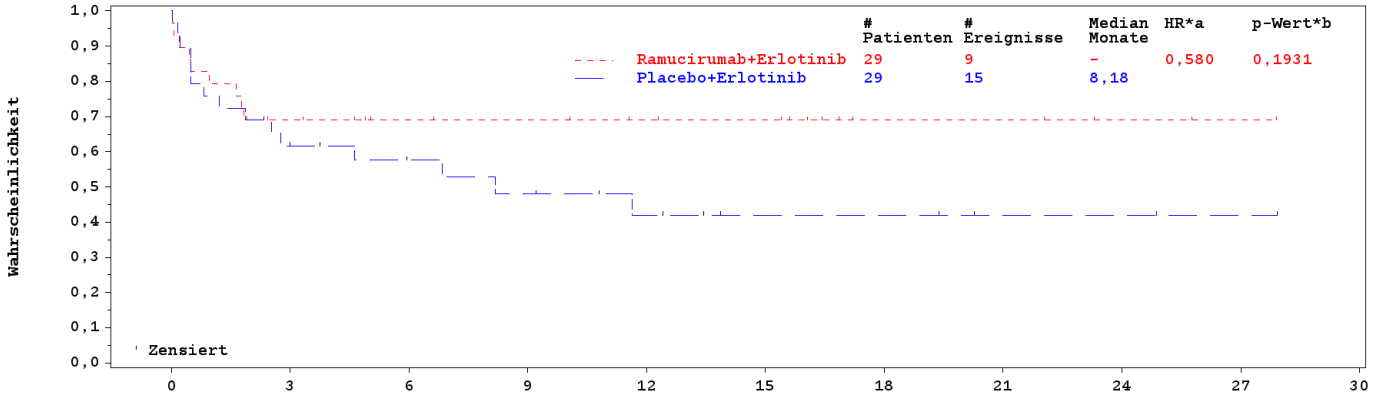


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	82	55	46	39	31	26	20	13	10	3	1	0	0
PBO+Erlotinib	83	66	53	40	27	14	8	6	3	2	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaes07_SEX_M.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 3 = >= 75 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

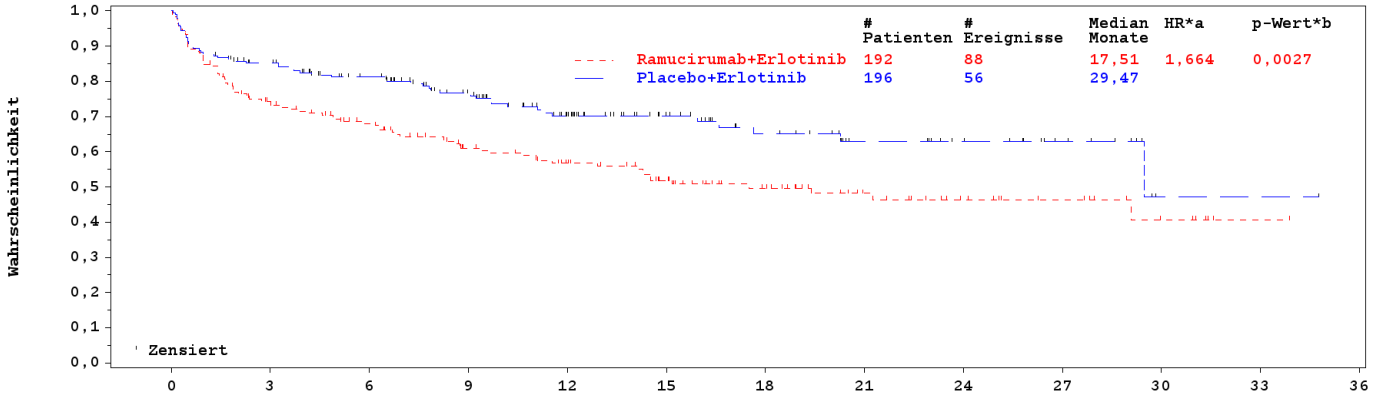


Unter Risiko											
Ramucirumab +Erlotinib	29	18	14	13	11	10	4	4	2	1	0
PBO+Erlotinib	29	16	12	10	7	4	4	2	2	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaes08_AGEGR3_GTE75.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 3 = < 75 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
10:48 29JAN2020

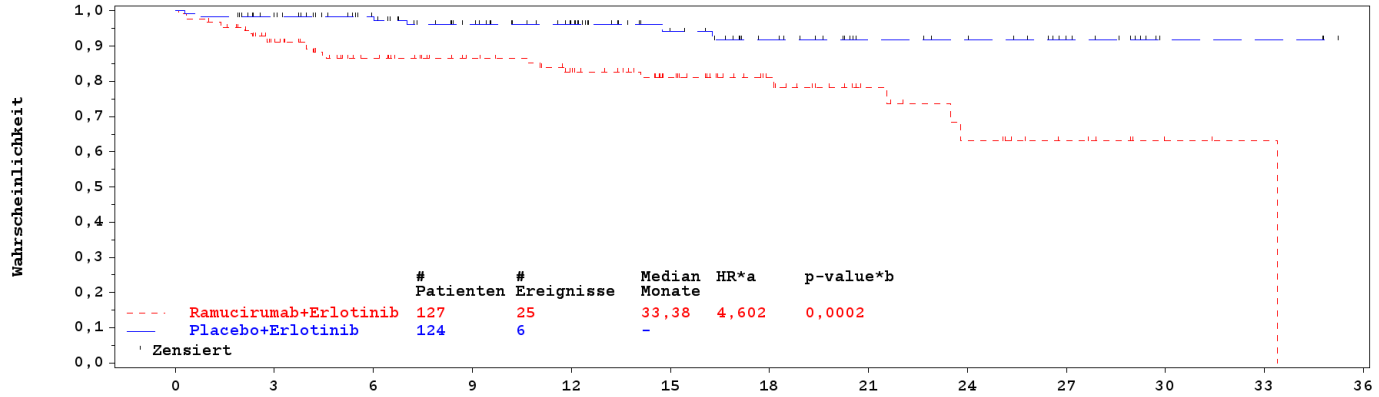


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	192	134	112	88	75	58	42	27	19	12	6	1	0
PBO+Erlotinib	196	156	134	105	76	48	35	22	17	10	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaes08_AGEGR3_LT75.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G2.6: Sicherheit - Schwere UE

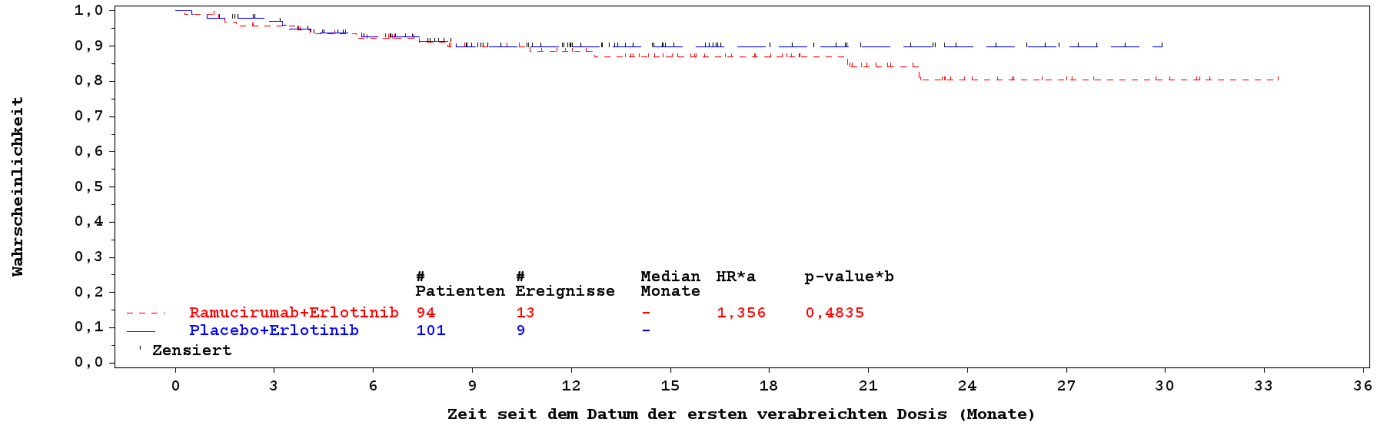
Kaplan-Meier-Kurve für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥3) Page 1 of 1
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Andere 10:48 29JAN2020
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	127	105	84	71	62	44	29	17	12	7	2	1	0
PBO+Erlotinib	124	110	95	78	64	42	32	21	19	12	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttgr3s03_EGFRMTHD_Other.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

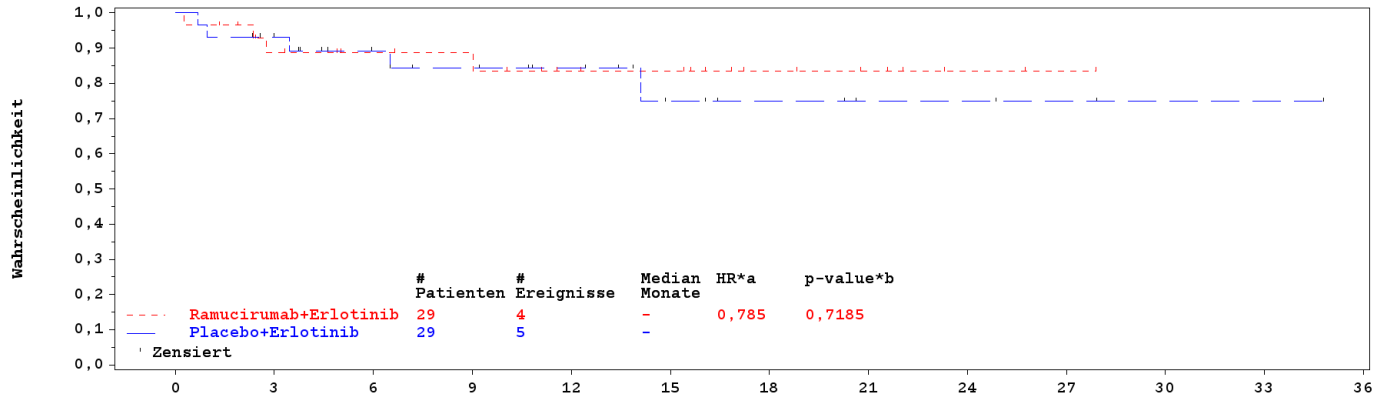
Kaplan-Meier-Kurve für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥3) Page 1 of 1
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Therascreen/Cobas 10:48 29JAN2020
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	94	87	79	66	59	49	38	27	15	9	5	1	0
PBO+Erlotinib	101	92	78	60	44	28	21	13	8	4	0	0	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttgr3s03_EGFRMTHD_Therascreen.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

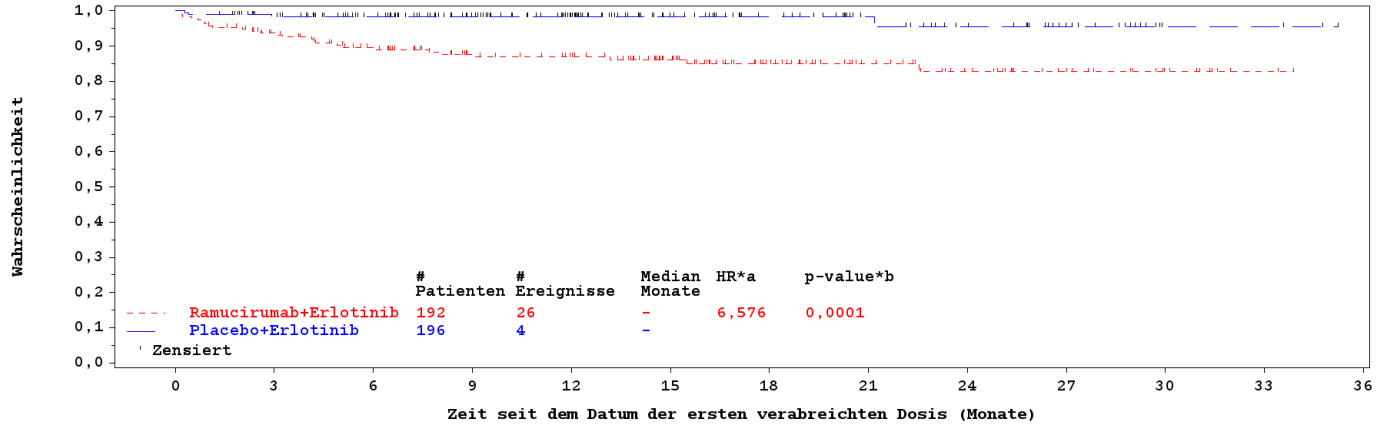
Kaplan-Meier-Kurve für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥3) Page 1 of 1
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 3 = >= 75 Jahre 10:48 29JAN2020
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)



Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	29	22	18	17	13	12	7	5	2	1	0	0	0
PBO+Erlotinib	29	24	18	15	12	7	5	3	3	2	1	1	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttgr3s05_AGEGR3_GTE75.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥3) Page 1 of 1
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 3 = < 75 Jahre 10:48 29JAN2020
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)



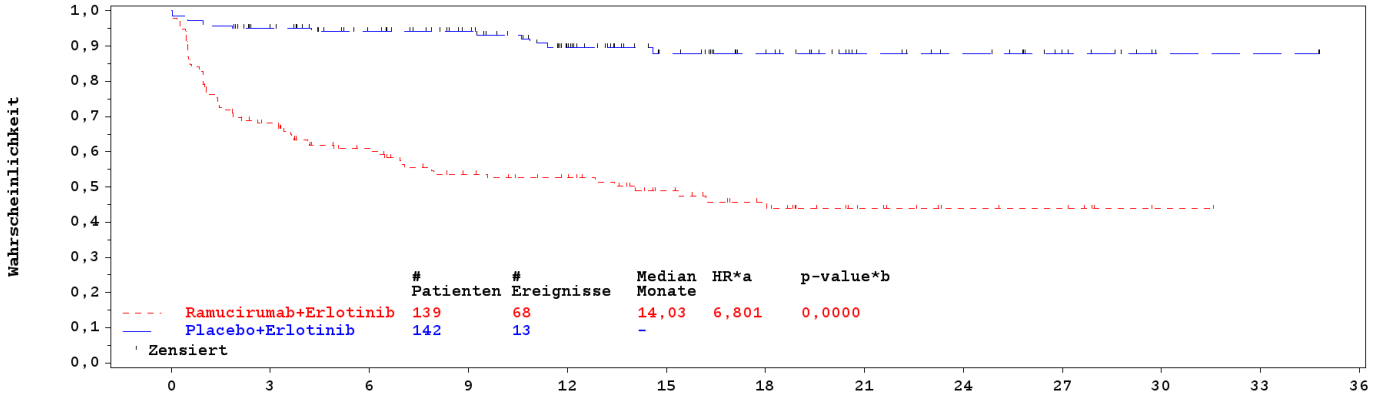
Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	192	168	146	123	115	86	60	42	30	18	9	2	0
PBO+Erlotinib	196	177	157	127	98	63	49	34	26	15	3	3	0

Abkürzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit_soc_pt.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttgr3s05_AGEGR3_LT75.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G2.7: Sicherheit - UE von besonderem Interesse

Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie
Subgruppenergebnisse: Geschlecht = Weiblich
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
17:22 14NOV2019

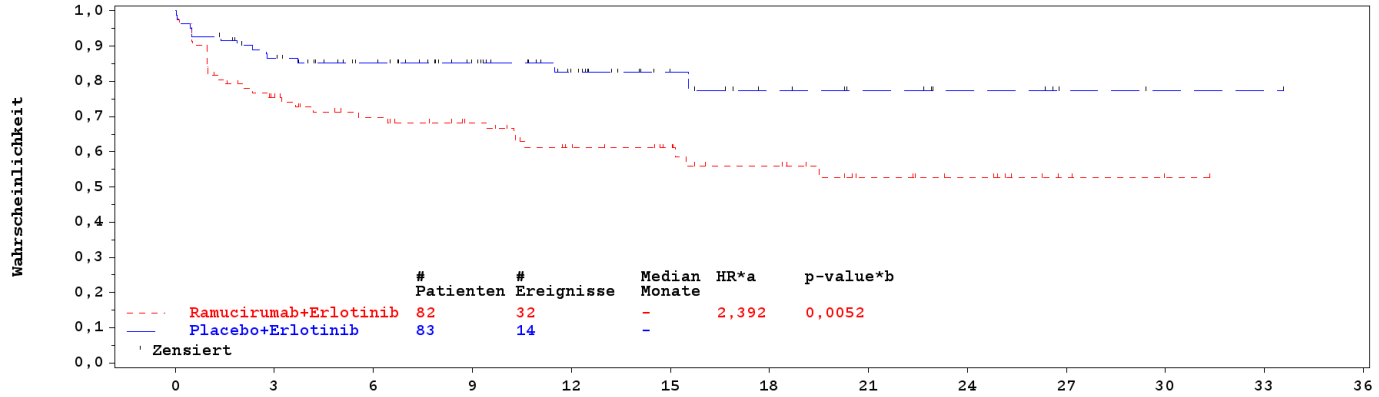


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	139	88	70	53	47	34	24	13	8	6	1	0	0
PBO+Erlotinib	142	121	106	91	69	45	34	21	17	9	2	2	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaesi02_SEX_F.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Hypertonie
Subgruppenergebnisse: Geschlecht = Männlich
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
17:22 14NOV2019

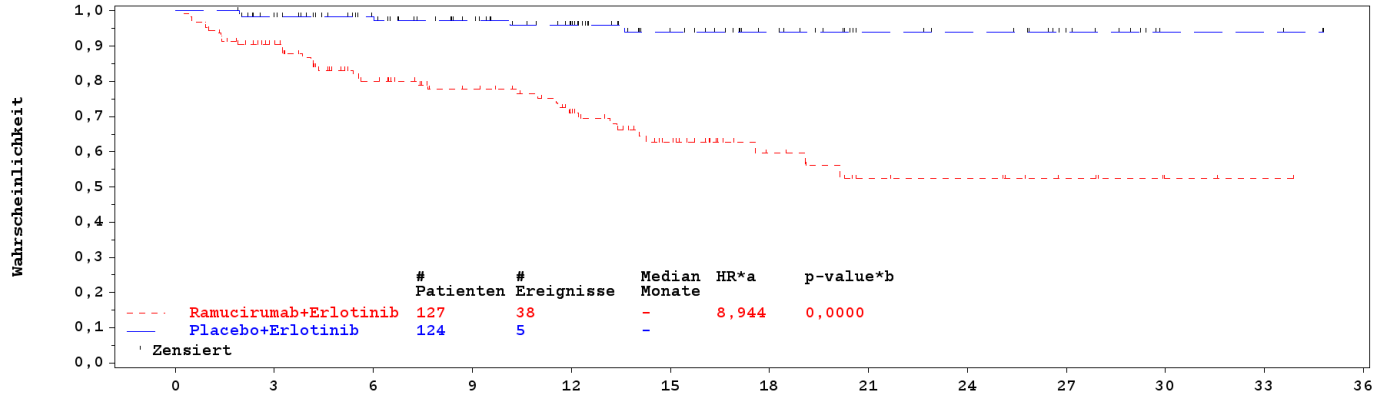


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	82	57	47	40	31	26	20	13	10	3	1	0	0
PBO+Erlotinib	83	68	56	42	29	16	11	8	5	2	1	1	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaesi02_SEX_M.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csrl/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Andere
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
17:22 14NOV2019

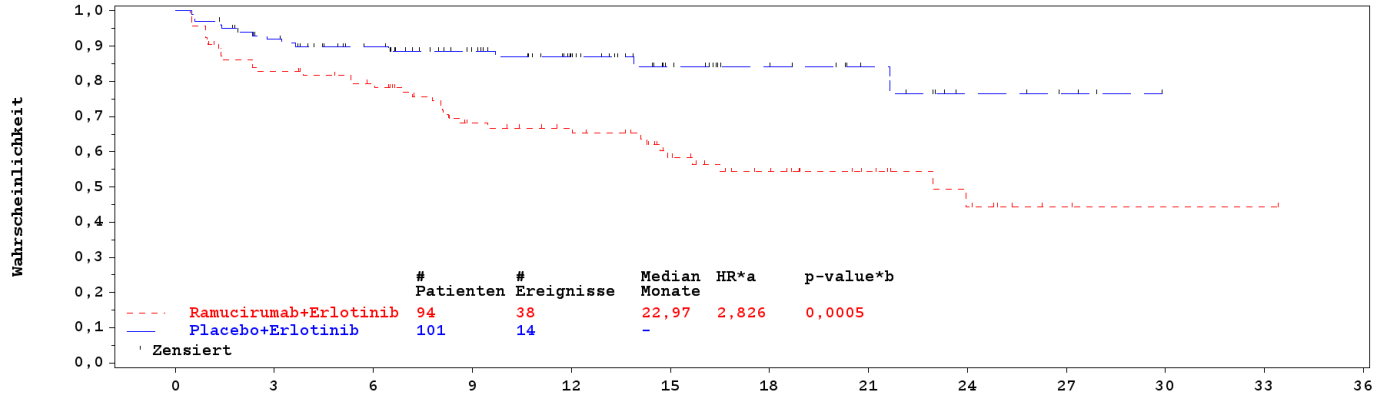


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	127	103	76	63	50	32	18	11	10	6	2	1	0
PBO+Erlotinib	124	110	95	78	64	41	31	20	18	11	3	3	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaesi03_EGFRMTHD_Other.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Proteinurie
Subgruppenergebnisse: EGFR-Testmethode = Therascreen/Cobas
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
17:22 14NOV2019

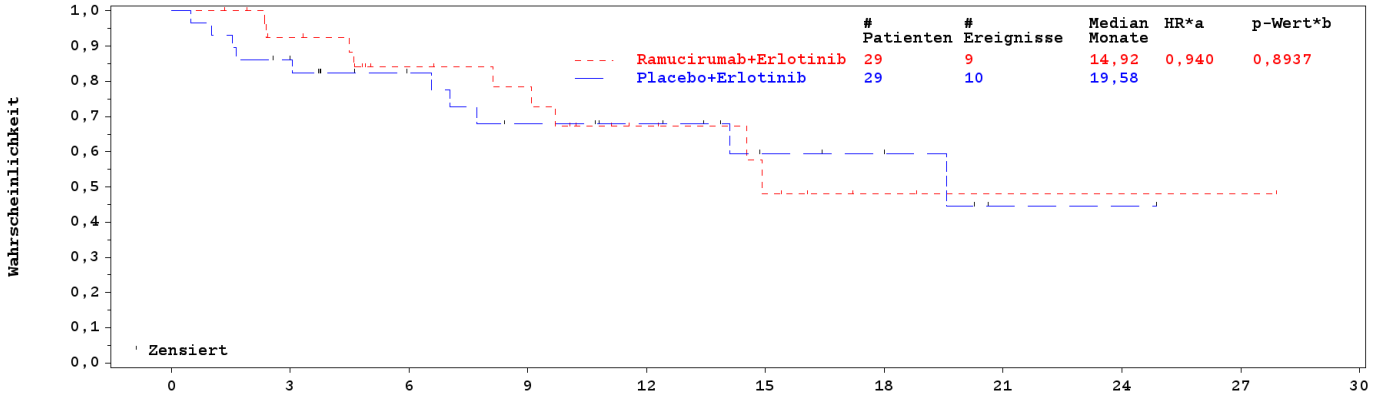


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	94	75	68	50	45	32	21	14	9	3	1	1	0
PBO+Erlotinib	101	87	74	58	42	25	18	11	5	3	0	0	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaesi03_EGFRMTHD_Therascreen.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen/Hämorrhagische Ereignisse
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 3 = >= 75 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
17:22 14NOV2019

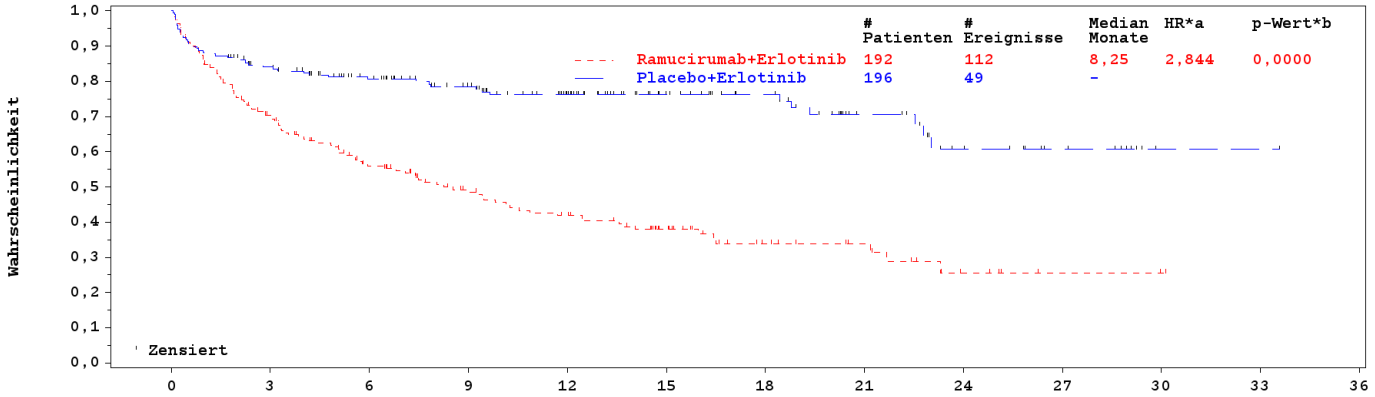


Unter Risiko											
Ramucirumab +Erlotinib	29	23	16	14	8	5	2	1	1	1	0
PBO+Erlotinib	29	23	17	13	11	6	5	1	1	0	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaesi06_AGEGR3_GTE75.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csrl/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Blutungen/Hämorrhagische Ereignisse
Subgruppenergebnisse: Altersgruppe 3 = < 75 Jahre
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
17:22 14NOV2019

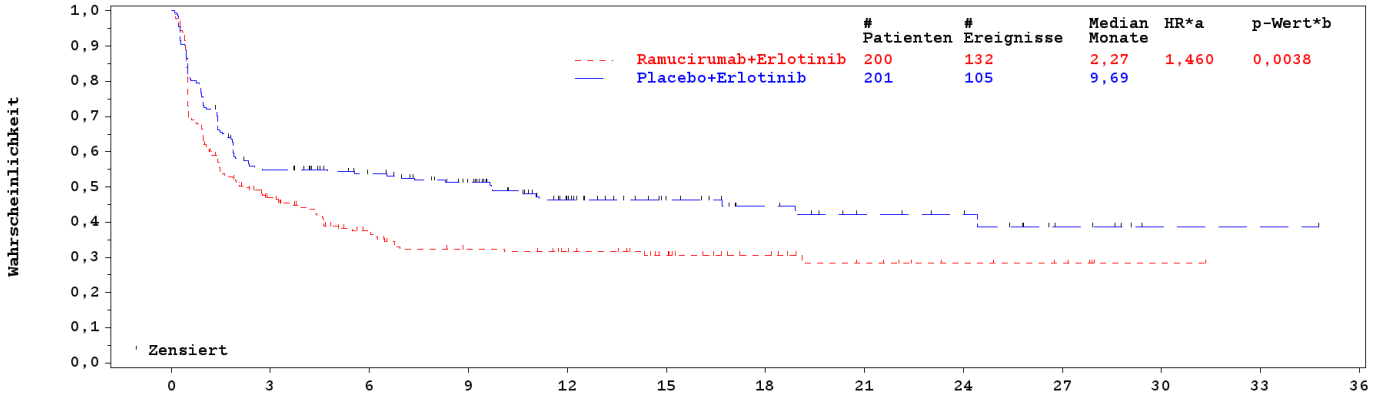


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	192	126	91	67	56	38	21	14	6	2	1	0	0
PBO+Erlotinib	196	152	130	106	80	53	43	25	15	9	1	1	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaesi06_AGEGR3_LT75.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csrl/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Leberversagen/Leberverletzung
Subgruppenergebnisse: Lebermetastasen zu Baseline = Nein
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
17:22 14NOV2019

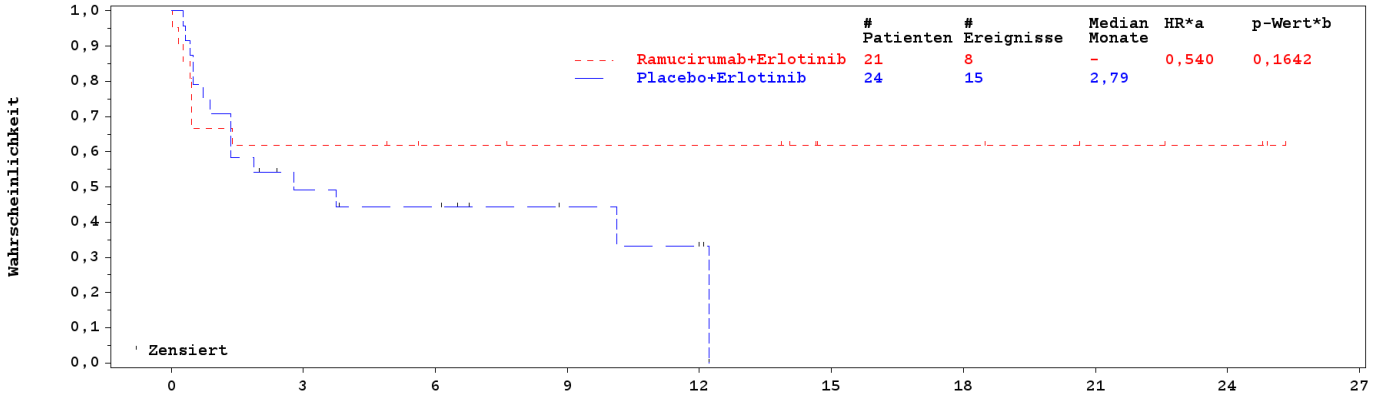


Unter Risiko													
Ramucirumab +Erlotinib	200	85	58	45	38	26	17	11	7	5	1	0	0
PBO+Erlotinib	201	105	90	73	46	29	21	15	13	6	1	1	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaesi13_LIVMTS_N.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Kaplan-Meier-Kurve für Leberversagen/Leberverletzung
Subgruppenergebnisse: Lebermetastasen zu Baseline = Ja
PDPM
RCT RELAY - (Safety Population)

Page 1 of 1
17:22 14NOV2019



Unter Risiko										
Ramucirumab +Erlotinib	21	13	11	10	10	6	6	4	3	0
PBO+Erlotinib	24	10	8	4	2	0	0	0	0	0

AbkÃ¼rzungen: PBO: Placebo; HR: Hazard Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
*a HR - unstratifiziert.
*b p-Wert (zweiseitig) - LOGRANK unstratifizierter Log-Rank-Test für den Vergleich mit Placebo+Erlotinib.
Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_kh_edit.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/subgroup/o_tte_figure_kmplot_2_safety_sig_int_ttaesi13_LIVMTS_Y.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G3: Tabellen - Gesamtpopulation

Anhang 4-G3.1: Mortalität

Summary of Overall Survival Using IWRS Stratification Factors — Page 1 of 2
TT Population — 14:15 25OCT2019
I4T-MC-JVCY — PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	37 (16.5)	42 (18.7)	
Number of Patients Censored, n (%)	187 (83.5)	183 (81.3)	
Alive, n (%)	174 (77.7)	177 (78.7)	
Lost to Follow Up, n (%)	2 (0.9)	2 (0.9)	
Summarization without Follow-up, n (%)	8 (3.6)	2 (0.9)	
Withdrawal by Subject, n (%)	3 (1.3)	2 (0.9)	
Minimum *a, month	0.07+	2.37+	
25th percentile (95% CI)	28.52(26.48, -)	27.01(23.62, -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	35.38+	35.02+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.6569
- Log Rank Stratified*b			p = 0.4209
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.905(0.582, 1.408)
- Stratified*b			0.832(0.532, 1.303)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	96.3 (92.8, 98.1)	98.7 (95.9, 99.6)	-2.3 (-5.2, 0.6) p = 0.1171
12 - month	93.0 (88.7, 95.7)	93.7 (89.6, 96.2)	-0.6 (-5.3, 4.0) p = 0.7882
18 - month	85.6 (79.7, 89.9)	88.1 (82.8, 91.8)	-2.5 (-9.1, 4.2) p = 0.4651

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_row1_ittfl.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_row1_ittfl.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Overall Survival Using IWRS Stratification Factors
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
24 - month	83.3 (77.0, 88.1)	79.2 (71.9, 84.8)	4.1 (-4.3, 12.6) p = 0.3380
30 - month	74.1 (64.3, 81.6)	72.0 (63.0, 79.2)	2.1 (-9.7, 13.9) p = 0.7267
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -) p = NC

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_row1_ittfl.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_row1_ittfl.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G3.2: Morbidität

Summary of Progression-Free Survival Using IWRS Stratification Factors
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	122 (54.5)	158 (70.2)	
Number of Patients Censored, n (%)	102 (45.5)	67 (29.8)	
Death after two or more missed tumor Assessments, n (%)	1 (0.4)	0	
No Post-Baseline Tumor Assessment, n (%)	5 (2.2)	0	
No documented PD with regular assessment, n (%)	69 (30.8)	44 (19.6)	
Start of New Anti-Cancer Therapy, n (%)	22 (9.8)	22 (9.8)	
Summarization without Follow-up, n (%)	4 (1.8)	1 (0.4)	
Withdrawal by Subject, n (%)	1 (0.4)	0	
Minimum *a, month	0.03+	0.89	
25th percentile (95% CI)	11.04(8.38, 13.31)	7.00(5.78, 8.31)	
Median (95% CI)	19.35(15.38, 21.55)	12.39(10.97, 13.50)	6.97
75th percentile (95% CI)	28.06(23.56, 30.36)	22.11(19.35, 25.10)	
Maximum	33.02	34.73+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0002
- Log Rank Stratified*b			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.640(0.505, 0.812)
- Stratified*b			0.591(0.461, 0.760)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	84.3 (78.7, 88.6)	79.9 (73.9, 84.7)	4.4 (-2.9, 11.7) p = 0.2338
12 - month	71.9 (65.1, 77.6)	50.7 (43.7, 57.3)	21.2 (12.0, 30.4) p = <.0001

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_pfs_3_row1_ittfl.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_pfs_3_row1_ittfl.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Progression-Free Survival Using IWRS Stratification Factors
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
18 - month	52.4 (44.8, 59.5)	34.5 (27.9, 41.3)	17.9 (7.8, 27.9) p = 0.0005
24 - month	32.4 (24.5, 40.5)	22.9 (16.8, 29.7)	9.5 (-0.9, 19.9) p = 0.0724
30 - month	21.7 (13.4, 31.3)	11.3 (5.4, 19.6)	10.4 (-1.1, 21.9) p = 0.0771
36 - month	0.0 (- , -)	- (- , -)	- (- , -) p = NC

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_pfs_3_row1_ittfl.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_pfs_3_row1_ittfl.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Duration of Response
ITT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=171)	Placebo+ Erlotinib (N=168)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	101 (59.1)	128 (76.2)	
Number of Patients Censored, n (%)	70 (40.9)	40 (23.8)	
No PD or death, n (%)	70 (40.9)	40 (23.8)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	9.69(8.31, 11.14)	6.97(5.49, 8.12)	
Median (95% CI)	17.97(13.86, 19.78)	11.07(9.69, 12.29)	6.90
75th percentile (95% CI)	26.22(20.86, 29.24)	17.97(16.20, 21.65)	
Maximum	31.54+	33.54+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0003
- Log Rank Stratified*b			p = 0.0005
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.619(0.477, 0.805)
- Stratified*b			0.613(0.465, 0.808)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	87.3 (81.2, 91.6)	77.1 (70.0, 82.8)	10.2 (2.0, 18.4) p = 0.0142
12 - month	66.4 (58.5, 73.2)	43.4 (35.6, 51.0)	23.0 (12.4, 33.7) p = <.0001
18 - month	49.1 (40.5, 57.1)	24.6 (17.8, 32.0)	24.5 (13.5, 35.5) p = <.0001
24 - month	27.3 (18.7, 36.6)	12.6 (7.3, 19.5)	14.7 (3.8, 25.6) p = 0.0085
30 - month	10.8 (3.7, 22.4)	12.6 (7.3, 19.5)	-1.8 (-13.1, 9.5)

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_dor_3_row1_ittfl_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_dor_3_row1_ittfl.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Duration of Response
ITT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=171)	Placebo+ Erlotinib (N=168)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	p = 0.7563 - (- , -) p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_dor_3_row1_ittfl_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_dor_3_row1_ittfl.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Progression-Free Survival 2 Using IWRS Stratification Factors
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	61 (27.2)	79 (35.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	163 (72.8)	146 (64.9)	
Alive, n (%)	151 (67.4)	140 (62.2)	
Lost to Follow Up, n (%)	1 (0.4)	2 (0.9)	
Summarization without Follow-up, n (%)	8 (3.6)	2 (0.9)	
Withdrawal by Subject, n (%)	3 (1.3)	2 (0.9)	
Minimum *a, month	0.07+	2.37+	
25th percentile (95% CI)	21.49(17.64, 24.87)	16.07(14.09, 19.78)	
Median (95% CI)	- (29.60, -)	- (26.28, -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	35.38+	35.02+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0804
- Log Rank Stratified*b			p = 0.0325
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.743(0.532, 1.038)
- Stratified*b			0.690(0.490, 0.972)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	95.9 (92.2, 97.8)	97.3 (94.1, 98.8)	-1.5 (-4.8, 1.9) p = 0.4009
12 - month	90.7 (86.0, 93.9)	86.0 (80.7, 89.9)	4.7 (-1.3, 10.7) p = 0.1212
18 - month	78.6 (72.1, 83.8)	70.6 (63.9, 76.4)	8.0 (-0.6, 16.5) p = 0.0680

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_pfs2_3_row1_ittfl.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_pfs2_3_row1_ittfl.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Progression-Free Survival 2 Using IWRS Stratification Factors
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
24 - month	68.5 (60.5, 75.3)	61.2 (53.4, 68.1)	7.3 (-3.1, 17.8) p = 0.1697
30 - month	59.1 (48.8, 68.1)	53.0 (43.6, 61.6)	6.1 (-7.1, 19.3) p = 0.3669
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -) p = NC

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_pfs2_3_row1_ittfl.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_pfs2_3_row1_ittfl.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod — Page 1 of 2
ITT Population — 16:35 15NOV2019
I4T-MC-JVCY — PDPM
Cutoff Date: 2019-01-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	134 (59.8)	161 (71.6)	
Number of Patients Censored, n (%)	90 (40.2)	64 (28.4)	
Randomisation Date, n (%)	2 (0.9)	0	
Time To Discontinuation, n (%)	24 (10.7)	21 (9.3)	
Time To Last Contact Date, n (%)	64 (28.6)	43 (19.1)	
Minimum *a, month	0.03+	0.92	
25th percentile (95% CI)	9.03(6.70, 12.02)	7.16(5.62, 8.25)	
Median (95% CI)	17.64(15.21, 21.68)	12.45(11.30, 14.32)	5.19
75th percentile (95% CI)	28.62(24.35, 31.57)	23.36(20.63, 28.02)	
Maximum	33.71	35.02+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0044
- Log Rank Stratified*b			p = 0.0016
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.717(0.570, 0.902)
- Stratified*b			0.682(0.536, 0.866)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	83.4 (77.8, 87.8)	79.0 (73.1, 83.8)	4.4 (-2.8, 11.7)
			p = 0.2310
12 - month	69.7 (63.1, 75.4)	52.7 (45.8, 59.0)	17.1 (8.0, 26.1)
			p = 0.0002
18 - month	49.7 (42.4, 56.5)	36.9 (30.2, 43.5)	12.8 (3.1, 22.5)
			p = 0.0096
24 - month	33.1 (25.6, 40.8)	23.5 (17.3, 30.3)	9.6 (-0.4, 19.6)

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ttefst_ttefst01.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ttefst_ttefst01.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod
ITT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-01-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
			p = 0.0609
30 - month	24.0 (16.4, 32.4)	13.9 (7.8, 21.6)	10.1 (-0.6, 20.8)
			p = 0.0633
36 - month	0.0 (- , -)	- (- , -)	- (- , -)
			p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ttefst_ttefst01.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ttefst_ttefst01.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie
ITT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-01-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	120 (53.6)	156 (69.3)	
Number of Patients Censored, n (%)	104 (46.4)	69 (30.7)	
Randomisation Date, n (%)	2 (0.9)	0	
Time To Death, n (%)	14 (6.3)	5 (2.2)	
Time To Discontinuation, n (%)	24 (10.7)	21 (9.3)	
Time To Last Contact Date, n (%)	64 (28.6)	43 (19.1)	
Minimum *a, month	0.03+	0.92	
25th percentile (95% CI)	11.10(7.82, 13.63)	7.23(5.62, 8.54)	
Median (95% CI)	20.47(15.54, 22.47)	12.81(11.33, 14.59)	7.66
75th percentile (95% CI)	30.75(26.09, 33.71)	23.36(20.73, 29.83)	
Maximum	33.71	35.02+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0006
- Log Rank Stratified*b			p = 0.0003
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.661(0.521, 0.839)
- Stratified*b			0.635(0.495, 0.814)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	86.3 (80.9, 90.3)	79.0 (73.1, 83.8)	7.3 (0.3, 14.4) p = 0.0424
12 - month	74.0 (67.5, 79.4)	53.7 (46.8, 60.1)	20.3 (11.3, 29.2) p = <.0001
18 - month	54.0 (46.6, 60.9)	37.6 (30.9, 44.3)	16.4 (6.6, 26.3) p = 0.0011

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ttefst_ttefst02.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ttefst_ttefst02.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie
ITT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-01-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
24 - month	36.0 (28.0, 44.1)	24.8 (18.4, 31.7)	11.2 (0.7, 21.7) p = 0.0360
30 - month	27.5 (19.2, 36.4)	15.7 (9.2, 23.9)	11.8 (0.3, 23.2) p = 0.0442
36 - month	0.0 (- , -)	- (- , -)	- (- , -) p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by STFREG STFGEND STFEGFR STFEGFRM
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ttefst_ttefst02.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ttefst_ttefst02.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to Diagnosis of CNS Metastases Using IWRS Stratification Factors — Page 1 of 3
ITT Population — 5:12 29OCT2019
I4T-MC-JVCY — PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*f
Number of Events, n (%)	2 (0.9)	8 (3.6)	
CNS Metastasis: BRAIN, n (%)	2 (0.9)	6 (2.7)	
CNS Metastasis: CEREBRAL CORTEX, n (%)	0	1 (0.4)	
CNS Metastasis: PARIETAL LOBE, n (%)	0	1 (0.4)	
Number of Patients Censored, n (%)	222 (99.1)	217 (96.4)	
No CNS Metastasis, n (%)	216 (96.4)	217 (96.4)	
No Post-Baseline Tumor Assessment, n (%)	6 (2.7)	0	
Minimum *a, month	0.03+	0.89+	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.02+	34.73+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 27.76 month *b	27.54(27.12, 27.96)	26.75(26.01, 27.48)	0.80(-0.05, 1.64) p = 0.0654*e
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0302
- Log Rank Stratified*c			p = 0.0175

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and CNS Metastasis Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - Stratified by Region(IWRS), Gender(IWRS), EGFR Mutation(IWRS), EGFR Testing Method(IWRS)
*d - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*e - 2-sided p-value based on normal approximation
*f - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_cns_3_row1_ittfl.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_cns_3_row1_ittfl.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to Diagnosis of CNS Metastases Using IWRS Stratification Factors
ITT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*f
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.211(0.045, 0.996)
- Stratified*c			0.162(0.031, 0.852)
CNS Metastasis Survival Rate (%) with 95% CI *d			
3 - month	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	0.0 (0.0, 0.0) p = NC
6 - month	100.0 (100.0, 100.0)	99.5 (96.5, 99.9)	0.5 (-0.5, 1.5) p = 0.3161
9 - month	100.0 (100.0, 100.0)	97.7 (93.9, 99.1)	2.3 (0.1, 4.6) p = 0.0437
12 - month	100.0 (100.0, 100.0)	97.0 (92.8, 98.7)	3.0 (0.4, 5.7) p = 0.0243
15 - month	99.2 (94.6, 99.9)	97.0 (92.8, 98.7)	2.3 (-0.8, 5.3) p = 0.1448
18 - month	99.2 (94.6, 99.9)	94.3 (87.6, 97.4)	5.0 (0.2, 9.7) p = 0.0406
21 - month	97.6 (90.2, 99.5)	92.3 (83.8, 96.4)	5.4 (-1.4, 12.1) p = 0.1201
24 - month	97.6 (90.2, 99.5)	92.3 (83.8, 96.4)	5.4 (-1.4, 12.1)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and CNS Metastasis Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - Stratified by Region(IWRS), Gender(IWRS), EGFR Mutation(IWRS), EGFR Testing Method(IWRS)
*d - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*e - 2-sided p-value based on normal approximation
*f - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_cns_3_row1_ittfl.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_cns_3_row1_ittfl.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to Diagnosis of CNS Metastases Using IWRS Stratification Factors **Page 3 of 3**
ITT Population **5:12 29OCT2019**
I4T-MC-JVCY **PDPM**
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*f
			p = 0.1201
27 - month	97.6 (90.2, 99.5)	92.3 (83.8, 96.4)	5.4 (-1.4, 12.1)
			p = 0.1201
30 - month	97.6 (90.2, 99.5)	92.3 (83.8, 96.4)	5.4 (-1.4, 12.1)
			p = 0.1201

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group; n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and CNS Metastasis Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
***a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;**
***b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.**
***c - Stratified by Region(IWRS), Gender(IWRS), EGFR Mutation(IWRS), EGFR Testing Method(IWRS)**
***d - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.**
***e - 2-sided p-value based on normal approximation**
***f - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_cns_3_row1_ittfl.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_cns_3_row1_ittfl.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G3.3: Morbidität - Symptomatik

Summary of Time (months) to Deterioration for Total LCSS
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	69 (30.8)	70 (31.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	155 (69.2)	155 (68.9)	
Alive Without PD and Without Deterioration, n (%)	52 (23.2)	28 (12.4)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	11 (4.9)	9 (4.0)	
Physician Decision, n (%)	2 (0.9)	0	
Progression or Death without Deterioration, n (%)	83 (37.1)	115 (51.1)	
Withdrawal of Consent, n (%)	7 (3.1)	3 (1.3)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	6.93(3.25, 14.59)	6.97(4.21, 11.93)	
Median (95% CI)	- (24.64, -)	- (18.23, -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.8200
- Log Rank Stratified*b			p = 0.5657
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.962(0.690, 1.343)
- Stratified*b			0.906(0.641, 1.281)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	76.7 (70.2, 81.9)	78.1 (71.8, 83.2)	-1.4 (-9.6, 6.7)
			p = 0.7262
12 - month	70.5 (63.5, 76.5)	68.4 (61.0, 74.7)	2.2 (-7.2, 11.6)
			p = 0.6523
18 - month	67.0 (59.3, 73.5)	60.0 (50.9, 67.9)	7.0 (-4.1, 18.0)

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdlcss.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Total LCSS
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
			p = 0.2157
24 - month	60.4 (50.9, 68.7)	53.9 (43.3, 63.4)	6.5 (-7.0, 20.0)
			p = 0.3451
30 - month	51.7 (39.2, 62.9)	53.9 (43.3, 63.4)	-2.2 (-17.9, 13.5)
			p = 0.7823
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -)
			p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdlcss.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for ASBI
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	75 (33.5)	72 (32.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	149 (66.5)	153 (68.0)	
Alive Without PD and Without Deterioration, n (%)	50 (22.3)	26 (11.6)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	11 (4.9)	9 (4.0)	
Physician Decision, n (%)	1 (0.4)	0	
Progression or Death without Deterioration, n (%)	80 (35.7)	116 (51.6)	
Withdrawal of Consent, n (%)	7 (3.1)	2 (0.9)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	5.49(3.19, 12.06)	8.35(4.44, 11.56)	
Median (95% CI)	28.09(24.64, -)	- (16.66, -)	-
75th percentile (95% CI)	- (31.44, -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.9406
- Log Rank Stratified*b			p = 0.7861
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.012(0.732, 1.400)
- Stratified*b			0.956(0.683, 1.339)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	74.7 (68.1, 80.1)	80.8 (74.7, 85.5)	-6.1 (-14.1, 2.0)
			p = 0.1391
12 - month	69.2 (62.2, 75.2)	68.1 (60.5, 74.5)	1.2 (-8.4, 10.7)
			p = 0.8124
18 - month	64.4 (56.8, 71.1)	56.8 (47.5, 65.0)	7.7 (-3.6, 19.0)

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdasbi.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for ASBI
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
			p = 0.1836
24 - month	59.6 (50.6, 67.5)	51.5 (41.3, 60.8)	8.1 (-4.9, 21.0)
			p = 0.2229
30 - month	47.4 (34.2, 59.4)	51.5 (41.3, 60.8)	-4.2 (-20.3, 12.0)
			p = 0.6128
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -)
			p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdasbi.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Activity Level — Page 1 of 2
TT Population — 5:13 29OCT2019
I4T-MC-JVCY — PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	126 (56.3)	112 (49.8)	
Number of Patients Censored, n (%)	98 (43.8)	113 (50.2)	
Alive Without PD and Without Deterioration, n (%)	26 (11.6)	17 (7.6)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	11 (4.9)	8 (3.6)	
Physician Decision, n (%)	2 (0.9)	0	
Progression or Death without Deterioration, n (%)	53 (23.7)	85 (37.8)	
Withdrawal of Consent, n (%)	6 (2.7)	3 (1.3)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	1.41(0.59, 1.87)	1.91(1.41, 2.86)	
Median (95% CI)	5.39(3.29, 8.84)	10.58(5.13, 15.01)	-5.19
75th percentile (95% CI)	- (26.78, -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.1248
- Log Rank Stratified*b			p = 0.0756
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.222(0.947, 1.577)
- Stratified*b			1.267(0.977, 1.644)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	47.8 (40.7, 54.4)	56.3 (49.2, 62.7)	-8.5 (-18.2, 1.1)
			p = 0.0840
12 - month	40.0 (33.0, 46.8)	46.4 (39.0, 53.4)	-6.4 (-16.4, 3.7)
			p = 0.2145
18 - month	37.8 (30.8, 44.7)	40.3 (32.1, 48.2)	-2.5 (-13.2, 8.2)

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdactiv.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Activity Level
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
			p = 0.6487
24 - month	36.1 (28.8, 43.5)	38.2 (29.7, 46.7)	-2.1 (-13.5, 9.2)
			p = 0.7146
30 - month	30.1 (18.4, 42.7)	38.2 (29.7, 46.7)	-8.1 (-23.2, 7.0)
			p = 0.2908
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -)
			p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdactiv.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Loss of Appetite
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	121 (54.0)	119 (52.9)	
Number of Patients Censored, n (%)	103 (46.0)	106 (47.1)	
Alive Without PD and Without Deterioration, n (%)	34 (15.2)	17 (7.6)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	11 (4.9)	8 (3.6)	
Physician Decision, n (%)	2 (0.9)	0	
Progression or Death without Deterioration, n (%)	51 (22.8)	76 (33.8)	
Withdrawal of Consent, n (%)	5 (2.2)	5 (2.2)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	1.41(0.62, 1.54)	1.45(1.35, 2.37)	
Median (95% CI)	5.45(3.22, 9.72)	9.82(5.62, 14.98)	-4.37
75th percentile (95% CI)	- (26.78, -)	- (21.65, -)	
Maximum	31.44+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.6055
- Log Rank Stratified*b			p = 0.5244
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.069(0.829, 1.377)
- Stratified*b			1.089(0.841, 1.410)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	49.4 (42.4, 56.1)	57.0 (49.9, 63.4)	-7.5 (-17.2, 2.1)
			p = 0.1251
12 - month	43.1 (36.1, 49.9)	44.5 (37.1, 51.6)	-1.4 (-11.5, 8.6)
			p = 0.7825
18 - month	41.6 (34.6, 48.5)	37.7 (29.4, 45.9)	3.9 (-7.0, 14.8)

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdapp.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Loss of Appetite
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
			p = 0.4797
24 - month	41.6 (34.6, 48.5)	27.4 (18.1, 37.6)	14.2 (2.1, 26.3)
			p = 0.0216
30 - month	32.0 (21.4, 43.1)	27.4 (18.1, 37.6)	4.6 (-10.2, 19.4)
			p = 0.5404
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -)
			p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdapp.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Cough
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	92 (41.1)	86 (38.2)	
Number of Patients Censored, n (%)	132 (58.9)	139 (61.8)	
Alive Without PD and Without Deterioration, n (%)	42 (18.8)	25 (11.1)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	11 (4.9)	8 (3.6)	
Progression or Death without Deterioration, n (%)	73 (32.6)	104 (46.2)	
Withdrawal of Consent, n (%)	6 (2.7)	2 (0.9)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	3.25(2.37, 6.97)	5.09(3.29, 7.06)	
Median (95% CI)	20.50(13.93, -)	21.88(13.37, -)	-1.38
75th percentile (95% CI)	- (29.50, -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.7337
- Log Rank Stratified*b			p = 0.7596
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.053(0.784, 1.413)
- Stratified*b			1.048(0.775, 1.418)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	71.0 (64.3, 76.7)	72.2 (65.4, 77.8)	-1.1 (-9.9, 7.6) p = 0.7993
12 - month	60.0 (52.6, 66.7)	61.1 (53.5, 67.8)	-1.0 (-11.1, 9.0) p = 0.8433
18 - month	52.0 (43.8, 59.5)	54.3 (46.1, 61.9)	-2.4 (-13.6, 8.8) p = 0.6763

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdcough.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Cough
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
24 - month	47.1 (38.1, 55.7)	43.8 (33.1, 54.0)	3.3 (-10.5, 17.1) p = 0.6366
30 - month	35.4 (20.0, 51.1)	43.8 (33.1, 54.0)	-8.5 (-27.7, 10.8) p = 0.3883
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -) p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdcough.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Symptom Distress — Page 1 of 2
TT Population — 5:13 29OCT2019
I4T-MC-JVCY — PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	84 (37.5)	87 (38.7)	
Number of Patients Censored, n (%)	140 (62.5)	138 (61.3)	
Alive Without PD and Without Deterioration, n (%)	46 (20.5)	24 (10.7)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	11 (4.9)	8 (3.6)	
Physician Decision, n (%)	2 (0.9)	0	
Progression or Death without Deterioration, n (%)	76 (33.9)	103 (45.8)	
Withdrawal of Consent, n (%)	5 (2.2)	3 (1.3)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	3.25(2.33, 4.17)	3.25(1.45, 5.09)	
Median (95% CI)	26.78(18.37, -)	24.41(11.93, -)	2.37
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.6842
- Log Rank Stratified*b			p = 0.6131
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.940(0.696, 1.269)
- Stratified*b			0.924(0.680, 1.258)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	66.9 (60.0, 72.9)	67.8 (60.9, 73.7)	-0.8 (-9.9, 8.3)
			p = 0.8584
12 - month	61.5 (54.3, 67.9)	56.9 (49.4, 63.7)	4.6 (-5.3, 14.5)
			p = 0.3628
18 - month	59.9 (52.5, 66.5)	56.9 (49.4, 63.7)	3.0 (-7.0, 13.1)

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttddistr.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Symptom Distress
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
			p = 0.5543
24 - month	55.2 (46.4, 63.1)	51.3 (41.1, 60.7)	3.9 (-9.1, 16.8)
			p = 0.5569
30 - month	48.9 (37.4, 59.5)	47.9 (36.3, 58.6)	1.0 (-14.9, 16.9)
			p = 0.8990
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -)
			p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttddistr.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Shortness of Breath — Page 1 of 2
TT Population — 5:13 29OCT2019
I4T-MC-JVCY — PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	95 (42.4)	88 (39.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	129 (57.6)	137 (60.9)	
Alive Without PD and Without Deterioration, n (%)	43 (19.2)	24 (10.7)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	11 (4.9)	8 (3.6)	
Progression or Death without Deterioration, n (%)	69 (30.8)	104 (46.2)	
Withdrawal of Consent, n (%)	6 (2.7)	1 (0.4)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	3.19(1.87, 3.55)	3.55(2.37, 6.05)	
Median (95% CI)	21.03(9.46, -)	20.37(14.98, -)	0.66
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.4426
- Log Rank Stratified*b			p = 0.6453
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.121(0.838, 1.498)
- Stratified*b			1.076(0.799, 1.448)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	62.5 (55.5, 68.8)	69.3 (62.5, 75.1)	-6.8 (-15.9, 2.4) p = 0.1471
12 - month	56.4 (49.1, 63.1)	60.9 (53.5, 67.5)	-4.5 (-14.4, 5.4) p = 0.3718
18 - month	54.2 (46.8, 61.0)	55.5 (47.2, 62.9)	-1.2 (-11.9, 9.4) p = 0.8187

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttddysp.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Shortness of Breath
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
24 - month	46.7 (37.2, 55.6)	45.0 (34.2, 55.2)	1.6 (-12.4, 15.7) p = 0.8189
30 - month	44.1 (33.9, 53.8)	40.9 (28.6, 52.8)	3.1 (-12.7, 19.0) p = 0.6980
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -) p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttddysp.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Fatigue
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	113 (50.4)	116 (51.6)	
Number of Patients Censored, n (%)	111 (49.6)	109 (48.4)	
Alive Without PD and Without Deterioration, n (%)	34 (15.2)	19 (8.4)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	11 (4.9)	8 (3.6)	
Physician Decision, n (%)	2 (0.9)	0	
Progression or Death without Deterioration, n (%)	59 (26.3)	79 (35.1)	
Withdrawal of Consent, n (%)	5 (2.2)	3 (1.3)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	1.41(0.59, 2.33)	1.45(1.25, 2.33)	
Median (95% CI)	7.46(3.78, 26.78)	9.23(5.06, 11.93)	-1.77
75th percentile (95% CI)	- (28.09, -)	- (- , -)	
Maximum	32.36+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.8747
- Log Rank Stratified*b			p = 0.8632
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.980(0.756, 1.271)
- Stratified*b			0.978(0.749, 1.278)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	53.3 (46.2, 59.8)	55.5 (48.4, 62.0)	-2.2 (-11.8, 7.4)
			p = 0.6532
12 - month	48.3 (41.2, 55.0)	42.5 (35.0, 49.7)	5.8 (-4.3, 15.9)
			p = 0.2610
18 - month	46.0 (38.8, 52.9)	40.3 (32.7, 47.8)	5.7 (-4.6, 16.1)

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdfatg.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Fatigue
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
			p = 0.2781
24 - month	44.7 (37.3, 51.9)	36.3 (27.7, 44.8)	8.5 (-2.9, 19.8)
			p = 0.1436
30 - month	34.0 (22.2, 46.2)	36.3 (27.7, 44.8)	-2.3 (-17.2, 12.7)
			p = 0.7682
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -)
			p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdfatg.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Quality of Life — Page 1 of 2
TT Population — 5:13 29OCT2019
I4T-MC-JVCY — PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	125 (55.8)	107 (47.6)	
Number of Patients Censored, n (%)	99 (44.2)	118 (52.4)	
Alive Without PD and Without Deterioration, n (%)	27 (12.1)	23 (10.2)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	11 (4.9)	8 (3.6)	
Physician Decision, n (%)	1 (0.4)	0	
Progression or Death without Deterioration, n (%)	54 (24.1)	84 (37.3)	
Withdrawal of Consent, n (%)	6 (2.7)	3 (1.3)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	1.41(0.59, 1.71)	1.64(0.95, 2.37)	
Median (95% CI)	6.70(3.84, 12.19)	9.95(5.95, 24.90)	-3.25
75th percentile (95% CI)	- (26.25, -)	- (- , -)	
Maximum	32.36+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.1551
- Log Rank Stratified*b			p = 0.1787
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.204(0.930, 1.559)
- Stratified*b			1.198(0.919, 1.563)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	51.7 (44.6, 58.2)	57.0 (49.9, 63.5)	-5.3 (-15.0, 4.3)
			p = 0.2788
12 - month	44.2 (37.2, 51.0)	47.7 (40.3, 54.8)	-3.5 (-13.6, 6.5)
			p = 0.4903
18 - month	38.5 (31.2, 45.7)	45.2 (37.3, 52.7)	-6.7 (-17.3, 3.9)

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdgqol.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Quality of Life
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
			p = 0.2161
24 - month	34.5 (26.2, 42.8)	45.2 (37.3, 52.7)	-10.7 (-22.1, 0.7)
			p = 0.0663
30 - month	27.1 (16.7, 38.7)	39.9 (30.1, 49.4)	-12.7 (-27.5, 2.1)
			p = 0.0933
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -)
			p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdgqol.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Blood in Sputum
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	47 (21.0)	23 (10.2)	
Number of Patients Censored, n (%)	177 (79.0)	202 (89.8)	
Alive Without PD and Without Deterioration, n (%)	52 (23.2)	39 (17.3)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	11 (4.9)	9 (4.0)	
Physician Decision, n (%)	2 (0.9)	0	
Progression or Death without Deterioration, n (%)	104 (46.4)	148 (65.8)	
Withdrawal of Consent, n (%)	8 (3.6)	6 (2.7)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	14.69(12.02, 26.78)	- (21.68, -)	
Median (95% CI)	- (26.78, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	31.74+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0061
- Log Rank Stratified*b			p = 0.0096
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.987(1.206, 3.275)
- Stratified*b			1.938(1.165, 3.225)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	87.7 (82.3, 91.5)	94.0 (89.7, 96.6)	-6.3 (-11.9, -0.7)
			p = 0.0278
12 - month	82.0 (75.6, 86.8)	90.1 (84.4, 93.8)	-8.1 (-15.4, -0.9)
			p = 0.0275
18 - month	73.7 (65.9, 80.0)	86.7 (79.4, 91.5)	-13.0 (-22.2, -3.8)

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdhemop.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Blood in Sputum
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
			p = 0.0057
24 - month	73.7 (65.9, 80.0)	78.4 (65.4, 87.0)	-4.7 (-17.4, 8.0)
			p = 0.4694
30 - month	63.3 (49.3, 74.4)	78.4 (65.4, 87.0)	-15.1 (-31.6, 1.4)
			p = 0.0732
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -)
			p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdhemop.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Pain
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	102 (45.5)	94 (41.8)	
Number of Patients Censored, n (%)	122 (54.5)	131 (58.2)	
Alive Without PD and Without Deterioration, n (%)	42 (18.8)	24 (10.7)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	11 (4.9)	9 (4.0)	
Physician Decision, n (%)	1 (0.4)	0	
Progression or Death without Deterioration, n (%)	61 (27.2)	93 (41.3)	
Withdrawal of Consent, n (%)	7 (3.1)	5 (2.2)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	2.33(1.51, 3.25)	3.25(2.37, 5.13)	
Median (95% CI)	21.42(7.20, -)	15.24(9.95, -)	6.18
75th percentile (95% CI)	31.44(31.44, -)	- (- , -)	
Maximum	31.74+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.4732
- Log Rank Stratified*b			p = 0.7146
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.109(0.837, 1.468)
- Stratified*b			1.059(0.793, 1.414)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	58.8 (51.7, 65.2)	67.4 (60.5, 73.4)	-8.6 (-17.9, 0.7) p = 0.0713
12 - month	52.1 (44.9, 58.9)	54.0 (46.3, 61.1)	-1.8 (-12.1, 8.4) p = 0.7261
18 - month	51.3 (43.9, 58.1)	47.4 (38.9, 55.4)	3.9 (-7.0, 14.9)

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdpain.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time (months) to Deterioration for Pain
TT Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
			p = 0.4841
24 - month	46.4 (37.0, 55.3)	47.4 (38.9, 55.4)	-1.0 (-13.4, 11.4)
			p = 0.8795
30 - month	39.5 (27.7, 51.1)	42.1 (29.8, 53.9)	-2.6 (-19.6, 14.5)
			p = 0.7692
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -)
			p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_lcss_ttdpain.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G3.4: Morbidität - Gesundheitszustand

Summary of Time to Deterioration of EQ-5D VAS CHG >= 7 Page 1 of 2
TT Population 5:12 29OCT2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	122 (54.5)	126 (56.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	102 (45.5)	99 (44.0)	
Last EQ-5D VAS Assessment Date, n (%)	93 (41.5)	92 (40.9)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	9 (4.0)	7 (3.1)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	1.38(0.59, 1.48)	0.76(0.56, 1.77)	
Median (95% CI)	7.16(3.78, 14.95)	5.26(3.29, 8.80)	1.91
75th percentile (95% CI)	- (26.25, -)	- (22.14, -)	
Maximum	32.36+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.5206
- Log Rank Stratified*b			p = 0.5935
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.920(0.717, 1.181)
- Stratified*b			0.932(0.721, 1.205)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	51.6 (44.5, 58.2)	47.2 (40.2, 53.8)	4.4 (-5.2, 14.1)
			p = 0.3686
12 - month	45.1 (38.0, 51.9)	40.6 (33.6, 47.5)	4.5 (-5.4, 14.4)
			p = 0.3723
18 - month	36.7 (29.1, 44.3)	38.6 (31.4, 45.7)	-1.9 (-12.4, 8.6)
			p = 0.7237
24 - month	36.7 (29.1, 44.3)	32.6 (24.1, 41.4)	4.1 (-7.5, 15.7)
			p = 0.4876

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_eq5d.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_eq5d_tteq5d07.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to Deterioration of EQ-5D VAS CHG >= 7 Page 2 of 2
TT Population 5:12 29OCT2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
30 - month	33.4 (24.3, 42.7)	32.6 (24.1, 41.4)	0.8 (-12.0, 13.6) p = 0.9057
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -) p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_eq5d.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_eq5d_tteq5d07.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to Deterioration of EQ-5D VAS CHG >= 10 Page 1 of 2
TT Population 5:12 29OCT2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Deaths, n (%)	121 (54.0)	124 (55.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	103 (46.0)	101 (44.9)	
Last EQ-5D VAS Assessment Date, n (%)	94 (42.0)	94 (41.8)	
No Baseline Score / No Post-Baseline Score, n (%)	9 (4.0)	7 (3.1)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	1.41(0.59, 1.48)	1.41(0.56, 2.07)	
Median (95% CI)	7.39(4.21, 14.95)	5.36(3.29, 10.64)	2.04
75th percentile (95% CI)	- (26.25, -)	- (22.14, -)	
Maximum	32.36+	34.63+	
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.5919
- Log Rank Stratified*b			p = 0.7044
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.933(0.726, 1.199)
- Stratified*b			0.951(0.735, 1.231)
Survival Rate (%) with 95% CI *c			
6 - month	52.1 (45.0, 58.7)	48.6 (41.6, 55.2)	3.5 (-6.2, 13.2) p = 0.4760
12 - month	45.6 (38.5, 52.4)	41.1 (33.9, 48.1)	4.5 (-5.4, 14.5) p = 0.3721
18 - month	37.3 (29.7, 44.9)	39.1 (31.8, 46.3)	-1.7 (-12.3, 8.8) p = 0.7461
24 - month	37.3 (29.7, 44.9)	33.0 (24.4, 41.8)	4.3 (-7.4, 16.0) p = 0.4676

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

***d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib**

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_eq5d.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_eq5d_tteq5d10.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to Deterioration of EQ-5D VAS CHG >= 10 Page 2 of 2
TT Population 5:12 29OCT2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=224)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
30 - month	33.9 (24.7, 43.3)	33.0 (24.4, 41.8)	0.9 (-12.0, 13.8) p = 0.8868
36 - month	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -) p = NC

Abkürzungen: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Stratified by EGFRMUTN SEX REGION1N EGFRMTDN
*c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_eq5d.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_eq5d_tteq5d10.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G3.5: Sicherheit - Gesamtraten UE

Summary of Time to any Treatment Emergent AE
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	221 (100.0)	225 (100.0)	
Time to any Treatment Emergent AE, n (%)	221 (100.0)	225 (100.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	0	0	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	0.07(0.07, 0.10)	0.10(0.07, 0.10)	
Median (95% CI)	0.20(0.13, 0.23)	0.16(0.13, 0.20)	0.03
75th percentile (95% CI)	0.30(0.26, 0.33)	0.26(0.26, 0.33)	
Maximum	4.34	11.07	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 4.34 month *b	0.25(0.20, 0.31)	0.25(0.20, 0.30)	0-<.01(-0.07, 0.08) p = 0.9768*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.9693
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.015(0.842, 1.223)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to any Treatment Emergent AE Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_main_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_main_ttteae.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to any Treatment Emergent SAE
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	65 (29.4)	47 (20.9)	
Time to any Treatment Emergent SAE, n (%)	65 (29.4)	47 (20.9)	
Number of Patients Censored, n (%)	156 (70.6)	178 (79.1)	
Cut-off Date, n (%)	51 (23.1)	41 (18.2)	
Death Date, n (%)	0	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	105 (47.5)	135 (60.0)	
Minimum *a, month	0.03	0.23	
25th percentile (95% CI)	11.10(6.83, 18.66)	21.09(11.47, 25.53)	
Median (95% CI)	- (25.82, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	34.76+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 23.66 month *b	17.99(16.75, 19.23)	19.49(18.37, 20.60)	-1.50(-3.16, 0.17) p = 0.0785*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0813
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.395(0.958, 2.031)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to any Treatment Emergent SAE Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_main_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_main_ttsae.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to any Grade 3 TEAE or above
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
11:32 29OCT2019
PDPM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	159 (71.9)	121 (53.8)	
Time to any Grade 3 TEAE or above, n (%)	159 (71.9)	121 (53.8)	
Number of Patients Censored, n (%)	62 (28.1)	104 (46.2)	
Cut-off Date, n (%)	20 (9.0)	26 (11.6)	
Death Date, n (%)	0	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	42 (19.0)	77 (34.2)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	0.95(0.76, 1.28)	1.41(1.18, 2.30)	
Median (95% CI)	3.94(2.50, 4.34)	11.96(6.24, 20.93)	-8.02
75th percentile (95% CI)	18.66(11.04, -)	- (24.41, -)	
Maximum	31.34+	34.76+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 25.26 month *b	8.82(7.47, 10.18)	12.99(11.49, 14.49)	-4.16(-6.18, -2.14) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.579(1.246, 2.001)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to any Grade 3 TEAE or above Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_main_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_main_ttgr3.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to any TEAE that lead to Discontinuation of study drug
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	28 (12.7)	24 (10.7)	
Time to any TEAE that lead to Discontinuation of study drug, n (%)	28 (12.7)	24 (10.7)	
Number of Patients Censored, n (%)	193 (87.3)	201 (89.3)	
Cut-off Date, n (%)	69 (31.2)	49 (21.8)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	120 (54.3)	150 (66.7)	
Minimum *a, month	0.20	0.33	
25th percentile (95% CI)	- (26.91, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 26.91 month *b	23.97(22.90, 25.03)	24.20(23.15, 25.24)	-0.23(-1.72, 1.27) p = 0.7655*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.6495
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.134(0.657, 1.957)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to any TEAE that lead to Discontinuation of study drug Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_main_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_main_ttdisc.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G3.6: Sicherheit - Jegliche UE

Summary of Time to TEAE PT - Diarrhoea
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	155 (70.1)	160 (71.1)	
Time to TEAE PT - Diarrhoea, n (%)	155 (70.1)	160 (71.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	66 (29.9)	65 (28.9)	
Cut-off Date, n (%)	20 (9.0)	11 (4.9)	
Death Date, n (%)	2 (0.9)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	44 (19.9)	54 (24.0)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	0.23(0.16, 0.36)	0.26(0.20, 0.30)	
Median (95% CI)	1.54(0.92, 2.76)	0.95(0.53, 1.81)	0.59
75th percentile (95% CI)	- (11.10, -)	17.64(7.85, -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 23.92 month *b	7.91(6.55, 9.28)	7.29(5.94, 8.64)	0.62(-1.30, 2.54) p = 0.5259*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.4159
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.912(0.731, 1.138)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Diarrhoea Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep01.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Dermatitis acneiform
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	149 (67.4)	153 (68.0)	
Time to TEAE PT - Dermatitis acneiform, n (%)	149 (67.4)	153 (68.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	72 (32.6)	72 (32.0)	
Cut-off Date, n (%)	21 (9.5)	13 (5.8)	
Death Date, n (%)	3 (1.4)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	48 (21.7)	59 (26.2)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	0.23(0.20, 0.26)	0.20(0.16, 0.23)	
Median (95% CI)	0.43(0.33, 0.49)	0.39(0.30, 0.56)	0.03
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (17.71, -)	
Maximum	31.57+	29.83+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 18.50 month *b	6.27(5.15, 7.40)	6.38(5.28, 7.49)	-0.11(-1.69, 1.47) p = 0.8903*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.7194
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.963(0.769, 1.207)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Dermatitis acneiform Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep02.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Paronychia
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	118 (53.4)	114 (50.7)	
Time to TEAE PT - Paronychia, n (%)	118 (53.4)	114 (50.7)	
Number of Patients Censored, n (%)	103 (46.6)	111 (49.3)	
Cut-off Date, n (%)	35 (15.8)	20 (8.9)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	64 (29.0)	91 (40.4)	
Minimum *a, month	0.20	0.16	
25th percentile (95% CI)	1.87(1.38, 2.23)	2.30(1.61, 2.79)	
Median (95% CI)	7.72(4.86, 13.34)	8.84(5.36, 16.16)	-1.12
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	29.90+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 19.09 month *b	9.94(8.82, 11.06)	10.34(9.22, 11.46)	-0.40(-1.98, 1.18) p = 0.6175*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.6696
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.058(0.818, 1.369)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Paronychia Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep03.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Hypertension
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	100 (45.2)	27 (12.0)	
Time to TEAE PT - Hypertension, n (%)	100 (45.2)	27 (12.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	121 (54.8)	198 (88.0)	
Cut-off Date, n (%)	29 (13.1)	43 (19.1)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	88 (39.8)	154 (68.4)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	1.64(0.99, 3.25)	- (- , -)	
Median (95% CI)	16.20(10.25, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	31.57+	34.79+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 23.23 month *b	13.53(12.13, 14.93)	20.53(19.56, 21.50)	-7.00(-8.71, -5.29) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			4.454(2.910, 6.817)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Hypertension Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep04.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Alanine aminotransferase increased Page 1 of 1
Safety Population 11:06 01NOV2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	94 (42.5)	70 (31.1)	
Time to TEAE PT - Alanine aminotransferase increased, n (%)	94 (42.5)	70 (31.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	127 (57.5)	155 (68.9)	
Cut-off Date, n (%)	37 (16.7)	33 (14.7)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	85 (38.5)	122 (54.2)	
Minimum *a, month	0.03	0.16	
25th percentile (95% CI)	1.15(0.76, 1.45)	1.97(1.48, 11.04)	
Median (95% CI)	- (8.80, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	31.34+	34.76+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 20.53 month *b	12.31(11.04, 13.58)	14.54(13.37, 15.71)	-2.23(-3.96, -0.50) p = 0.0114*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0080
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.519(1.114, 2.070)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Alanine aminotransferase increased Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep05.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Aspartate aminotransferase increased
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	92 (41.6)	58 (25.8)	
Time to TEAE PT - Aspartate aminotransferase increased, n (%)	92 (41.6)	58 (25.8)	
Number of Patients Censored, n (%)	129 (58.4)	167 (74.2)	
Cut-off Date, n (%)	38 (17.2)	36 (16.0)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	86 (38.9)	131 (58.2)	
Minimum *a, month	0.16	0.26	
25th percentile (95% CI)	1.41(0.95, 2.07)	10.15(1.97, -)	
Median (95% CI)	- (13.21, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	31.34+	34.76+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 21.22 month *b	12.92(11.62, 14.22)	16.13(15.00, 17.27)	-3.21(-4.94, -1.48) p = 0.0003*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0002
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.861(1.339, 2.585)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Aspartate aminotransferase increased Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep06.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Stomatitis
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	92 (41.6)	82 (36.4)	
Time to TEAE PT - Stomatitis, n (%)	92 (41.6)	82 (36.4)	
Number of Patients Censored, n (%)	129 (58.4)	143 (63.6)	
Cut-off Date, n (%)	37 (16.7)	34 (15.1)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	88 (39.8)	107 (47.6)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	0.43(0.26, 0.85)	0.76(0.39, 2.69)	
Median (95% CI)	- (14.98, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 20.34 month *b	12.28(11.00, 13.56)	13.19(11.95, 14.43)	-0.91(-2.69, 0.87) p = 0.3175*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.2868
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.176(0.874, 1.584)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Stomatitis Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep07.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Dry skin
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	83 (37.6)	91 (40.4)	
Time to TEAE PT - Dry skin, n (%)	83 (37.6)	91 (40.4)	
Number of Patients Censored, n (%)	138 (62.4)	134 (59.6)	
Cut-off Date, n (%)	37 (16.7)	25 (11.1)	
Death Date, n (%)	3 (1.4)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	98 (44.3)	108 (48.0)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	1.87(1.38, 2.79)	1.87(0.95, 3.29)	
Median (95% CI)	- (20.24, -)	- (12.25, -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	31.57+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 20.24 month *b	13.16(11.94, 14.38)	12.58(11.36, 13.79)	0.58(-1.14, 2.30) p = 0.5081*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.5115
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.905(0.672, 1.219)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Dry skin Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep08.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Alopecia
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
11:07 01NOV2019
PDPM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	75 (33.9)	44 (19.6)	
Time to TEAE PT - Alopecia, n (%)	75 (33.9)	44 (19.6)	
Number of Patients Censored, n (%)	146 (66.1)	181 (80.4)	
Cut-off Date, n (%)	38 (17.2)	37 (16.4)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	104 (47.1)	142 (63.1)	
Minimum *a, month	0.66	0.89	
25th percentile (95% CI)	3.84(3.32, 4.44)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	31.34+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 22.87 month *b	15.62(14.31, 16.94)	18.62(17.49, 19.75)	-3.00(-4.73, -1.26) p = 0.0007*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0011
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.838(1.267, 2.668)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Alopecia Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep09.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Proteinuria
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
11:07 01NOV2019
PDPM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	75 (33.9)	19 (8.4)	
Time to TEAE PT - Proteinuria, n (%)	75 (33.9)	19 (8.4)	
Number of Patients Censored, n (%)	146 (66.1)	206 (91.6)	
Cut-off Date, n (%)	35 (15.8)	44 (19.6)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	106 (48.0)	160 (71.1)	
Minimum *a, month	0.26	0.49	
25th percentile (95% CI)	8.12(5.39, 12.22)	- (- , -)	
Median (95% CI)	23.95(17.58, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	34.79+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 21.68 month *b	15.57(14.42, 16.71)	20.06(19.32, 20.79)	-4.49(-5.85, -3.13) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			4.384(2.650, 7.254)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Proteinuria Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep10.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Epistaxis
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	74 (33.5)	27 (12.0)	
Time to TEAE PT - Epistaxis, n (%)	74 (33.5)	27 (12.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	147 (66.5)	198 (88.0)	
Cut-off Date, n (%)	41 (18.6)	41 (18.2)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	102 (46.2)	155 (68.9)	
Minimum *a, month	0.07	0.07	
25th percentile (95% CI)	7.72(4.83, 10.41)	- (19.35, -)	
Median (95% CI)	- (18.43, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	31.11+	34.79+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 21.68 month *b	15.52(14.35, 16.69)	19.38(18.53, 20.24)	-3.86(-5.31, -2.41) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			2.976(1.915, 4.625)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Epistaxis Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep11.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Blood bilirubin increased
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	68 (30.8)	70 (31.1)	
Time to TEAE PT - Blood bilirubin increased, n (%)	68 (30.8)	70 (31.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	153 (69.2)	155 (68.9)	
Cut-off Date, n (%)	50 (22.6)	33 (14.7)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	98 (44.3)	121 (53.8)	
Minimum *a, month	0.10	0.10	
25th percentile (95% CI)	4.37(1.97, 11.53)	6.57(1.87, 10.12)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	34.76+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 20.34 month *b	14.67(13.52, 15.82)	14.48(13.33, 15.63)	0.19(-1.43, 1.81) p = 0.8162*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.7487
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.947(0.678, 1.322)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Blood bilirubin increased Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep12.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Pruritus
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
11:07 01NOV2019
PDPM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	51 (23.1)	66 (29.3)	
Time to TEAE PT - Pruritus, n (%)	51 (23.1)	66 (29.3)	
Number of Patients Censored, n (%)	170 (76.9)	159 (70.7)	
Cut-off Date, n (%)	50 (22.6)	28 (12.4)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	115 (52.0)	129 (57.3)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	17.25(6.67, -)	4.63(1.87, 15.24)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (25.13, -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 20.30 month *b	16.08(15.04, 17.13)	14.80(13.65, 15.95)	1.29(-0.26, 2.84) p = 0.1039*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0799
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.722(0.501, 1.041)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Pruritus Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep13.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Decreased appetite
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	57 (25.8)	47 (20.9)	
Time to TEAE PT - Decreased appetite, n (%)	57 (25.8)	47 (20.9)	
Number of Patients Censored, n (%)	164 (74.2)	178 (79.1)	
Cut-off Date, n (%)	53 (24.0)	39 (17.3)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	107 (48.4)	137 (60.9)	
Minimum *a, month	0.03	0.07	
25th percentile (95% CI)	12.22(6.28, 26.18)	15.93(9.63, -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	34.76+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 23.03 month *b	17.79(16.58, 19.01)	18.51(17.36, 19.66)	-0.71(-2.39, 0.96) p = 0.4023*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.3137
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.220(0.829, 1.797)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Decreased appetite Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep14.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Nausea
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	57 (25.8)	44 (19.6)	
Time to TEAE PT - Nausea, n (%)	57 (25.8)	44 (19.6)	
Number of Patients Censored, n (%)	164 (74.2)	181 (80.4)	
Cut-off Date, n (%)	46 (20.8)	41 (18.2)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	113 (51.1)	138 (61.3)	
Minimum *a, month	0.03	0.07	
25th percentile (95% CI)	14.75(6.80, 21.72)	25.79(10.15, -)	
Median (95% CI)	- (27.60, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 22.87 month *b	17.85(16.67, 19.02)	18.74(17.62, 19.85)	-0.89(-2.51, 0.73) p = 0.2811*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.1648
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.320(0.891, 1.957)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Nausea Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep15.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Rash
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	39 (17.6)	54 (24.0)	
Time to TEAE PT - Rash, n (%)	39 (17.6)	54 (24.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	182 (82.4)	171 (76.0)	
Cut-off Date, n (%)	57 (25.8)	35 (15.6)	
Death Date, n (%)	3 (1.4)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	122 (55.2)	134 (59.6)	
Minimum *a, month	0.07	0.07	
25th percentile (95% CI)	- (27.60, -)	22.14(0.95, -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 22.97 month *b	19.17(18.05, 20.29)	17.76(16.51, 19.00)	1.41(-0.26, 3.09) p = 0.0981*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0805
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.695(0.460, 1.049)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Rash Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep16.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Oedema peripheral
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	50 (22.6)	10 (4.4)	
Time to TEAE PT - Oedema peripheral, n (%)	50 (22.6)	10 (4.4)	
Number of Patients Censored, n (%)	171 (77.4)	215 (95.6)	
Cut-off Date, n (%)	51 (23.1)	47 (20.9)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	115 (52.0)	167 (74.2)	
Minimum *a, month	0.36	1.35+	
25th percentile (95% CI)	16.03(10.25, 21.22)	- (- , -)	
Median (95% CI)	33.08(33.08, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (33.08, -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 23.23 month *b	18.86(17.78, 19.94)	22.32(21.74, 22.90)	-3.46(-4.69, -2.23) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			5.237(2.654,>9.999)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Oedema peripheral Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep17.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Cough
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
11:08 01NOV2019
PDPM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	48 (21.7)	35 (15.6)	
Time to TEAE PT - Cough, n (%)	48 (21.7)	35 (15.6)	
Number of Patients Censored, n (%)	173 (78.3)	190 (84.4)	
Cut-off Date, n (%)	56 (25.3)	38 (16.9)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	113 (51.1)	151 (67.1)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	17.81(10.32, -)	21.65(13.60, -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 21.65 month *b	17.76(16.76, 18.77)	18.73(17.81, 19.65)	-0.97(-2.33, 0.40) p = 0.1644*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.2175
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.315(0.850, 2.034)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Cough Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep18.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Pyrexia
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	47 (21.3)	28 (12.4)	
Time to TEAE PT - Pyrexia, n (%)	47 (21.3)	28 (12.4)	
Number of Patients Censored, n (%)	174 (78.7)	197 (87.6)	
Cut-off Date, n (%)	54 (24.4)	40 (17.8)	
Death Date, n (%)	3 (1.4)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	117 (52.9)	155 (68.9)	
Minimum *a, month	0.03	0.10	
25th percentile (95% CI)	19.98(14.09, 33.02)	25.53(16.89, -)	
Median (95% CI)	33.02(- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	33.02(- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.02	34.76+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 24.02 month *b	19.68(18.51, 20.85)	21.34(20.36, 22.31)	-1.66(-3.18, -0.13) p = 0.0329*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0287
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.681(1.052, 2.688)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Pyrexia Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep19.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Constipation
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	43 (19.5)	32 (14.2)	
Time to TEAE PT - Constipation, n (%)	43 (19.5)	32 (14.2)	
Number of Patients Censored, n (%)	178 (80.5)	193 (85.8)	
Cut-off Date, n (%)	55 (24.9)	44 (19.6)	
Death Date, n (%)	3 (1.4)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	120 (54.3)	147 (65.3)	
Minimum *a, month	0.10	0.03	
25th percentile (95% CI)	20.50(14.72, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 23.49 month *b	19.54(18.45, 20.63)	20.31(19.28, 21.34)	-0.77(-2.27, 0.73) p = 0.3125*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.2430
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.312(0.830, 2.074)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Constipation Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep20.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Dysgeusia
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	39 (17.6)	32 (14.2)	
Time to TEAE PT - Dysgeusia, n (%)	39 (17.6)	32 (14.2)	
Number of Patients Censored, n (%)	182 (82.4)	193 (85.8)	
Cut-off Date, n (%)	57 (25.8)	40 (17.8)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	120 (54.3)	151 (67.1)	
Minimum *a, month	0.16	0.20	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 26.25 month *b	21.78(20.49, 23.06)	22.62(21.44, 23.80)	-0.84(-2.59, 0.91) p = 0.3452*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.3344
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.257(0.788, 2.007)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Dysgeusia Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep21.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Upper respiratory tract infection Page 1 of 1
Safety Population 11:08 01NOV2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	38 (17.2)	34 (15.1)	
Time to TEAE PT - Upper respiratory tract infection, n (%)	38 (17.2)	34 (15.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	183 (82.8)	191 (84.9)	
Cut-off Date, n (%)	53 (24.0)	39 (17.3)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	126 (57.0)	150 (66.7)	
Minimum *a, month	0.10	0.39	
25th percentile (95% CI)	23.49(13.83, -)	21.85(16.10, -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 23.03 month *b	19.86(18.91, 20.80)	19.85(18.86, 20.85)	0-<.01(-1.37, 1.37) p = 0.9993*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.9568
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.013(0.637, 1.610)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Upper respiratory tract infection Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep22.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Malaise
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	34 (15.4)	20 (8.9)	
Time to TEAE PT - Malaise, n (%)	34 (15.4)	20 (8.9)	
Number of Patients Censored, n (%)	187 (84.6)	205 (91.1)	
Cut-off Date, n (%)	61 (27.6)	45 (20.0)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	122 (55.2)	158 (70.2)	
Minimum *a, month	0.07	0.07	
25th percentile (95% CI)	- (18.43, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	34.76+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 25.36 month *b	21.74(20.60, 22.87)	23.13(22.18, 24.09)	-1.40(-2.88, 0.08) p = 0.0643*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0589
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.693(0.974, 2.943)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Malaise Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep23.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Headache
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	33 (14.9)	16 (7.1)	
Time to TEAE PT - Headache, n (%)	33 (14.9)	16 (7.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	188 (85.1)	209 (92.9)	
Cut-off Date, n (%)	55 (24.9)	44 (19.6)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	128 (57.9)	163 (72.4)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	- (18.89, -)	- (23.59, -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 25.13 month *b	21.60(20.48, 22.73)	23.41(22.57, 24.24)	-1.80(-3.20, -0.41) p = 0.0114*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0145
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			2.073(1.141, 3.768)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Headache Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep24.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Insomnia
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	32 (14.5)	29 (12.9)	
Time to TEAE PT - Insomnia, n (%)	32 (14.5)	29 (12.9)	
Number of Patients Censored, n (%)	189 (85.5)	196 (87.1)	
Cut-off Date, n (%)	61 (27.6)	47 (20.9)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	123 (55.7)	147 (65.3)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 26.45 month *b	22.76(21.56, 23.96)	23.09(21.93, 24.25)	-0.33(-2.00, 1.34) p = 0.6998*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.6863
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.110(0.671, 1.835)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Insomnia Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep25.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Conjunctivitis
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	21 (9.5)	32 (14.2)	
Time to TEAE PT - Conjunctivitis, n (%)	21 (9.5)	32 (14.2)	
Number of Patients Censored, n (%)	200 (90.5)	193 (85.8)	
Cut-off Date, n (%)	62 (28.1)	38 (16.9)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	133 (60.2)	153 (68.0)	
Minimum *a, month	0.23	0.36	
25th percentile (95% CI)	- (28.98, -)	25.89(18.40, -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 23.29 month *b	21.44(20.65, 22.24)	20.36(19.37, 21.34)	1.09(-0.18, 2.35) p = 0.0920*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0593
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.591(0.341, 1.027)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Conjunctivitis Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep26.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Platelet count decreased
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	31 (14.0)	6 (2.7)	
Time to TEAE PT - Platelet count decreased, n (%)	31 (14.0)	6 (2.7)	
Number of Patients Censored, n (%)	190 (86.0)	219 (97.3)	
Cut-off Date, n (%)	61 (27.6)	48 (21.3)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	125 (56.6)	170 (75.6)	
Minimum *a, month	0.43	0.39	
25th percentile (95% CI)	- (18.83, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 25.13 month *b	22.04(21.03, 23.06)	24.48(23.93, 25.04)	-2.44(-3.60, -1.28) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			5.068(2.114,>9.999)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Platelet count decreased Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep27.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Weight decreased
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	28 (12.7)	29 (12.9)	
Time to TEAE PT - Weight decreased, n (%)	28 (12.7)	29 (12.9)	
Number of Patients Censored, n (%)	193 (87.3)	196 (87.1)	
Cut-off Date, n (%)	58 (26.2)	43 (19.1)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	131 (59.3)	151 (67.1)	
Minimum *a, month	0.49	0.49	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (28.09, -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	33.58+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 25.86 month *b	22.79(21.72, 23.87)	22.71(21.61, 23.82)	0.08(-1.46, 1.62) p = 0.9181*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.8038
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.937(0.557, 1.575)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Weight decreased Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep28.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Vomiting
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	27 (12.2)	25 (11.1)	
Time to TEAE PT - Vomiting, n (%)	27 (12.2)	25 (11.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	194 (87.8)	200 (88.9)	
Cut-off Date, n (%)	58 (26.2)	46 (20.4)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	132 (59.7)	152 (67.6)	
Minimum *a, month	0.07	0.23	
25th percentile (95% CI)	- (22.54, -)	- (24.74, -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	31.41+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 25.13 month *b	22.56(21.61, 23.51)	22.51(21.51, 23.51)	0.05(-1.33, 1.43) p = 0.9476*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.9696
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.011(0.586, 1.744)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Vomiting Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep29.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Fatigue
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	26 (11.8)	27 (12.0)	
Time to TEAE PT - Fatigue, n (%)	26 (11.8)	27 (12.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	195 (88.2)	198 (88.0)	
Cut-off Date, n (%)	63 (28.5)	46 (20.4)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	128 (57.9)	150 (66.7)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 26.78 month *b	23.75(22.64, 24.86)	23.62(22.49, 24.75)	0.13(-1.46, 1.72) p = 0.8740*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.8667
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.955(0.557, 1.637)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Fatigue Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep30.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Neutrophil count decreased
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	25 (11.3)	16 (7.1)	
Time to TEAE PT - Neutrophil count decreased, n (%)	25 (11.3)	16 (7.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	196 (88.7)	209 (92.9)	
Cut-off Date, n (%)	60 (27.1)	45 (20.0)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	131 (59.3)	162 (72.0)	
Minimum *a, month	0.26	0.39	
25th percentile (95% CI)	30.16(30.16, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 27.17 month *b	24.34(23.26, 25.42)	25.28(24.36, 26.20)	-0.94(-2.36, 0.48) p = 0.1948*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.2099
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.491(0.795, 2.796)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Neutrophil count decreased Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep31.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Back pain
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	24 (10.9)	18 (8.0)	
Time to TEAE PT - Back pain, n (%)	24 (10.9)	18 (8.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	197 (89.1)	207 (92.0)	
Cut-off Date, n (%)	61 (27.6)	44 (19.6)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	131 (59.3)	161 (71.6)	
Minimum *a, month	0.03	0.26	
25th percentile (95% CI)	- (22.01, -)	- (26.61, -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 26.25 month *b	23.73(22.76, 24.70)	24.25(23.31, 25.19)	-0.53(-1.88, 0.82) p = 0.4444*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.5161
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.225(0.664, 2.259)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Back pain Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep32.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Blood alkaline phosphatase increased
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	23 (10.4)	20 (8.9)	
Time to TEAE PT - Blood alkaline phosphatase increased, n (%)	23 (10.4)	20 (8.9)	
Number of Patients Censored, n (%)	198 (89.6)	205 (91.1)	
Cut-off Date, n (%)	62 (28.1)	44 (19.6)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	132 (59.7)	160 (71.1)	
Minimum *a, month	0.39	0.16	
25th percentile (95% CI)	- (30.32, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 27.17 month *b	24.57(23.52, 25.62)	24.72(23.66, 25.77)	-0.15(-1.64, 1.34) p = 0.8433*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.8029
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.079(0.591, 1.970)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Blood alkaline phosphatase increased Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep33.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE PT - Dry eye
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	22 (10.0)	23 (10.2)	
Time to TEAE PT - Dry eye, n (%)	22 (10.0)	23 (10.2)	
Number of Patients Censored, n (%)	199 (90.0)	202 (89.8)	
Cut-off Date, n (%)	59 (26.7)	43 (19.1)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	135 (61.1)	158 (70.2)	
Minimum *a, month	0.13	0.16	
25th percentile (95% CI)	- (25.56, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 26.25 month *b	23.85(22.86, 24.83)	23.54(22.48, 24.61)	0.30(-1.15, 1.75) p = 0.6815*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.7947
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.925(0.515, 1.662)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE PT - Dry eye Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaep34.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Skin and subcutaneous tissue disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	212 (95.9)	216 (96.0)	
Time to TEAE SOC - Skin and subcutaneous tissue disorders, n (%)	212 (95.9)	216 (96.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	9 (4.1)	9 (4.0)	
Cut-off Date, n (%)	1 (0.5)	1 (0.4)	
Death Date, n (%)	1 (0.5)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	7 (3.2)	8 (3.6)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	0.20(0.16, 0.20)	0.16(0.13, 0.16)	
Median (95% CI)	0.26(0.23, 0.30)	0.26(0.23, 0.26)	0
75th percentile (95% CI)	0.46(0.39, 0.49)	0.46(0.36, 0.49)	
Maximum	18.17+	29.83+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 18.17 month *b	0.82(0.39, 1.24)	1.08(0.62, 1.54)	-0.26(-0.89, 0.36) p = 0.4129*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.5174
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.947(0.783, 1.145)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - Skin and subcutaneous tissue disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes01.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Gastrointestinal disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	203 (91.9)	201 (89.3)	
Time to TEAE SOC - Gastrointestinal disorders, n (%)	203 (91.9)	201 (89.3)	
Number of Patients Censored, n (%)	18 (8.1)	24 (10.7)	
Cut-off Date, n (%)	5 (2.3)	4 (1.8)	
Death Date, n (%)	2 (0.9)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	11 (5.0)	20 (8.9)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	0.16(0.13, 0.20)	0.16(0.13, 0.20)	
Median (95% CI)	0.43(0.30, 0.49)	0.39(0.26, 0.49)	0.03
75th percentile (95% CI)	1.94(1.05, 3.25)	1.41(0.95, 3.48)	
Maximum	23.69	29.83+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 23.69 month *b	2.95(2.13, 3.76)	3.10(2.21, 3.99)	-0.15(-1.36, 1.05) p = 0.8014*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.9520
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.994(0.817, 1.209)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - Gastrointestinal disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes02.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Infections and infestations Page 1 of 1
Safety Population 11:27 01NOV2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	178 (80.5)	171 (76.0)	
Time to TEAE SOC - Infections and infestations, n (%)	178 (80.5)	171 (76.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	43 (19.5)	54 (24.0)	
Cut-off Date, n (%)	12 (5.4)	6 (2.7)	
Death Date, n (%)	1 (0.5)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	30 (13.6)	48 (21.3)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	0.95(0.92, 1.35)	0.92(0.72, 1.15)	
Median (95% CI)	2.89(1.94, 3.52)	3.19(2.33, 3.75)	-0.30
75th percentile (95% CI)	7.75(5.75, 9.63)	9.63(6.37, 13.21)	
Maximum	25.76+	29.40+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 25.76 month *b	5.66(4.63, 6.69)	6.35(5.18, 7.51)	-0.69(-2.25, 0.87) p = 0.3854*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.4177
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.091(0.884, 1.346)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - Infections and infestations Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes03.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Investigations
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	161 (72.9)	139 (61.8)	
Time to TEAE SOC - Investigations, n (%)	161 (72.9)	139 (61.8)	
Number of Patients Censored, n (%)	60 (27.1)	86 (38.2)	
Cut-off Date, n (%)	19 (8.6)	16 (7.1)	
Death Date, n (%)	3 (1.4)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	38 (17.2)	70 (31.1)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	0.49(0.49, 0.53)	0.56(0.49, 0.92)	
Median (95% CI)	1.94(1.38, 3.22)	2.76(1.87, 6.93)	-0.82
75th percentile (95% CI)	15.64(6.47, 30.32)	- (16.69, -)	
Maximum	30.32	29.83+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 22.14 month *b	7.01(5.80, 8.23)	9.04(7.72, 10.37)	-2.03(-3.83, -0.24) p = 0.0266*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0379
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.273(1.014, 1.599)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - Investigations Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes04.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - General disorders and administration site conditions Page 1 of 1
Safety Population 11:28 01NOV2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	150 (67.9)	111 (49.3)	
Time to TEAE SOC - General disorders and administration site conditions, n (%)	150 (67.9)	111 (49.3)	
Number of Patients Censored, n (%)	71 (32.1)	114 (50.7)	
Cut-off Date, n (%)	20 (9.0)	25 (11.1)	
Death Date, n (%)	2 (0.9)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	49 (22.2)	88 (39.1)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	1.02(0.69, 1.64)	3.91(2.27, 5.22)	
Median (95% CI)	5.52(3.71, 8.12)	11.99(8.84, 17.08)	-6.47
75th percentile (95% CI)	18.76(14.23, -)	- (25.43, -)	
Maximum	31.57+	34.76+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 22.90 month *b	9.28(8.03, 10.53)	12.77(11.45, 14.09)	-3.50(-5.31, -1.68) p = 0.0002*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.613(1.262, 2.062)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - General disorders and administration site conditions Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes05.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	147 (66.5)	103 (45.8)	
Time to TEAE SOC - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n (%)	147 (66.5)	103 (45.8)	
Number of Patients Censored, n (%)	74 (33.5)	122 (54.2)	
Cut-off Date, n (%)	20 (9.0)	23 (10.2)	
Death Date, n (%)	0	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	54 (24.4)	98 (43.6)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	1.58(0.95, 2.27)	3.32(1.87, 4.70)	
Median (95% CI)	6.28(4.63, 8.94)	17.48(11.07, 19.58)	-11.2
75th percentile (95% CI)	17.81(11.50, -)	- (- , -)	
Maximum	31.11+	34.79+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 20.53 month *b	8.77(7.68, 9.87)	12.41(11.23, 13.58)	-3.63(-5.24, -2.03) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.712(1.330, 2.204)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and PFS Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_soc_with_corrections.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes06.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Vascular disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	110 (49.8)	42 (18.7)	
Time to TEAE SOC - Vascular disorders, n (%)	110 (49.8)	42 (18.7)	
Number of Patients Censored, n (%)	111 (50.2)	183 (81.3)	
Cut-off Date, n (%)	26 (11.8)	40 (17.8)	
Death Date, n (%)	2 (0.9)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	83 (37.6)	142 (63.1)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	1.45(0.95, 2.43)	- (11.40, -)	
Median (95% CI)	14.03(9.26, 19.52)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (29.47, -)	- (- , -)	
Maximum	31.57+	34.79+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 22.14 month *b	12.35(11.04, 13.67)	18.26(17.20, 19.32)	-5.91(-7.60, -4.22) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			3.139(2.199, 4.481)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - Vascular disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes07.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Metabolism and nutrition disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	97 (43.9)	71 (31.6)	
Time to TEAE SOC - Metabolism and nutrition disorders, n (%)	97 (43.9)	71 (31.6)	
Number of Patients Censored, n (%)	124 (56.1)	154 (68.4)	
Cut-off Date, n (%)	38 (17.2)	32 (14.2)	
Death Date, n (%)	2 (0.9)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	84 (38.0)	120 (53.3)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	2.33(1.61, 4.99)	7.82(3.71, 11.10)	
Median (95% CI)	21.26(14.09, -)	29.47(29.47, -)	-8.21
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (29.47, -)	
Maximum	33.87+	34.76+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 20.44 month *b	12.85(11.67, 14.03)	14.79(13.67, 15.90)	-1.93(-3.56, -0.31) p = 0.0196*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0245
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.420(1.045, 1.929)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - Metabolism and nutrition disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes08.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Nervous system disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
11:28 01NOV2019
PDPM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	96 (43.4)	81 (36.0)	
Time to TEAE SOC - Nervous system disorders, n (%)	96 (43.4)	81 (36.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	125 (56.6)	144 (64.0)	
Cut-off Date, n (%)	37 (16.7)	23 (10.2)	
Death Date, n (%)	3 (1.4)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	85 (38.5)	120 (53.3)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	2.43(1.81, 4.70)	4.67(2.33, 8.18)	
Median (95% CI)	22.01(12.98, 33.02)	23.59(19.12, -)	-1.58
75th percentile (95% CI)	33.02(- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.02	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 20.53 month *b	12.91(11.71, 14.11)	14.00(12.83, 15.17)	-1.10(-2.77, 0.58) p = 0.1994*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.2142
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.205(0.896, 1.621)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - Nervous system disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes09.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Renal and urinary disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	86 (38.9)	35 (15.6)	
Time to TEAE SOC - Renal and urinary disorders, n (%)	86 (38.9)	35 (15.6)	
Number of Patients Censored, n (%)	135 (61.1)	190 (84.4)	
Cut-off Date, n (%)	31 (14.0)	42 (18.7)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	99 (44.8)	146 (64.9)	
Minimum *a, month	0.26	0.49	
25th percentile (95% CI)	6.54(4.34, 8.61)	- (21.65, -)	
Median (95% CI)	20.96(14.06, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (26.68, -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	34.76+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 20.96 month *b	14.30(13.16, 15.43)	18.14(17.24, 19.04)	-3.84(-5.30, -2.39) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			2.786(1.880, 4.129)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - Renal and urinary disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes10.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Musculoskeletal and connective tissue disorders Page 1 of 1
Safety Population 11:28 01NOV2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	78 (35.3)	68 (30.2)	
Time to TEAE SOC - Musculoskeletal and connective tissue disorders, n (%)	78 (35.3)	68 (30.2)	
Number of Patients Censored, n (%)	143 (64.7)	157 (69.8)	
Cut-off Date, n (%)	41 (18.6)	30 (13.3)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	97 (43.9)	125 (55.6)	
Minimum *a, month	0.03	0.13	
25th percentile (95% CI)	8.87(7.00, 11.83)	9.69(4.96, 13.11)	
Median (95% CI)	24.25(20.99, -)	- (21.62, -)	-
75th percentile (95% CI)	- (27.66, -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 20.44 month *b	15.25(14.22, 16.28)	15.23(14.17, 16.29)	0.02(-1.46, 1.50) p = 0.9825*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.7267
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.059(0.765, 1.467)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - Musculoskeletal and connective tissue disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes11.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Eye disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	49 (22.2)	59 (26.2)	
Time to TEAE SOC - Eye disorders, n (%)	49 (22.2)	59 (26.2)	
Number of Patients Censored, n (%)	172 (77.8)	166 (73.8)	
Cut-off Date, n (%)	48 (21.7)	32 (14.2)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	119 (53.8)	133 (59.1)	
Minimum *a, month	0.13	0.16	
25th percentile (95% CI)	20.63(7.49, -)	11.47(7.43, 17.94)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (22.11, -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	34.79+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 20.30 month *b	16.57(15.58, 17.56)	15.87(14.86, 16.87)	0.70(-0.71, 2.11) p = 0.3283*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.2116
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.786(0.537, 1.149)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - Eye disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes12.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Psychiatric disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	42 (19.0)	37 (16.4)	
Time to TEAE SOC - Psychiatric disorders, n (%)	42 (19.0)	37 (16.4)	
Number of Patients Censored, n (%)	179 (81.0)	188 (83.6)	
Cut-off Date, n (%)	59 (26.7)	44 (19.6)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	116 (52.5)	142 (63.1)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	- (12.91, -)	- (14.23, -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 25.33 month *b	20.74(19.48, 22.01)	21.25(20.04, 22.46)	-0.51(-2.26, 1.24) p = 0.5711*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.5553
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.143(0.734, 1.778)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - Psychiatric disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes13.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Blood and lymphatic system disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	33 (14.9)	13 (5.8)	
Time to TEAE SOC - Blood and lymphatic system disorders, n (%)	33 (14.9)	13 (5.8)	
Number of Patients Censored, n (%)	188 (85.1)	212 (94.2)	
Cut-off Date, n (%)	52 (23.5)	45 (20.0)	
Death Date, n (%)	2 (0.9)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	134 (60.6)	165 (73.3)	
Minimum *a, month	0.56	0.03	
25th percentile (95% CI)	30.82(22.11, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (30.82, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 25.07 month *b	21.87(20.82, 22.91)	23.66(22.89, 24.43)	-1.79(-3.10, -0.49) p = 0.0069*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0045
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			2.465(1.296, 4.687)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE SOC - Blood and lymphatic system disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes14.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE SOC - Injury, poisoning and procedural complications Page 1 of 1
Safety Population 10:45 20NOV2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	31 (14.0)	25 (11.1)	
Time to TEAE SOC - Injury, poisoning and procedural complications, n (%)	31 (14.0)	25 (11.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	190 (86.0)	200 (88.9)	
Cut-off Date, n (%)	55 (24.9)	41 (18.2)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	131 (59.3)	157 (69.8)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	33.05(18.89, -)	- (28.42, -)	
Median (95% CI)	33.05(33.05, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (33.05, -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 25.33 month *b	22.23(21.19, 23.28)	22.66(21.64, 23.68)	-0.43(-1.89, 1.03) p = 0.5665*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.5278
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.185(0.699, 2.010)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and PFS Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_soc_with_corrections.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttaes15.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G3.7: Sicherheit - SUE

Summary of Time to Serious TEAE SOC - Infections and infestations
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	22 (10.0)	6 (2.7)	
Time to Serious TEAE SOC - Infections and infestations, n (%)	22 (10.0)	6 (2.7)	
Number of Patients Censored, n (%)	199 (90.0)	219 (97.3)	
Cut-off Date, n (%)	59 (26.7)	49 (21.8)	
Death Date, n (%)	3 (1.4)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	137 (62.0)	168 (74.7)	
Minimum *a, month	0.30	0.49	
25th percentile (95% CI)	- (23.79, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 26.25 month *b	24.09(23.18, 25.00)	25.57(24.98, 26.16)	-1.48(-2.56, -0.40) p = 0.0073*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0039
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			3.483(1.411, 8.596)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to Serious TEAE SOC - Infections and infestations Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttsaes01.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to Serious TEAE SOC - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Page 1 of 1
Safety Population 10:45 20NOV2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	14 (6.3)	9 (4.0)	
Time to Serious TEAE SOC - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n (%)	14 (6.3)	9 (4.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	207 (93.7)	216 (96.0)	
Cut-off Date, n (%)	68 (30.8)	49 (21.8)	
Death Date, n (%)	1 (0.5)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	138 (62.4)	165 (73.3)	
Minimum *a, month	0.95	0.33	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 29.70 month *b	27.89(26.93, 28.84)	28.55(27.76, 29.33)	-0.66(-1.89, 0.57) p = 0.2939*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.3034
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.548(0.669, 3.578)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and PFS Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location:
/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_soc_with_corrections.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttsaes02.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to Serious TEAE SOC - Gastrointestinal disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	13 (5.9)	8 (3.6)	
Time to Serious TEAE SOC - Gastrointestinal disorders, n (%)	13 (5.9)	8 (3.6)	
Number of Patients Censored, n (%)	208 (94.1)	217 (96.4)	
Cut-off Date, n (%)	67 (30.3)	45 (20.0)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	137 (62.0)	170 (75.6)	
Minimum *a, month	0.16	0.39	
25th percentile (95% CI)	- (26.15, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 27.83 month *b	26.30(25.46, 27.14)	26.75(25.96, 27.54)	-0.45(-1.61, 0.70) p = 0.4442*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.3292
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.547(0.640, 3.739)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to Serious TEAE SOC - Gastrointestinal disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttsaes03.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G3.8: Sicherheit - Schwere UE

Summary of Time to TEAE >= 3 PT - Hypertension
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	52 (23.5)	12 (5.3)	
Time to TEAE >= 3 PT - Hypertension, n (%)	52 (23.5)	12 (5.3)	
Number of Patients Censored, n (%)	169 (76.5)	213 (94.7)	
Cut-off Date, n (%)	48 (21.7)	46 (20.4)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	117 (52.9)	166 (73.8)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	16.20(6.44, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 24.80 month *b	19.39(18.09, 20.68)	23.45(22.68, 24.22)	-4.06(-5.57, -2.56) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			4.557(2.432, 8.540)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE >= 3 PT - Hypertension Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttgr3p01.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE >= 3 PT - Dermatitis acneiform
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	33 (14.9)	20 (8.9)	
Time to TEAE >= 3 PT - Dermatitis acneiform, n (%)	33 (14.9)	20 (8.9)	
Number of Patients Censored, n (%)	188 (85.1)	205 (91.1)	
Cut-off Date, n (%)	59 (26.7)	46 (20.4)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	125 (56.6)	157 (69.8)	
Minimum *a, month	0.20	0.20	
25th percentile (95% CI)	- (26.71, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 26.25 month *b	22.62(21.44, 23.80)	23.99(23.01, 24.96)	-1.37(-2.89, 0.16) p = 0.0798*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0603
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.693(0.971, 2.951)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE >= 3 PT - Dermatitis acneiform Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttgr3p02.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE >= 3 PT - Alanine aminotransferase increased
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
11:15 01NOV2019
PDPM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	19 (8.6)	17 (7.6)	
Time to TEAE >= 3 PT - Alanine aminotransferase increased, n (%)	19 (8.6)	17 (7.6)	
Number of Patients Censored, n (%)	202 (91.4)	208 (92.4)	
Cut-off Date, n (%)	63 (28.5)	43 (19.1)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	134 (60.6)	163 (72.4)	
Minimum *a, month	0.03	1.05	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 27.66 month *b	25.37(24.36, 26.38)	25.65(24.70, 26.60)	-0.28(-1.66, 1.10) p = 0.6913*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.7427
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.113(0.578, 2.144)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE >= 3 PT - Alanine aminotransferase increased Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttgr3p03.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE >= 3 PT - Diarrhoea
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	16 (7.2)	3 (1.3)	
Time to TEAE >= 3 PT - Diarrhoea, n (%)	16 (7.2)	3 (1.3)	
Number of Patients Censored, n (%)	205 (92.8)	222 (98.7)	
Cut-off Date, n (%)	65 (29.4)	48 (21.3)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	135 (61.1)	172 (76.4)	
Minimum *a, month	0.23	1.35+	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 29.70 month *b	27.61(26.60, 28.63)	29.21(28.52, 29.90)	-1.60(-2.83, -0.37) p = 0.0108*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0028
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			5.359(1.561,>9.999)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE >= 3 PT - Diarrhoea Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttgr3p04.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE >= 3 SOC - Vascular disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
11:29 01NOV2019
PDPM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	54 (24.4)	14 (6.2)	
Time to TEAE >= 3 SOC - Vascular disorders, n (%)	54 (24.4)	14 (6.2)	
Number of Patients Censored, n (%)	167 (75.6)	211 (93.8)	
Cut-off Date, n (%)	48 (21.7)	46 (20.4)	
Death Date, n (%)	3 (1.4)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	116 (52.5)	164 (72.9)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	15.38(6.21, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 24.15 month *b	18.73(17.46, 20.00)	22.66(21.88, 23.44)	-3.93(-5.42, -2.44) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			4.076(2.264, 7.340)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE >= 3 SOC - Vascular disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttgr3s01.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE >= 3 SOC - Skin and subcutaneous tissue disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	44 (19.9)	40 (17.8)	
Time to TEAE >= 3 SOC - Skin and subcutaneous tissue disorders, n (%)	44 (19.9)	40 (17.8)	
Number of Patients Censored, n (%)	177 (80.1)	185 (82.2)	
Cut-off Date, n (%)	55 (24.9)	44 (19.6)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	118 (53.4)	139 (61.8)	
Minimum *a, month	0.10	0.20	
25th percentile (95% CI)	26.71(7.82, -)	- (11.53, -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 24.87 month *b	20.30(19.06, 21.54)	20.65(19.46, 21.85)	-0.35(-2.08, 1.37) p = 0.6867*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.5969
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.122(0.731, 1.722)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE >= 3 SOC - Skin and subcutaneous tissue disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttgr3s02.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE >= 3 SOC - Infections and infestations Page 1 of 1
Safety Population 11:29 01NOV2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	38 (17.2)	15 (6.7)	
Time to TEAE >= 3 SOC - Infections and infestations, n (%)	38 (17.2)	15 (6.7)	
Number of Patients Censored, n (%)	183 (82.8)	210 (93.3)	
Cut-off Date, n (%)	55 (24.9)	48 (21.3)	
Death Date, n (%)	2 (0.9)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	126 (57.0)	160 (71.1)	
Minimum *a, month	0.10	0.30	
25th percentile (95% CI)	23.49(20.37, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	33.38(33.38, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (33.38, -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 24.90 month *b	21.36(20.29, 22.43)	23.27(22.45, 24.09)	-1.92(-3.27, -0.56) p = 0.0054*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0017
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			2.523(1.387, 4.590)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE >= 3 SOC - Infections and infestations Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttgr3s03.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE >= 3 SOC - Investigations
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	38 (17.2)	27 (12.0)	
Time to TEAE >= 3 SOC - Investigations, n (%)	38 (17.2)	27 (12.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	183 (82.8)	198 (88.0)	
Cut-off Date, n (%)	58 (26.2)	39 (17.3)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	121 (54.8)	157 (69.8)	
Minimum *a, month	0.03	0.49	
25th percentile (95% CI)	- (14.72, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 25.07 month *b	21.15(20.00, 22.29)	22.19(21.15, 23.23)	-1.04(-2.58, 0.50) p = 0.1866*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.2101
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.367(0.834, 2.241)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE >= 3 SOC - Investigations Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttgr3s04.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE >= 3 SOC - Gastrointestinal disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	30 (13.6)	9 (4.0)	
Time to TEAE >= 3 SOC - Gastrointestinal disorders, n (%)	30 (13.6)	9 (4.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	191 (86.4)	216 (96.0)	
Cut-off Date, n (%)	63 (28.5)	46 (20.4)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	123 (55.7)	168 (74.7)	
Minimum *a, month	0.16	0.30	
25th percentile (95% CI)	- (22.54, -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 25.76 month *b	22.51(21.41, 23.61)	24.73(24.02, 25.43)	-2.21(-3.52, -0.91) p = 0.0009*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0007
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			3.356(1.592, 7.073)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE >= 3 SOC - Gastrointestinal disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttgr3s05.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE >= 3 SOC - Metabolism and nutrition disorders
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	18 (8.1)	13 (5.8)	
Time to TEAE >= 3 SOC - Metabolism and nutrition disorders, n (%)	18 (8.1)	13 (5.8)	
Number of Patients Censored, n (%)	203 (91.9)	212 (94.2)	
Cut-off Date, n (%)	64 (29.0)	48 (21.3)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	135 (61.1)	162 (72.0)	
Minimum *a, month	0.03	0.16	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 27.86 month *b	25.67(24.67, 26.66)	26.32(25.47, 27.17)	-0.65(-1.96, 0.65) p = 0.3279*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.3888
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.368(0.670, 2.793)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE >= 3 SOC - Metabolism and nutrition disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttgr3s06.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to TEAE >= 3 SOC - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Page 1 of 1
Safety Population 11:29 01NOV2019
I4T-MC-JVCY PDPM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	18 (8.1)	13 (5.8)	
Time to TEAE >= 3 SOC - Metabolism and nutrition disorders, n (%)	18 (8.1)	13 (5.8)	
Number of Patients Censored, n (%)	203 (91.9)	212 (94.2)	
Cut-off Date, n (%)	64 (29.0)	48 (21.3)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	135 (61.1)	162 (72.0)	
Minimum *a, month	0.03	0.16	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 27.86 month *b	25.67(24.67, 26.66)	26.32(25.47, 27.17)	-0.65(-1.96, 0.65) p = 0.3279*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.3888
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.368(0.670, 2.793)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to TEAE >= 3 SOC - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_os_3_ae_inc_params_ttgr3s07.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G3.9: Sicherheit - UE von besonderem Interesse

Summary of Time to AESI - Infusion related reaction
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
9:28 12NOV2019
DDDM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	186 (84.2)	188 (83.6)	
Time to AESI - Infusion related reaction, n (%)	186 (84.2)	188 (83.6)	
Number of Patients Censored, n (%)	35 (15.8)	37 (16.4)	
Cut-off Date, n (%)	11 (5.0)	6 (2.7)	
Death Date, n (%)	2 (0.9)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	22 (10.0)	31 (13.8)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	0.20(0.20, 0.23)	0.16(0.16, 0.20)	
Median (95% CI)	0.30(0.26, 0.33)	0.26(0.26, 0.30)	0.03
75th percentile (95% CI)	1.48(0.49, 5.06)	1.18(0.43, 4.60)	
Maximum	31.34+	29.40+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 28.94 month *b	4.47(3.13, 5.81)	4.84(3.46, 6.22)	-0.37(-2.29, 1.55) p = 0.7050*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.5530
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.942(0.769, 1.153)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Infusion related reaction Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi01.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Hypertension
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	100 (45.2)	27 (12.0)	
Time to AESI - Hypertension, n (%)	100 (45.2)	27 (12.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	121 (54.8)	198 (88.0)	
Cut-off Date, n (%)	29 (13.1)	43 (19.1)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	88 (39.8)	154 (68.4)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	1.64(0.99, 3.25)	- (- , -)	
Median (95% CI)	16.20(10.25, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	31.57+	34.79+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 23.23 month *b	13.53(12.13, 14.93)	20.53(19.56, 21.50)	-7.00(-8.71, -5.29) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			4.454(2.910, 6.817)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Hypertension Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi02.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Proteinuria
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
9:28 12NOV2019
DDDM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	76 (34.4)	19 (8.4)	
Time to AESI - Proteinuria, n (%)	76 (34.4)	19 (8.4)	
Number of Patients Censored, n (%)	145 (65.6)	206 (91.6)	
Cut-off Date, n (%)	35 (15.8)	44 (19.6)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	105 (47.5)	160 (71.1)	
Minimum *a, month	0.26	0.49	
25th percentile (95% CI)	8.12(5.39, 12.02)	- (- , -)	
Median (95% CI)	23.95(16.49, -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	34.79+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 21.59 month *b	15.44(14.31, 16.58)	19.98(19.25, 20.71)	-4.53(-5.89, -3.18) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			4.460(2.697, 7.375)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Proteinuria Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi03.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Arterial thromboembolic events
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	2 (0.9)	0	
Time to AESI - Arterial thromboembolic events, n (%)	2 (0.9)	0	
Number of Patients Censored, n (%)	219 (99.1)	225 (100.0)	
Cut-off Date, n (%)	68 (30.8)	49 (21.8)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	147 (66.5)	174 (77.3)	
Minimum *a, month	1.02+	1.35+	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 33.41 month *b	33.11(32.52, 33.70)	- (- , -)	- (- , -) p = NC *c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.1600
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			>9.999(0 , -)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Arterial thromboembolic events Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi04.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Venous thromboembolic events
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
9:28 12NOV2019
DDDM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	7 (3.2)	9 (4.0)	
Time to AESI - Venous thromboembolic events, n (%)	7 (3.2)	9 (4.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	214 (96.8)	216 (96.0)	
Cut-off Date, n (%)	68 (30.8)	47 (20.9)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	141 (63.8)	167 (74.2)	
Minimum *a, month	0.13	1.18	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 28.78 month *b	27.90(27.21, 28.59)	27.60(26.80, 28.40)	0.30(-0.76, 1.35) p = 0.5819*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.5639
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.748(0.278, 2.011)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Venous thromboembolic events Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi05.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Bleeding / hemorrhage events
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	121 (54.8)	59 (26.2)	
Time to AESI - Bleeding / hemorrhage events, n (%)	121 (54.8)	59 (26.2)	
Number of Patients Censored, n (%)	100 (45.2)	166 (73.8)	
Cut-off Date, n (%)	22 (10.0)	33 (14.7)	
Death Date, n (%)	3 (1.4)	1 (0.4)	
Last Dose + 30 days, n (%)	75 (33.9)	132 (58.7)	
Minimum *a, month	0.07	0.07	
25th percentile (95% CI)	2.43(1.87, 3.38)	14.09(5.95, 22.54)	
Median (95% CI)	9.46(7.39, 13.57)	- (22.80, -)	-
75th percentile (95% CI)	- (21.19, -)	- (- , -)	
Maximum	30.13+	33.58+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 20.76 month *b	10.97(9.79, 12.15)	16.15(15.08, 17.23)	-5.18(-6.78, -3.59) p = <.0001*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = <.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			2.502(1.831, 3.420)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Bleeding / hemorrhage events Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi06.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - GI hemorrhage events
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
9:28 12NOV2019
DDDM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	23 (10.4)	6 (2.7)	
Time to AESI - GI hemorrhage events, n (%)	23 (10.4)	6 (2.7)	
Number of Patients Censored, n (%)	198 (89.6)	219 (97.3)	
Cut-off Date, n (%)	60 (27.1)	48 (21.3)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	133 (60.2)	169 (75.1)	
Minimum *a, month	0.30	0.26	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.41+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 26.25 month *b	23.74(22.74, 24.73)	25.54(24.92, 26.16)	-1.80(-2.97, -0.64) p = 0.0025*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0020
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			3.743(1.523, 9.200)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - GI hemorrhage events Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi07.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Pulmonary hemorrhage events
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	15 (6.8)	4 (1.8)	
Time to AESI - Pulmonary hemorrhage events, n (%)	15 (6.8)	4 (1.8)	
Number of Patients Censored, n (%)	206 (93.2)	221 (98.2)	
Cut-off Date, n (%)	63 (28.5)	48 (21.3)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	139 (62.9)	171 (76.0)	
Minimum *a, month	0.13	0.13	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 29.70 month *b	27.74(26.75, 28.73)	29.17(28.58, 29.76)	-1.43(-2.59, -0.28) p = 0.0147*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0143
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			3.632(1.204,>9.999)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Pulmonary hemorrhage events Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi08.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Gastrointestinal perforation
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	1 (0.5)	0	
Time to AESI - Gastrointestinal perforation, n (%)	1 (0.5)	0	
Number of Patients Censored, n (%)	220 (99.5)	225 (100.0)	
Cut-off Date, n (%)	69 (31.2)	49 (21.8)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	146 (66.1)	174 (77.3)	
Minimum *a, month	1.02+	1.35+	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 33.87 month *b	33.72(- , -)	- (- , -)	- (- , -) p = NC *c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.3085
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			>9.999(0 , -)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Gastrointestinal perforation Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi09.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Congestive heart failure
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
9:29 12NOV2019
DDDM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	4 (1.8)	1 (0.4)	
Time to AESI - Congestive heart failure, n (%)	4 (1.8)	1 (0.4)	
Number of Patients Censored, n (%)	217 (98.2)	224 (99.6)	
Cut-off Date, n (%)	68 (30.8)	49 (21.8)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	145 (65.6)	173 (76.9)	
Minimum *a, month	1.02+	1.35+	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 31.41 month *b	30.84(30.21, 31.48)	31.27(- , -)	-0.43(- , -) p = NC *c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.2094
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			3.709(0.413,>9.999)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Congestive heart failure Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi10.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Healing complication
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	2 (0.9)	1 (0.4)	
Time to AESI - Healing complication, n (%)	2 (0.9)	1 (0.4)	
Number of Patients Censored, n (%)	219 (99.1)	224 (99.6)	
Cut-off Date, n (%)	68 (30.8)	49 (21.8)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	147 (66.5)	173 (76.9)	
Minimum *a, month	1.02+	1.35+	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 31.97 month *b	31.68(31.13, 32.24)	31.83(- , -)	-0.14(- , -) p = NC *c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.6127
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.844(0.166,>9.999)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Healing complication Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi11.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Fistula
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	2 (0.9)	0	
Time to AESI - Fistula, n (%)	2 (0.9)	0	
Number of Patients Censored, n (%)	219 (99.1)	225 (100.0)	
Cut-off Date, n (%)	69 (31.2)	49 (21.8)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	146 (66.1)	174 (77.3)	
Minimum *a, month	0.53	1.35+	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 33.41 month *b	33.11(32.54, 33.69)	- (- , -)	- (- , -) p = NC *c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.1545
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			>9.999(0 , -)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Fistula Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi12.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Liver Injury/Failure
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
9:29 12NOV2019
DDDM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	140 (63.3)	120 (53.3)	
Time to AESI - Liver Injury/Failure, n (%)	140 (63.3)	120 (53.3)	
Number of Patients Censored, n (%)	81 (36.7)	105 (46.7)	
Cut-off Date, n (%)	23 (10.4)	21 (9.3)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	54 (24.4)	84 (37.3)	
Minimum *a, month	0.03	0.10	
25th percentile (95% CI)	0.49(0.49, 0.59)	0.95(0.56, 1.38)	
Median (95% CI)	2.73(1.45, 4.57)	9.66(2.33, 16.69)	-6.93
75th percentile (95% CI)	- (19.12, -)	- (- , -)	
Maximum	31.34+	34.76+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 19.61 month *b	7.92(6.74, 9.09)	9.97(8.77, 11.16)	-2.05(-3.73, -0.37) p = 0.0167*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.0229
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			1.328(1.041, 1.696)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Liver Injury/Failure Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi13.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome Page 1 of 1
Safety Population 9:29 12NOV2019
I4T-MC-JVCY DDDM
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	0	0	
Number of Patients Censored, n (%)	221 (100.0)	225 (100.0)	
Cut-off Date, n (%)	69 (31.2)	49 (21.8)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	147 (66.5)	174 (77.3)	
Minimum *a, month	1.02+	1.35+	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 33.87 month *b	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -) p = NC *c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = NC
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			- (- , -)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi14.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Interstitial lung disease
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

Page 1 of 1
9:29 12NOV2019
DDDM

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	4 (1.8)	7 (3.1)	
Time to AESI - Interstitial lung disease, n (%)	4 (1.8)	7 (3.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	217 (98.2)	218 (96.9)	
Cut-off Date, n (%)	67 (30.3)	49 (21.8)	
Death Date, n (%)	4 (1.8)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	146 (66.1)	167 (74.2)	
Minimum *a, month	1.02+	0.07	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 29.83 month *b	29.31(28.72, 29.89)	28.92(28.20, 29.64)	0.39(-0.54, 1.32) p = 0.4133*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.3551
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.564(0.165, 1.929)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Interstitial lung disease Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi15.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Skin Reactions
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	212 (95.9)	216 (96.0)	
Time to AESI - Skin Reactions, n (%)	212 (95.9)	216 (96.0)	
Number of Patients Censored, n (%)	9 (4.1)	9 (4.0)	
Cut-off Date, n (%)	1 (0.5)	1 (0.4)	
Death Date, n (%)	1 (0.5)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	7 (3.2)	8 (3.6)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	0.20(0.16, 0.20)	0.16(0.13, 0.16)	
Median (95% CI)	0.26(0.23, 0.30)	0.23(0.23, 0.26)	0.03
75th percentile (95% CI)	0.46(0.39, 0.49)	0.43(0.36, 0.49)	
Maximum	18.17+	29.83+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 18.17 month *b	0.81(0.39, 1.24)	1.06(0.60, 1.52)	-0.25(-0.87, 0.38) p = 0.4434*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.2918
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.911(0.753, 1.101)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Skin Reactions Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi16.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Diarrhoea
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	155 (70.1)	160 (71.1)	
Time to AESI - Diarrhoea, n (%)	155 (70.1)	160 (71.1)	
Number of Patients Censored, n (%)	66 (29.9)	65 (28.9)	
Cut-off Date, n (%)	20 (9.0)	11 (4.9)	
Death Date, n (%)	2 (0.9)	0	
Last Dose + 30 days, n (%)	44 (19.9)	54 (24.0)	
Minimum *a, month	0.03	0.03	
25th percentile (95% CI)	0.23(0.16, 0.36)	0.26(0.20, 0.30)	
Median (95% CI)	1.54(0.92, 2.76)	0.95(0.53, 1.81)	0.59
75th percentile (95% CI)	- (11.10, -)	17.64(7.85, -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 23.92 month *b	7.91(6.55, 9.28)	7.29(5.94, 8.64)	0.62(-1.30, 2.54) p = 0.5259*c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.4159
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.912(0.731, 1.138)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Diarrhoea Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi17.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Summary of Time to AESI - Nail disorder
Safety Population
I4T-MC-JVCY
Cutoff Date: 2019-1-23

	Ramucirumab+ Erlotinib (N=221)	Placebo+ Erlotinib (N=225)	Treatment Effect/Difference / p-value*d
Number of Events, n (%)	3 (1.4)	1 (0.4)	
Time to AESI - Nail disorder, n (%)	3 (1.4)	1 (0.4)	
Number of Patients Censored, n (%)	218 (98.6)	224 (99.6)	
Cut-off Date, n (%)	67 (30.3)	49 (21.8)	
Death Date, n (%)	5 (2.3)	2 (0.9)	
Last Dose + 30 days, n (%)	146 (66.1)	173 (76.9)	
Minimum *a, month	1.02+	1.35+	
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	-
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	
Maximum	33.87+	35.22+	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 31.41 month *b	30.96(30.34, 31.58)	31.26(- , -)	-0.30(- , -) p = NC *c
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p = 0.3695
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			2.708(0.281,>9.999)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Time to AESI - Nail disorder Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;
*b - Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
*c - 2-sided p-value based on normal approximation
*d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Placebo+Erlotinib

Program Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/programs/tfl/primary/German_Dossier/o_tte_summ_ae_aesi_kh_edit.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/misc6/output/shared/tfl/German_Dossier/o_tte_summ_ae_3_aesi_ttaesi18.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvcy/csr1/data/analysis/shared

Anhang 4-G4: Tabellen - Subgruppen

Anhang 4-G4.1: Mortalität

Tabelle 4-1: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität						
Gesamtüberleben						
Geschlecht						0,7341
Männlich	14/83 (16,87)	NE [NE; NE]	17/83 (20,48)	NE [NE; NE]	0,81 [0,40; 1,64] 0,5510	
Weiblich	23/141 (16,31)	NE [NE; NE]	25/142 (17,61)	NE [NE; NE]	0,96 [0,54; 1,69] 0,8800	
Altersgruppe 1						0,5077
< 65 Jahre	11/102 (10,78)	NE [NE; NE]	16/114 (14,04)	NE [NE; NE]	0,72 [0,33; 1,56] 0,4027	
>= 65 Jahre	26/122 (21,31)	NE [28,29; NE]	26/111 (23,42)	NE [NE; NE]	1,00 [0,58; 1,72] 0,9989	
Altersgruppe 2						0,1607
< 70 Jahre	19/160 (11,88)	NE [NE; NE]	29/166 (17,47)	NE [NE; NE]	0,69 [0,39; 1,23] 0,2016	
>= 70 Jahre	18/64 (28,13)	NE [26,48; NE]	13/59 (22,03)	NE [27,01; NE]	1,33 [0,65; 2,71] 0,4356	
Altersgruppe 3						0,7389
< 75 Jahre	28/195 (14,36)	NE [NE; NE]	33/196 (16,84)	NE [NE; NE]	0,87 [0,53; 1,44] 0,5875	
>= 75 Jahre	9/29 (31,03)	28,52 [17,91; NE]	9/29 (31,03)	NE [18,69; NE]	1,04 [0,41; 2,64] 0,9293	
Geographische Region						0,5131
Ostasien	26/166 (15,66)	NE [NE; NE]	32/170 (18,82)	NE [NE; NE]	0,82 [0,49; 1,38] 0,4632	
Andere	11/58 (18,97)	NE [24,87; NE]	10/55 (18,18)	NE [NE; NE]	1,10 [0,47; 2,58] 0,8344	
ECOG PS zu Baseline						0,3654

Tabelle 4-1: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	9/116 (7,76)	NE [NE; NE]	15/119 (12,61)	NE [NE; NE]	0,65 [0,28; 1,48] 0,2975	
ECOG PS: 1	28/108 (25,93)	NE [NE; NE]	27/106 (25,47)	NE [27,80; NE]	1,02 [0,60; 1,73] 0,9554	
Raucherstatus						0,1978
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	15/64 (23,44)	NE [28,52; NE]	12/73 (16,44)	NE [NE; NE]	1,64 [0,77; 3,51] 0,1951	
Nichtraucher (niemals)	18/134 (13,43)	NE [NE; NE]	27/139 (19,42)	NE [NE; NE]	0,68 [0,38; 1,24] 0,2085	
Unbekannt	4/26 (15,38)	NE [NE; NE]	3/13 (23,08)	NE [11,40; NE]	0,62 [0,14; 2,79] 0,5218	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,0145
Stadium IV	30/195 (15,38)	NE [NE; NE]	40/189 (21,16)	NE [NE; NE]	0,72 [0,45; 1,15] 0,1671	
Andere	7/29 (24,14)	28,52 [22,34; NE]	1/34 (2,94)	NE [NE; NE]	11,55 [1,42; 94,23] 0,0039	
Lebermetastasen zu Baseline						0,3741
Ja	4/21 (19,05)	NE [19,15; NE]	7/24 (29,17)	NE [16,00; NE]	0,51 [0,15; 1,75] 0,2759	
Nein	33/203 (16,26)	NE [NE; NE]	35/201 (17,41)	NE [NE; NE]	0,98 [0,61; 1,57] 0,9148	
EGFR-Mutation						0,0657
Exon 19 Deletion	21/123 (17,07)	NE [NE; NE]	15/120 (12,50)	NE [NE; NE]	1,44 [0,74; 2,80] 0,2768	
Exon 21 Substitution	16/99 (16,16)	NE [NE; NE]	27/105 (25,71)	NE [27,01; NE]	0,61 [0,33; 1,14] 0,1183	
EGFR-Testmethode						0,1172
Therascreen/Cobas	15/96 (15,63)	NE [NE; NE]	24/101 (23,76)	NE [27,80; NE]	0,62 [0,32; 1,18] 0,1390	
Andere	22/128 (17,19)	NE [NE; NE]	18/124 (14,52)	NE [NE; NE]	1,28 [0,69; 2,39] 0,4355	

Tabelle 4-1: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Anhang 4-G4.2: Morbidität

Tabelle 4-2: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben						
Geschlecht						0,1678
Männlich	43/83 (51,81)	19,58 [15,21; 22,37]	64/83 (77,11)	10,88 [8,35; 12,52]	0,51 [0,34; 0,75] 0,0005	
Weiblich	79/141 (56,03)	17,97 [14,65; 21,55]	94/142 (66,20)	12,55 [11,11; 15,47]	0,73 [0,54; 0,99] 0,0407	
Altersgruppe 1						0,2085
< 65 Jahre	57/102 (55,88)	20,57 [15,08; 22,18]	92/114 (80,70)	12,49 [11,11; 13,64]	0,53 [0,38; 0,75] 0,0002	
>= 65 Jahre	65/122 (53,28)	19,22 [15,15; 21,95]	66/111 (59,46)	11,11 [9,10; 19,22]	0,77 [0,55; 1,09] 0,1388	
Altersgruppe 2						0,0278
< 70 Jahre	88/160 (55,00)	19,35 [15,08; 21,55]	128/166 (77,11)	11,24 [10,84; 12,65]	0,54 [0,41; 0,71] 0,0000	
>= 70 Jahre	34/64 (53,13)	21,42 [15,15; 22,14]	30/59 (50,85)	19,22 [10,61; 27,63]	1,04 [0,64; 1,71] 0,8690	
Altersgruppe 3						0,4591
< 75 Jahre	107/195 (54,87)	19,38 [15,47; 21,91]	141/196 (71,94)	12,42 [10,97; 13,64]	0,62 [0,48; 0,79] 0,0001	
>= 75 Jahre	15/29 (51,72)	21,42 [9,95; NE]	17/29 (58,62)	10,97 [7,13; 19,38]	0,79 [0,39; 1,59] 0,5098	
Geographische Region						0,9752
Ostasien	94/166 (56,63)	19,35 [15,21; 21,95]	124/170 (72,94)	12,45 [11,11; 13,87]	0,64 [0,49; 0,83] 0,0009	
Andere	28/58 (48,28)	20,57 [14,65; 25,99]	34/55 (61,82)	10,88 [8,35; 19,42]	0,61 [0,36; 1,01] 0,0523	
ECOG PS zu Baseline						0,4982

Tabelle 4-2: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	51/116 (43,97)	22,14 [19,35; 25,10]	77/119 (64,71)	12,52 [10,97; 15,24]	0,58 [0,41; 0,83] 0,0027	
ECOG PS: 1	71/108 (65,74)	15,38 [13,90; 19,38]	81/106 (76,42)	11,27 [9,82; 13,04]	0,67 [0,49; 0,93] 0,0147	
Raucherstatus						0,1432
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	32/64 (50,00)	16,56 [13,90; 22,08]	55/73 (75,34)	10,94 [8,51; 12,72]	0,58 [0,37; 0,90] 0,0134	
Nichtraucher (niemals)	74/134 (55,22)	20,76 [15,18; 22,18]	91/139 (65,47)	13,41 [11,17; 15,67]	0,69 [0,51; 0,95] 0,0199	
Unbekannt	16/26 (61,54)	17,61 [13,31; 22,18]	12/13 (92,31)	8,35 [4,11; 11,24]	0,24 [0,10; 0,57] 0,0005	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,6554
Stadium IV	111/195 (56,92)	19,38 [15,38; 21,55]	135/189 (71,43)	11,27 [10,84; 13,04]	0,62 [0,48; 0,80] 0,0002	
Andere	11/29 (37,93)	16,49 [13,93; NE]	21/34 (61,76)	19,35 [10,84; 24,87]	0,74 [0,35; 1,54] 0,4126	
Lebermetastasen zu Baseline						0,6593
Ja	12/21 (57,14)	19,35 [13,83; 23,56]	17/24 (70,83)	11,11 [5,88; 19,19]	0,48 [0,23; 1,02] 0,0521	
Nein	110/203 (54,19)	19,38 [15,21; 21,95]	141/201 (70,15)	12,39 [10,91; 13,83]	0,65 [0,51; 0,84] 0,0008	
EGFR-Mutation						0,7305
Exon 19 Deletion	64/123 (52,03)	19,58 [15,15; 22,18]	84/120 (70,00)	12,49 [11,07; 15,31]	0,65 [0,47; 0,90] 0,0098	
Exon 21 Substitution	58/99 (58,59)	19,35 [14,10; 21,91]	74/105 (70,48)	11,20 [9,63; 13,83]	0,62 [0,44; 0,87] 0,0060	
EGFR-Testmethode						0,0028
Therascreen/Cobas	46/96 (47,92)	22,08 [19,58; 25,10]	74/101 (73,27)	11,17 [9,69; 13,64]	0,40 [0,27; 0,58] 0,0000	
Andere	76/128 (59,38)	15,18 [13,87; 19,35]	84/124 (67,74)	12,45 [11,07; 15,31]	0,87 [0,64; 1,19] 0,3928	

Tabelle 4-2: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-3: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben 2 aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben 2						
Geschlecht						0,2900
Männlich	22/83 (26,51)	NE [26,58; NE]	33/83 (39,76)	26,28 [23,69; NE]	0,59 [0,34; 1,01] 0,0494	
Weiblich	39/141 (27,66)	33,08 [33,08; NE]	46/142 (32,39)	NE [28,03; NE]	0,85 [0,56; 1,31] 0,4581	
Altersgruppe 1						0,8134
< 65 Jahre	24/102 (23,53)	NE [33,08; NE]	35/114 (30,70)	NE [26,28; NE]	0,70 [0,41; 1,17] 0,1711	
>= 65 Jahre	37/122 (30,33)	NE [26,48; NE]	44/111 (39,64)	NE [21,82; NE]	0,76 [0,49; 1,17] 0,2094	
Altersgruppe 2						0,1201
< 70 Jahre	39/160 (24,38)	NE [33,08; NE]	60/166 (36,14)	NE [26,15; NE]	0,62 [0,42; 0,93] 0,0206	
>= 70 Jahre	22/64 (34,38)	28,52 [22,34; NE]	19/59 (32,20)	NE [21,82; NE]	1,10 [0,59; 2,03] 0,7699	
Altersgruppe 3						0,3384
< 75 Jahre	48/195 (24,62)	NE [33,08; NE]	66/196 (33,67)	NE [27,80; NE]	0,69 [0,48; 1,01] 0,0521	
>= 75 Jahre	13/29 (44,83)	22,34 [17,54; 28,52]	13/29 (44,83)	NE [14,85; NE]	1,01 [0,47; 2,19] 0,9732	
Geographische Region						0,6576
Ostasien	49/166 (29,52)	33,08 [28,52; NE]	61/170 (35,88)	NE [26,28; NE]	0,77 [0,53; 1,12] 0,1748	
Andere	12/58 (20,69)	NE [24,87; NE]	18/55 (32,73)	NE [18,69; NE]	0,63 [0,30; 1,31] 0,2143	
ECOG PS zu Baseline						0,3509

Tabelle 4-3: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben 2 aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	22/116 (18,97)	NE [NE; NE]	36/119 (30,25)	NE [28,03; NE]	0,60 [0,35; 1,02] 0,0561	
ECOG PS: 1	39/108 (36,11)	33,08 [24,87; NE]	43/106 (40,57)	27,80 [22,14; NE]	0,83 [0,54; 1,28] 0,4056	
Raucherstatus						0,1665
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	23/64 (35,94)	28,52 [22,34; NE]	28/73 (38,36)	NE [16,99; NE]	0,94 [0,54; 1,64] 0,8300	
Nichtraucher (niemals)	31/134 (23,13)	NE [33,08; NE]	43/139 (30,94)	NE [28,03; NE]	0,73 [0,46; 1,15] 0,1738	
Unbekannt	7/26 (26,92)	29,60 [23,39; NE]	8/13 (61,54)	21,65 [11,34; NE]	0,30 [0,11; 0,83] 0,0139	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,0661
Stadium IV	52/195 (26,67)	NE [33,08; NE]	70/189 (37,04)	29,18 [23,92; NE]	0,67 [0,47; 0,96] 0,0264	
Andere	9/29 (31,03)	28,52 [21,49; NE]	7/34 (20,59)	NE [NE; NE]	1,90 [0,70; 5,13] 0,1972	
Lebermetastasen zu Baseline						0,3665
Ja	6/21 (28,57)	NE [19,15; NE]	10/24 (41,67)	21,65 [12,42; NE]	0,45 [0,16; 1,24] 0,1132	
Nein	55/203 (27,09)	33,08 [29,60; NE]	69/201 (34,33)	NE [27,80; NE]	0,78 [0,55; 1,12] 0,1765	
EGFR-Mutation						0,2021
Exon 19 Deletion	34/123 (27,64)	33,08 [28,12; NE]	35/120 (29,17)	NE [NE; NE]	0,93 [0,58; 1,49] 0,7496	
Exon 21 Substitution	27/99 (27,27)	NE [29,60; NE]	44/105 (41,90)	26,28 [22,41; NE]	0,60 [0,37; 0,97] 0,0348	
EGFR-Testmethode						0,0074
Therascreen/Cobas	17/96 (17,71)	NE [33,08; NE]	37/101 (36,63)	28,03 [23,69; NE]	0,40 [0,22; 0,71] 0,0012	
Andere	44/128 (34,38)	NE [23,79; NE]	42/124 (33,87)	NE [26,15; NE]	1,07 [0,70; 1,63] 0,7702	

Tabelle 4-3: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben 2 aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-10: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität						
Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod						
Geschlecht						0,1063
Männlich	46/83 (55,42)	20,37 [15,21; 23,98]	65/83 (78,31)	11,34 [8,97; 13,14]	0,55 [0,37; 0,80] 0,0015	
Weiblich	88/141 (62,41)	16,39 [13,87; 20,76]	96/142 (67,61)	13,31 [11,34; 16,95]	0,83 [0,62; 1,11] 0,2057	
Altersgruppe 1						0,9403
< 65 Jahre	64/102 (62,75)	18,40 [14,29; 22,47]	85/114 (74,56)	13,27 [12,19; 16,49]	0,69 [0,50; 0,96] 0,0249	
>= 65 Jahre	70/122 (57,38)	17,64 [14,32; 22,37]	76/111 (68,47)	11,27 [8,80; 13,34]	0,74 [0,53; 1,02] 0,0647	
Altersgruppe 2						0,0942
< 70 Jahre	97/160 (60,63)	17,61 [14,32; 21,68]	127/166 (76,51)	12,19 [11,14; 13,31]	0,64 [0,49; 0,83] 0,0007	
>= 70 Jahre	37/64 (57,81)	18,00 [12,22; 22,77]	34/59 (57,63)	14,36 [9,95; 23,69]	1,01 [0,63; 1,60] 0,9809	
Altersgruppe 3						0,9169
< 75 Jahre	118/195 (60,51)	18,00 [15,18; 21,68]	139/196 (70,92)	12,81 [11,34; 15,21]	0,72 [0,56; 0,92] 0,0083	
>= 75 Jahre	16/29 (55,17)	17,64 [5,72; NE]	22/29 (75,86)	10,68 [5,62; 14,36]	0,66 [0,35; 1,26] 0,2010	
Geographische Region						0,9432
Ostasien	104/166 (62,65)	16,89 [14,72; 21,68]	126/170 (74,12)	12,32 [11,30; 14,32]	0,71 [0,55; 0,93] 0,0105	
Andere	30/58 (51,72)	21,88 [14,06; 24,35]	35/55 (63,64)	13,11 [9,79; 20,50]	0,73 [0,45; 1,19] 0,2057	
ECOG PS zu Baseline						0,9691

Tabelle 4-10: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	61/116 (52,59)	22,37 [15,21; 26,02]	79/119 (66,39)	13,18 [11,27; 18,04]	0,70 [0,50; 0,98] 0,0377	
ECOG PS: 1	73/108 (67,59)	15,67 [14,06; 20,37]	82/106 (77,36)	11,37 [10,91; 13,34]	0,71 [0,51; 0,97] 0,0300	
Raucherstatus						0,1707
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	39/64 (60,94)	15,21 [12,81; 20,37]	55/73 (75,34)	11,20 [9,40; 13,18]	0,72 [0,48; 1,09] 0,1223	
Nichtraucher (niemals)	80/134 (59,70)	20,47 [15,21; 23,29]	94/139 (67,63)	13,34 [11,99; 16,95]	0,76 [0,56; 1,02] 0,0654	
Unbekannt	15/26 (57,69)	17,61 [14,06; 23,00]	12/13 (92,31)	8,97 [4,63; 13,70]	0,28 [0,12; 0,65] 0,0016	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,2856
Stadium IV	118/195 (60,51)	18,40 [15,18; 21,88]	137/189 (72,49)	12,42 [11,01; 14,32]	0,69 [0,54; 0,88] 0,0026	
Andere	16/29 (55,17)	16,82 [10,32; 26,78]	22/34 (64,71)	15,74 [11,20; 26,42]	0,95 [0,50; 1,82] 0,8871	
Lebermetastasen zu Baseline						0,9331
Ja	15/21 (71,43)	15,47 [7,82; 21,88]	18/24 (75,00)	12,91 [6,24; 19,48]	0,62 [0,31; 1,23] 0,1655	
Nein	119/203 (58,62)	18,00 [15,21; 22,37]	143/201 (71,14)	12,45 [11,27; 14,59]	0,72 [0,57; 0,92] 0,0084	
EGFR-Mutation						0,3308
Exon 19 Deletion	74/123 (60,16)	16,89 [13,90; 21,88]	84/120 (70,00)	13,11 [11,34; 16,56]	0,79 [0,58; 1,09] 0,1481	
Exon 21 Substitution	60/99 (60,61)	18,00 [14,32; 22,47]	77/105 (73,33)	11,89 [9,40; 14,36]	0,64 [0,46; 0,90] 0,0099	
EGFR-Testmethode						0,0340
Therascreen/Cobas	52/96 (54,17)	22,47 [17,61; 24,35]	71/101 (70,30)	12,45 [11,07; 16,49]	0,51 [0,35; 0,74] 0,0002	
Andere	82/128 (64,06)	15,31 [13,44; 18,00]	90/124 (72,58)	12,32 [11,01; 15,21]	0,88 [0,65; 1,19] 0,4021	

Tabelle 4-10: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden systemischen Therapie oder Tod aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Anhang 4-G4.3: Morbidität - Symptomatik - Time to Event

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Summenscore des LCSS aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Symptomatik						
Summenscore des LCSS						
Geschlecht						0,8967
Männlich	24/83 (28,92)	26,25 [20,50; NE]	22/83 (26,51)	NE [NE; NE]	1,02 [0,57; 1,83] 0,9356	
Weiblich	45/141 (31,91)	NE [22,60; NE]	48/142 (33,80)	22,57 [16,66; NE]	0,96 [0,64; 1,45] 0,8604	
Altersgruppe 1						0,7485
< 65 Jahre	28/102 (27,45)	NE [24,64; NE]	31/114 (27,19)	NE [17,97; NE]	0,86 [0,51; 1,44] 0,5552	
>= 65 Jahre	41/122 (33,61)	NE [17,45; NE]	39/111 (35,14)	22,57 [12,09; NE]	1,02 [0,65; 1,57] 0,9485	
Altersgruppe 2						0,5799
< 70 Jahre	46/160 (28,75)	NE [24,64; NE]	44/166 (26,51)	NE [NE; NE]	1,01 [0,67; 1,53] 0,9742	
>= 70 Jahre	23/64 (35,94)	NE [6,01; NE]	26/59 (44,07)	16,66 [6,05; NE]	0,86 [0,49; 1,50] 0,5852	
Altersgruppe 3						0,0612
< 75 Jahre	60/195 (30,77)	NE [24,64; NE]	54/196 (27,55)	NE [22,57; NE]	1,10 [0,76; 1,59] 0,6101	
>= 75 Jahre	9/29 (31,03)	NE [4,17; NE]	16/29 (55,17)	10,91 [1,97; 21,88]	0,47 [0,21; 1,09] 0,0707	
Geographische Region						0,7197
Ostasien	51/166 (30,72)	NE [22,60; NE]	53/170 (31,18)	NE [18,23; NE]	0,99 [0,68; 1,46] 0,9752	
Andere	18/58 (31,03)	24,64 [13,54; NE]	17/55 (30,91)	21,88 [16,66; NE]	0,89 [0,46; 1,73] 0,7284	
ECOG PS zu Baseline						0,7130

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Summenscore des LCSS aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	37/116 (31,90)	NE [20,50; NE]	39/119 (32,77)	NE [15,38; NE]	0,90 [0,57; 1,41] 0,6458	
ECOG PS: 1	32/108 (29,63)	26,78 [22,60; NE]	31/106 (29,25)	NE [17,97; NE]	1,04 [0,64; 1,71] 0,8751	
Raucherstatus						0,2603
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	23/64 (35,94)	26,25 [10,22; NE]	19/73 (26,03)	NE [17,97; NE]	1,42 [0,77; 2,61] 0,2529	
Nichtraucher (niemals)	38/134 (28,36)	NE [24,64; NE]	48/139 (34,53)	22,57 [16,30; NE]	0,77 [0,50; 1,18] 0,2326	
Unbekannt	8/26 (30,77)	NE [13,54; NE]	3/13 (23,08)	NE [3,98; NE]	1,20 [0,30; 4,78] 0,7972	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,3798
Stadium IV	58/195 (29,74)	NE [24,64; NE]	58/189 (30,69)	NE [17,97; NE]	0,93 [0,64; 1,33] 0,6798	
Andere	11/29 (37,93)	26,78 [3,25; 26,78]	11/34 (32,35)	21,88 [12,09; NE]	1,38 [0,59; 3,20] 0,4582	
Lebermetastasen zu Baseline						0,4519
Ja	4/21 (19,05)	NE [22,60; NE]	6/24 (25,00)	NE [NE; NE]	0,63 [0,18; 2,26] 0,4769	
Nein	65/203 (32,02)	NE [24,64; NE]	64/201 (31,84)	NE [17,97; NE]	1,00 [0,71; 1,41] 0,9922	
EGFR-Mutation						0,4179
Exon 19 Deletion	37/123 (30,08)	NE [24,64; NE]	34/120 (28,33)	NE [21,88; NE]	1,12 [0,70; 1,78] 0,6371	
Exon 21 Substitution	32/99 (32,32)	26,78 [18,66; NE]	36/105 (34,29)	22,57 [13,08; NE]	0,81 [0,50; 1,31] 0,3817	
EGFR-Testmethode						0,6178
Therascreen/Cobas	34/96 (35,42)	24,64 [18,23; NE]	36/101 (35,64)	21,88 [13,08; NE]	0,86 [0,54; 1,38] 0,5273	
Andere	35/128 (27,34)	NE [26,78; NE]	34/124 (27,42)	NE [18,23; NE]	1,04 [0,65; 1,67] 0,8648	

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Summenscore des LCSS aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-11: Ergebnisse für ASBI (Average Symptom Burden Index) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Symptomatik						
ASBI (Average Symptom Burden Index)						
Geschlecht						0,8167
Männlich	25/83 (30,12)	26,25 [24,64; NE]	24/83 (28,92)	NE [11,57; NE]	0,96 [0,55; 1,69] 0,8882	
Weiblich	50/141 (35,46)	31,44 [20,76; NE]	48/142 (33,80)	21,88 [16,30; NE]	1,05 [0,71; 1,56] 0,8128	
Altersgruppe 1						0,9696
< 65 Jahre	32/102 (31,37)	26,78 [21,03; NE]	32/114 (28,07)	NE [17,97; NE]	0,97 [0,59; 1,59] 0,9076	
>= 65 Jahre	43/122 (35,25)	28,09 [15,90; NE]	40/111 (36,04)	21,88 [12,03; NE]	1,01 [0,66; 1,56] 0,9555	
Altersgruppe 2						0,4901
< 70 Jahre	51/160 (31,88)	28,09 [24,64; NE]	45/166 (27,11)	NE [18,23; NE]	1,09 [0,73; 1,63] 0,6786	
>= 70 Jahre	24/64 (37,50)	31,44 [7,43; NE]	27/59 (45,76)	15,38 [10,91; NE]	0,87 [0,50; 1,50] 0,6103	
Altersgruppe 3						0,2512
< 75 Jahre	65/195 (33,33)	28,09 [24,64; NE]	58/196 (29,59)	NE [17,97; NE]	1,09 [0,77; 1,56] 0,6301	
>= 75 Jahre	10/29 (34,48)	NE [4,17; NE]	14/29 (48,28)	11,57 [2,33; 21,88]	0,69 [0,30; 1,58] 0,3815	
Geographische Region						0,9825
Ostasien	54/166 (32,53)	31,44 [26,25; NE]	55/170 (32,35)	NE [16,30; NE]	1,01 [0,69; 1,48] 0,9521	
Andere	21/58 (36,21)	24,64 [10,84; NE]	17/55 (30,91)	17,97 [11,53; NE]	1,03 [0,54; 1,96] 0,9152	
ECOG PS zu Baseline						0,1692

Tabelle 4-11: Ergebnisse für ASBI (Average Symptom Burden Index) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	39/116 (33,62)	28,09 [21,03; NE]	44/119 (36,97)	16,66 [13,08; NE]	0,81 [0,53; 1,25] 0,3495	
ECOG PS: 1	36/108 (33,33)	26,78 [20,76; 31,44]	28/106 (26,42)	NE [18,23; NE]	1,33 [0,81; 2,19] 0,2560	
Raucherstatus						0,7069
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	25/64 (39,06)	26,25 [12,06; NE]	24/73 (32,88)	19,84 [11,57; NE]	1,18 [0,67; 2,07] 0,5656	
Nichtraucher (niemals)	43/134 (32,09)	31,44 [24,64; NE]	46/139 (33,09)	NE [15,38; NE]	0,94 [0,62; 1,43] 0,7683	
Unbekannt	7/26 (26,92)	NE [13,54; NE]	2/13 (15,38)	NE [NE; NE]	1,45 [0,29; 7,29] 0,6508	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,4070
Stadium IV	60/195 (30,77)	31,44 [24,64; NE]	56/189 (29,63)	NE [17,97; NE]	0,99 [0,69; 1,43] 0,9683	
Andere	15/29 (51,72)	7,43 [2,37; 26,78]	15/34 (44,12)	14,29 [9,69; NE]	1,39 [0,67; 2,86] 0,3804	
Lebermetastasen zu Baseline						0,2608
Ja	4/21 (19,05)	NE [20,76; NE]	7/24 (29,17)	NE [9,13; NE]	0,48 [0,14; 1,65] 0,2331	
Nein	71/203 (34,98)	28,09 [21,03; NE]	65/201 (32,34)	NE [16,66; NE]	1,07 [0,77; 1,50] 0,6870	
EGFR-Mutation						0,6309
Exon 19 Deletion	40/123 (32,52)	31,44 [24,64; NE]	37/120 (30,83)	NE [17,97; NE]	1,09 [0,69; 1,70] 0,7188	
Exon 21 Substitution	34/99 (34,34)	26,78 [20,76; NE]	35/105 (33,33)	18,23 [13,08; NE]	0,91 [0,56; 1,46] 0,6895	
EGFR-Testmethode						0,1986
Therascreen/Cobas	33/96 (34,38)	26,25 [20,76; NE]	37/101 (36,63)	19,84 [12,03; NE]	0,78 [0,48; 1,25] 0,2924	
Andere	42/128 (32,81)	31,44 [26,78; NE]	35/124 (28,23)	NE [16,66; NE]	1,23 [0,79; 1,93] 0,3574	

Tabelle 4-11: Ergebnisse für ASBI (Average Symptom Burden Index) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Symptomatik						
Aktivitätsbeeinträchtigung						
Geschlecht						0,0444
Männlich	45/83 (54,22)	7,89 [2,66; NE]	46/83 (55,42)	4,17 [3,25; 15,01]	0,89 [0,59; 1,34] 0,5623	
Weiblich	81/141 (57,45)	3,68 [2,50; 9,86]	66/142 (46,48)	12,85 [6,97; NE]	1,50 [1,08; 2,08] 0,0139	
Altersgruppe 1						0,6454
< 65 Jahre	52/102 (50,98)	12,03 [3,32; NE]	50/114 (43,86)	14,29 [10,58; NE]	1,25 [0,85; 1,84] 0,2717	
>= 65 Jahre	74/122 (60,66)	3,38 [2,37; 5,78]	62/111 (55,86)	4,21 [2,56; 7,20]	1,14 [0,81; 1,60] 0,4442	
Altersgruppe 2						0,8518
< 70 Jahre	80/160 (50,00)	10,22 [5,59; NE]	74/166 (44,58)	14,29 [9,69; NE]	1,18 [0,86; 1,62] 0,3140	
>= 70 Jahre	46/64 (71,88)	2,46 [1,48; 3,42]	38/59 (64,41)	3,25 [1,77; 4,63]	1,25 [0,81; 1,92] 0,3056	
Altersgruppe 3						0,8458
< 75 Jahre	105/195 (53,85)	6,54 [3,35; 12,03]	94/196 (47,96)	11,63 [6,97; 19,09]	1,23 [0,93; 1,62] 0,1552	
>= 75 Jahre	21/29 (72,41)	2,40 [1,35; 4,17]	18/29 (62,07)	2,23 [0,76; 7,20]	1,12 [0,60; 2,11] 0,7030	
Geographische Region						0,2232
Ostasien	99/166 (59,64)	4,17 [2,56; 7,89]	87/170 (51,18)	9,69 [4,63; 19,09]	1,35 [1,01; 1,79] 0,0446	
Andere	27/58 (46,55)	11,73 [3,32; NE]	25/55 (45,45)	10,58 [3,29; 15,24]	0,89 [0,52; 1,54] 0,6898	
ECOG PS zu Baseline						0,0700

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	64/116 (55,17)	6,51 [3,25; 20,11]	64/119 (53,78)	4,63 [3,35; 13,08]	0,98 [0,70; 1,39] 0,9258	
ECOG PS: 1	62/108 (57,41)	4,17 [2,33; 8,77]	48/106 (45,28)	11,83 [6,97; NE]	1,56 [1,07; 2,28] 0,0202	
Raucherstatus						0,8773
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	39/64 (60,94)	4,24 [2,33; 8,77]	35/73 (47,95)	9,56 [3,29; NE]	1,32 [0,84; 2,08] 0,2404	
Nichtraucher (niemals)	73/134 (54,48)	5,72 [3,29; 11,73]	70/139 (50,36)	10,58 [4,21; 15,24]	1,16 [0,84; 1,62] 0,3678	
Unbekannt	14/26 (53,85)	1,91 [0,56; NE]	7/13 (53,85)	10,65 [2,89; NE]	1,29 [0,51; 3,27] 0,5974	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,7460
Stadium IV	109/195 (55,90)	5,59 [3,29; 9,20]	94/189 (49,74)	11,63 [4,24; 15,24]	1,21 [0,92; 1,60] 0,1729	
Andere	17/29 (58,62)	5,39 [2,10; 26,78]	16/34 (47,06)	9,69 [2,96; NE]	1,31 [0,65; 2,63] 0,4517	
Lebermetastasen zu Baseline						0,3831
Ja	9/21 (42,86)	NE [2,56; NE]	11/24 (45,83)	15,01 [2,23; NE]	0,82 [0,34; 2,00] 0,6673	
Nein	117/203 (57,64)	5,06 [3,02; 7,89]	101/201 (50,25)	9,69 [4,63; 14,29]	1,27 [0,97; 1,66] 0,0820	
EGFR-Mutation						0,4295
Exon 19 Deletion	62/123 (50,41)	8,77 [3,42; NE]	58/120 (48,33)	12,85 [5,13; NE]	1,12 [0,79; 1,61] 0,5379	
Exon 21 Substitution	64/99 (64,65)	3,19 [1,91; 7,00]	54/105 (51,43)	6,97 [3,75; 13,08]	1,39 [0,97; 2,00] 0,0723	
EGFR-Testmethode						0,8955
Therascreen/Cobas	56/96 (58,33)	5,39 [2,37; 11,73]	52/101 (51,49)	10,65 [4,17; 15,01]	1,23 [0,84; 1,79] 0,2942	
Andere	70/128 (54,69)	5,59 [2,66; 10,22]	60/124 (48,39)	9,56 [3,98; NE]	1,22 [0,86; 1,72] 0,2582	

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Appetitlosigkeit aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Symptomatik						
Appetitlosigkeit						
Geschlecht						0,8959
Männlich	45/83 (54,22)	6,93 [3,25; 26,25]	40/83 (48,19)	9,95 [5,62; NE]	1,12 [0,73; 1,71] 0,6061	
Weiblich	76/141 (53,90)	4,17 [2,46; 13,41]	79/142 (55,63)	9,72 [3,75; 16,53]	1,06 [0,77; 1,45] 0,7342	
Altersgruppe 1						0,9059
< 65 Jahre	55/102 (53,92)	6,93 [3,75; 26,25]	58/114 (50,88)	11,04 [5,36; 22,14]	1,05 [0,72; 1,52] 0,8053	
>= 65 Jahre	66/122 (54,10)	3,38 [2,37; 9,69]	61/111 (54,95)	7,85 [4,27; 15,70]	1,09 [0,77; 1,54] 0,6263	
Altersgruppe 2						0,9900
< 70 Jahre	85/160 (53,13)	6,93 [4,17; 24,64]	85/166 (51,20)	10,19 [6,57; 16,53]	1,07 [0,79; 1,44] 0,6745	
>= 70 Jahre	36/64 (56,25)	3,22 [1,91; 13,41]	34/59 (57,63)	6,47 [2,37; 16,66]	1,08 [0,67; 1,72] 0,7501	
Altersgruppe 3						0,7774
< 75 Jahre	105/195 (53,85)	6,01 [3,22; 13,83]	103/196 (52,55)	9,95 [6,47; 14,98]	1,09 [0,83; 1,42] 0,5564	
>= 75 Jahre	16/29 (55,17)	3,32 [2,33; NE]	16/29 (55,17)	3,71 [1,41; 18,14]	0,95 [0,48; 1,91] 0,8936	
Geographische Region						0,5795
Ostasien	92/166 (55,42)	4,30 [2,46; 9,72]	93/170 (54,71)	9,95 [6,47; 14,98]	1,11 [0,84; 1,49] 0,4655	
Andere	29/58 (50,00)	8,51 [4,17; NE]	26/55 (47,27)	9,72 [3,38; NE]	0,94 [0,55; 1,59] 0,8056	
ECOG PS zu Baseline						0,6719

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Appetitlosigkeit aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	64/116 (55,17)	5,85 [2,76; 26,25]	66/119 (55,46)	8,35 [3,75; 16,66]	1,03 [0,73; 1,45] 0,8863	
ECOG PS: 1	57/108 (52,78)	5,09 [2,43; 26,78]	53/106 (50,00)	11,04 [5,62; 22,14]	1,13 [0,78; 1,64] 0,5309	
Raucherstatus						0,7039
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	37/64 (57,81)	5,06 [2,96; NE]	37/73 (50,68)	9,72 [5,39; NE]	1,24 [0,79; 1,96] 0,3602	
Nichtraucher (niemals)	69/134 (51,49)	7,46 [2,69; 26,78]	75/139 (53,96)	11,50 [4,21; 16,66]	0,96 [0,69; 1,33] 0,8130	
Unbekannt	15/26 (57,69)	2,37 [1,45; NE]	7/13 (53,85)	5,62 [1,45; NE]	1,42 [0,58; 3,49] 0,4221	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,8276
Stadium IV	104/195 (53,33)	5,26 [2,86; 13,83]	99/189 (52,38)	9,72 [5,29; 16,53]	1,08 [0,82; 1,42] 0,5948	
Andere	17/29 (58,62)	5,85 [2,33; 26,78]	20/34 (58,82)	8,61 [2,37; 11,50]	0,99 [0,52; 1,90] 0,9680	
Lebermetastasen zu Baseline						0,0117
Ja	5/21 (23,81)	NE [13,83; NE]	13/24 (54,17)	10,68 [1,48; 21,22]	0,27 [0,09; 0,77] 0,0088	
Nein	116/203 (57,14)	4,17 [2,50; 7,39]	106/201 (52,74)	9,72 [5,62; 14,98]	1,20 [0,92; 1,56] 0,1839	
EGFR-Mutation						0,9365
Exon 19 Deletion	66/123 (53,66)	6,51 [3,25; 24,64]	62/120 (51,67)	9,82 [4,27; 22,14]	1,09 [0,77; 1,54] 0,6418	
Exon 21 Substitution	55/99 (55,56)	3,75 [2,33; 26,25]	57/105 (54,29)	9,95 [4,44; 15,70]	1,07 [0,74; 1,56] 0,7150	
EGFR-Testmethode						0,7267
Therascreen/Cobas	55/96 (57,29)	4,30 [2,37; 9,69]	53/101 (52,48)	7,92 [3,65; 22,14]	1,13 [0,78; 1,65] 0,5115	
Andere	66/128 (51,56)	6,51 [2,76; NE]	66/124 (53,23)	10,19 [6,47; 15,70]	1,02 [0,73; 1,44] 0,9111	

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Appetitlosigkeit aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Husten aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Symptomatik						
Husten						
Geschlecht						0,1046
Männlich	29/83 (34,94)	26,78 [17,45; NE]	33/83 (39,76)	20,30 [10,68; NE]	0,78 [0,47; 1,28] 0,3192	
Weiblich	63/141 (44,68)	14,72 [9,46; 29,50]	53/142 (37,32)	22,14 [12,85; NE]	1,26 [0,88; 1,82] 0,2123	
Altersgruppe 1						0,6112
< 65 Jahre	38/102 (37,25)	26,78 [14,72; NE]	37/114 (32,46)	23,52 [20,30; NE]	1,11 [0,71; 1,75] 0,6467	
>= 65 Jahre	54/122 (44,26)	17,28 [7,79; NE]	49/111 (44,14)	11,57 [7,85; NE]	0,97 [0,66; 1,42] 0,8619	
Altersgruppe 2						0,8760
< 70 Jahre	61/160 (38,13)	26,78 [17,45; NE]	56/166 (33,73)	23,52 [13,83; NE]	1,07 [0,74; 1,54] 0,7253	
>= 70 Jahre	31/64 (48,44)	8,71 [6,01; NE]	30/59 (50,85)	11,11 [6,60; NE]	1,04 [0,63; 1,72] 0,8876	
Altersgruppe 3						0,9442
< 75 Jahre	78/195 (40,00)	20,70 [14,29; NE]	72/196 (36,73)	23,52 [13,44; NE]	1,06 [0,77; 1,46] 0,7178	
>= 75 Jahre	14/29 (48,28)	8,71 [2,92; NE]	14/29 (48,28)	11,57 [6,60; 21,88]	1,01 [0,48; 2,14] 0,9750	
Geographische Region						0,2606
Ostasien	69/166 (41,57)	20,50 [13,57; NE]	71/170 (41,76)	20,30 [11,96; NE]	0,96 [0,69; 1,34] 0,8110	
Andere	23/58 (39,66)	20,70 [5,42; NE]	15/55 (27,27)	22,14 [12,85; NE]	1,58 [0,81; 3,07] 0,1736	
ECOG PS zu Baseline						0,3105

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Husten aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	44/116 (37,93)	29,50 [14,72; NE]	46/119 (38,66)	NE [11,57; NE]	0,91 [0,60; 1,38] 0,6655	
ECOG PS: 1	48/108 (44,44)	17,45 [8,71; 26,78]	40/106 (37,74)	20,37 [13,37; 23,52]	1,23 [0,81; 1,88] 0,3341	
Raucherstatus						0,6972
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	26/64 (40,63)	20,70 [7,85; NE]	32/73 (43,84)	13,44 [7,75; NE]	0,88 [0,53; 1,49] 0,6431	
Nichtraucher (niemals)	59/134 (44,03)	17,45 [11,63; 29,50]	51/139 (36,69)	22,14 [13,37; NE]	1,18 [0,81; 1,72] 0,3798	
Unbekannt	7/26 (26,92)	NE [7,06; NE]	3/13 (23,08)	NE [3,29; NE]	1,17 [0,30; 4,55] 0,8218	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,3426
Stadium IV	78/195 (40,00)	20,50 [14,29; NE]	64/189 (33,86)	NE [13,90; NE]	1,16 [0,83; 1,61] 0,3863	
Andere	14/29 (48,28)	7,43 [2,92; 26,78]	20/34 (58,82)	7,06 [3,25; 21,88]	0,81 [0,41; 1,60] 0,5347	
Lebermetastasen zu Baseline						0,1514
Ja	7/21 (33,33)	NE [13,41; NE]	11/24 (45,83)	13,83 [3,35; NE]	0,42 [0,16; 1,14] 0,0803	
Nein	85/203 (41,87)	20,11 [12,42; NE]	75/201 (37,31)	22,14 [13,37; NE]	1,14 [0,83; 1,55] 0,4167	
EGFR-Mutation						0,4434
Exon 19 Deletion	47/123 (38,21)	20,70 [14,29; NE]	44/120 (36,67)	22,14 [13,83; NE]	1,14 [0,76; 1,72] 0,5375	
Exon 21 Substitution	43/99 (43,43)	17,28 [9,26; 29,50]	42/105 (40,00)	12,03 [6,64; NE]	0,91 [0,59; 1,39] 0,6511	
EGFR-Testmethode						0,7581
Therascreen/Cobas	37/96 (38,54)	NE [12,42; NE]	37/101 (36,63)	21,88 [12,03; NE]	1,01 [0,64; 1,59] 0,9853	
Andere	55/128 (42,97)	20,50 [10,22; 29,50]	49/124 (39,52)	20,37 [11,11; NE]	1,09 [0,74; 1,60] 0,6552	

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Husten aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Symptombelastung aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Symptomatik						
Symptombelastung						
Geschlecht						0,1258
Männlich	32/83 (38,55)	26,78 [13,57; NE]	24/83 (28,92)	NE [20,76; NE]	1,33 [0,78; 2,26] 0,2922	
Weiblich	52/141 (36,88)	NE [14,59; NE]	63/142 (44,37)	23,52 [7,20; NE]	0,80 [0,56; 1,16] 0,2392	
Altersgruppe 1						0,3803
< 65 Jahre	35/102 (34,31)	NE [18,23; NE]	36/114 (31,58)	NE [23,52; NE]	1,05 [0,66; 1,68] 0,8345	
>= 65 Jahre	49/122 (40,16)	22,18 [7,16; NE]	51/111 (45,95)	9,72 [4,37; NE]	0,82 [0,56; 1,22] 0,3312	
Altersgruppe 2						0,1794
< 70 Jahre	57/160 (35,63)	26,78 [22,18; NE]	55/166 (33,13)	NE [23,52; NE]	1,05 [0,73; 1,52] 0,8012	
>= 70 Jahre	27/64 (42,19)	11,73 [4,17; NE]	32/59 (54,24)	4,37 [2,40; NE]	0,69 [0,41; 1,15] 0,1495	
Altersgruppe 3						0,3868
< 75 Jahre	68/195 (34,87)	NE [22,18; NE]	69/196 (35,20)	NE [20,76; NE]	0,98 [0,70; 1,36] 0,8772	
>= 75 Jahre	16/29 (55,17)	3,42 [2,43; NE]	18/29 (62,07)	2,40 [0,76; 7,20]	0,69 [0,35; 1,35] 0,2787	
Geographische Region						0,7531
Ostasien	57/166 (34,34)	NE [26,78; NE]	65/170 (38,24)	24,41 [20,76; NE]	0,90 [0,63; 1,28] 0,5390	
Andere	27/58 (46,55)	22,18 [3,75; 24,64]	22/55 (40,00)	NE [3,29; NE]	1,01 [0,57; 1,77] 0,9500	
ECOG PS zu Baseline						0,0644

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Symptombelastung aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	35/116 (30,17)	NE [24,64; NE]	45/119 (37,82)	NE [10,65; NE]	0,70 [0,45; 1,09] 0,1177	
ECOG PS: 1	49/108 (45,37)	18,37 [4,21; NE]	42/106 (39,62)	23,52 [8,61; NE]	1,24 [0,82; 1,88] 0,3031	
Raucherstatus						0,0657
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	31/64 (48,44)	10,22 [3,42; NE]	23/73 (31,51)	NE [20,76; NE]	1,61 [0,94; 2,77] 0,0796	
Nichtraucher (niemals)	48/134 (35,82)	26,78 [18,37; NE]	60/139 (43,17)	23,52 [7,89; NE]	0,76 [0,52; 1,11] 0,1532	
Unbekannt	5/26 (19,23)	NE [13,57; NE]	4/13 (30,77)	NE [3,29; NE]	0,66 [0,17; 2,51] 0,5198	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,2727
Stadium IV	72/195 (36,92)	NE [18,37; NE]	76/189 (40,21)	24,41 [9,95; NE]	0,87 [0,63; 1,21] 0,4083	
Andere	12/29 (41,38)	26,78 [3,25; 26,78]	11/34 (32,35)	23,52 [9,69; NE]	1,44 [0,63; 3,27] 0,3851	
Lebermetastasen zu Baseline						0,7803
Ja	6/21 (28,57)	NE [6,01; NE]	8/24 (33,33)	NE [7,20; NE]	0,88 [0,31; 2,55] 0,8122	
Nein	78/203 (38,42)	26,78 [18,23; NE]	79/201 (39,30)	24,41 [10,68; NE]	0,95 [0,69; 1,30] 0,7383	
EGFR-Mutation						0,1334
Exon 19 Deletion	52/123 (42,28)	24,64 [5,78; NE]	46/120 (38,33)	24,41 [10,68; NE]	1,16 [0,78; 1,73] 0,4694	
Exon 21 Substitution	32/99 (32,32)	NE [22,18; NE]	41/105 (39,05)	NE [8,61; NE]	0,72 [0,45; 1,14] 0,1585	
EGFR-Testmethode						0,7393
Therascreen/Cobas	36/96 (37,50)	NE [14,59; NE]	39/101 (38,61)	NE [7,20; NE]	0,89 [0,57; 1,41] 0,6314	
Andere	48/128 (37,50)	26,78 [22,18; NE]	48/124 (38,71)	24,41 [9,95; NE]	0,99 [0,66; 1,48] 0,9556	

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Symptombelastung aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Kurzatmigkeit aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Symptomatik						
Kurzatmigkeit						
Geschlecht						0,1003
Männlich	31/83 (37,35)	24,64 [19,84; NE]	36/83 (43,37)	20,30 [7,89; NE]	0,82 [0,51; 1,32] 0,4093	
Weiblich	64/141 (45,39)	12,42 [6,54; NE]	52/142 (36,62)	26,74 [16,30; NE]	1,36 [0,94; 1,96] 0,1014	
Altersgruppe 1						0,4958
< 65 Jahre	43/102 (42,16)	21,03 [12,42; NE]	39/114 (34,21)	NE [18,23; NE]	1,22 [0,79; 1,89] 0,3687	
>= 65 Jahre	52/122 (42,62)	NE [5,29; NE]	49/111 (44,14)	14,32 [6,87; 26,74]	1,02 [0,69; 1,50] 0,9400	
Altersgruppe 2						0,7094
< 70 Jahre	64/160 (40,00)	21,42 [14,72; NE]	58/166 (34,94)	23,46 [18,23; NE]	1,15 [0,81; 1,64] 0,4448	
>= 70 Jahre	31/64 (48,44)	7,72 [3,25; NE]	30/59 (50,85)	14,32 [3,55; NE]	1,02 [0,62; 1,69] 0,9196	
Altersgruppe 3						0,5440
< 75 Jahre	81/195 (41,54)	21,42 [12,03; NE]	73/196 (37,24)	23,46 [14,98; NE]	1,16 [0,85; 1,59] 0,3628	
>= 75 Jahre	14/29 (48,28)	4,21 [2,46; NE]	15/29 (51,72)	4,53 [2,33; NE]	0,90 [0,44; 1,87] 0,8024	
Geographische Region						0,7209
Ostasien	72/166 (43,37)	20,76 [8,77; NE]	68/170 (40,00)	20,37 [14,32; NE]	1,15 [0,82; 1,60] 0,4269	
Andere	23/58 (39,66)	24,64 [3,75; 24,64]	20/55 (36,36)	NE [2,37; NE]	1,00 [0,55; 1,82] 0,9940	
ECOG PS zu Baseline						0,1314

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Kurzatmigkeit aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	46/116 (39,66)	24,64 [14,72; NE]	49/119 (41,18)	20,30 [11,50; NE]	0,90 [0,60; 1,34] 0,5963	
ECOG PS: 1	49/108 (45,37)	9,46 [4,17; NE]	39/106 (36,79)	21,62 [18,23; NE]	1,42 [0,93; 2,16] 0,1039	
Raucherstatus						0,5142
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	28/64 (43,75)	NE [3,75; NE]	33/73 (45,21)	11,50 [6,44; NE]	0,96 [0,58; 1,59] 0,8721	
Nichtraucher (niemals)	59/134 (44,03)	20,76 [7,82; NE]	50/139 (35,97)	23,46 [16,30; NE]	1,29 [0,88; 1,87] 0,1906	
Unbekannt	8/26 (30,77)	NE [3,35; NE]	5/13 (38,46)	NE [2,33; NE]	0,77 [0,24; 2,41] 0,6405	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,2878
Stadium IV	80/195 (41,03)	21,42 [12,42; NE]	73/189 (38,62)	23,46 [14,98; NE]	1,08 [0,79; 1,49] 0,6337	
Andere	15/29 (51,72)	4,93 [2,37; NE]	13/34 (38,24)	20,37 [9,69; NE]	1,75 [0,82; 3,73] 0,1426	
Lebermetastasen zu Baseline						0,0327
Ja	8/21 (38,10)	20,76 [6,01; NE]	15/24 (62,50)	4,24 [2,30; 26,74]	0,43 [0,18; 1,04] 0,0553	
Nein	87/203 (42,86)	21,03 [7,89; NE]	73/201 (36,32)	23,46 [14,98; NE]	1,26 [0,93; 1,72] 0,1401	
EGFR-Mutation						0,9360
Exon 19 Deletion	53/123 (43,09)	21,42 [7,82; NE]	49/120 (40,83)	20,37 [12,09; NE]	1,11 [0,75; 1,64] 0,5929	
Exon 21 Substitution	40/99 (40,40)	21,03 [9,46; NE]	39/105 (37,14)	21,62 [11,07; NE]	1,07 [0,69; 1,67] 0,7529	
EGFR-Testmethode						0,4781
Therascreen/Cobas	41/96 (42,71)	21,03 [7,92; NE]	42/101 (41,58)	21,62 [7,39; NE]	0,99 [0,65; 1,53] 0,9717	
Andere	54/128 (42,19)	19,84 [7,79; NE]	46/124 (37,10)	26,74 [12,09; NE]	1,23 [0,83; 1,83] 0,2969	

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Kurzatmigkeit aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Müdigkeit aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Symptomatik						
Müdigkeit						
Geschlecht						0,5479
Männlich	43/83 (51,81)	15,11 [3,15; 26,78]	40/83 (48,19)	9,95 [6,08; 20,93]	1,06 [0,69; 1,63] 0,8147	
Weiblich	70/141 (49,65)	7,46 [3,25; NE]	76/142 (53,52)	6,57 [3,29; 12,09]	0,93 [0,67; 1,28] 0,6412	
Altersgruppe 1						0,4411
< 65 Jahre	51/102 (50,00)	8,54 [3,29; NE]	53/114 (46,49)	9,95 [5,36; NE]	1,10 [0,75; 1,62] 0,6285	
>= 65 Jahre	62/122 (50,82)	6,51 [3,25; NE]	63/111 (56,76)	6,05 [3,29; 11,50]	0,88 [0,62; 1,25] 0,4651	
Altersgruppe 2						0,0527
< 70 Jahre	82/160 (51,25)	7,85 [3,29; 26,78]	77/166 (46,39)	9,95 [7,06; NE]	1,15 [0,84; 1,57] 0,3945	
>= 70 Jahre	31/64 (48,44)	6,51 [3,25; NE]	39/59 (66,10)	3,29 [1,45; 10,91]	0,64 [0,40; 1,03] 0,0650	
Altersgruppe 3						0,0054
< 75 Jahre	102/195 (52,31)	7,20 [3,25; 24,64]	96/196 (48,98)	9,72 [6,05; 21,22]	1,13 [0,86; 1,49] 0,3951	
>= 75 Jahre	11/29 (37,93)	NE [4,01; NE]	20/29 (68,97)	1,77 [0,59; 10,68]	0,34 [0,16; 0,71] 0,0029	
Geographische Region						0,1737
Ostasien	89/166 (53,61)	6,01 [3,22; 18,66]	91/170 (53,53)	9,23 [5,45; 12,09]	1,09 [0,81; 1,46] 0,5748	
Andere	24/58 (41,38)	24,64 [5,88; NE]	25/55 (45,45)	5,36 [1,45; NE]	0,73 [0,42; 1,29] 0,2806	
ECOG PS zu Baseline						0,3193

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Müdigkeit aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	62/116 (53,45)	7,79 [3,75; 24,64]	68/119 (57,14)	4,21 [3,29; 9,23]	0,87 [0,62; 1,23] 0,4265	
ECOG PS: 1	51/108 (47,22)	7,46 [3,15; NE]	48/106 (45,28)	11,50 [7,95; 21,22]	1,12 [0,75; 1,66] 0,6015	
Raucherstatus						0,4838
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	36/64 (56,25)	7,39 [2,76; NE]	36/73 (49,32)	9,72 [5,45; 20,93]	1,14 [0,72; 1,82] 0,5855	
Nichtraucher (niemals)	62/134 (46,27)	15,11 [3,75; NE]	73/139 (52,52)	7,13 [3,68; 15,70]	0,85 [0,61; 1,20] 0,3555	
Unbekannt	15/26 (57,69)	3,78 [1,12; 18,66]	7/13 (53,85)	3,81 [0,56; NE]	1,22 [0,49; 3,00] 0,6597	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,1447
Stadium IV	98/195 (50,26)	7,46 [3,75; 28,09]	92/189 (48,68)	10,91 [6,05; 21,22]	1,08 [0,81; 1,44] 0,6034	
Andere	15/29 (51,72)	13,54 [2,37; 26,78]	22/34 (64,71)	3,73 [1,38; 9,72]	0,60 [0,31; 1,16] 0,1200	
Lebermetastasen zu Baseline						0,9345
Ja	10/21 (47,62)	7,79 [0,76; NE]	11/24 (45,83)	15,70 [0,95; NE]	1,01 [0,43; 2,39] 0,9731	
Nein	103/203 (50,74)	7,46 [3,75; 26,78]	105/201 (52,24)	7,95 [4,21; 11,57]	0,97 [0,74; 1,28] 0,8429	
EGFR-Mutation						0,8380
Exon 19 Deletion	62/123 (50,41)	7,39 [3,29; NE]	61/120 (50,83)	9,72 [5,36; 21,22]	1,02 [0,72; 1,45] 0,9214	
Exon 21 Substitution	51/99 (51,52)	7,79 [2,66; NE]	55/105 (52,38)	6,57 [3,75; 11,93]	0,96 [0,65; 1,40] 0,8250	
EGFR-Testmethode						0,4031
Therascreen/Cobas	46/96 (47,92)	13,54 [3,15; NE]	55/101 (54,46)	7,39 [3,61; 11,57]	0,86 [0,58; 1,27] 0,4366	
Andere	67/128 (52,34)	6,51 [3,75; NE]	61/124 (49,19)	9,72 [4,21; NE]	1,08 [0,77; 1,53] 0,6497	

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Müdigkeit aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Symptomatik						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Geschlecht						0,6694
Männlich	47/83 (56,63)	7,89 [2,33; 26,25]	40/83 (48,19)	8,05 [2,79; NE]	1,15 [0,75; 1,75] 0,5175	
Weiblich	78/141 (55,32)	6,51 [3,84; 12,19]	67/142 (47,18)	10,65 [6,05; NE]	1,25 [0,90; 1,74] 0,1717	
Altersgruppe 1						0,5205
< 65 Jahre	53/102 (51,96)	12,19 [5,72; 26,25]	53/114 (46,49)	11,93 [5,95; NE]	1,08 [0,74; 1,58] 0,6933	
>= 65 Jahre	72/122 (59,02)	3,84 [2,46; 9,66]	54/111 (48,65)	7,89 [3,78; NE]	1,30 [0,91; 1,85] 0,1458	
Altersgruppe 2						0,1203
< 70 Jahre	80/160 (50,00)	14,59 [6,01; 26,25]	76/166 (45,78)	11,93 [6,57; 24,90]	1,04 [0,76; 1,43] 0,7853	
>= 70 Jahre	45/64 (70,31)	3,22 [1,51; 4,30]	31/59 (52,54)	5,65 [2,30; NE]	1,59 [1,01; 2,52] 0,0439	
Altersgruppe 3						0,3810
< 75 Jahre	104/195 (53,33)	9,66 [5,06; 17,45]	92/196 (46,94)	10,65 [6,05; 24,90]	1,15 [0,87; 1,53] 0,3167	
>= 75 Jahre	21/29 (72,41)	3,29 [0,59; 6,70]	15/29 (51,72)	3,78 [1,41; NE]	1,52 [0,78; 2,96] 0,2070	
Geographische Region						0,5867
Ostasien	94/166 (56,63)	7,46 [4,44; 15,21]	80/170 (47,06)	11,93 [6,57; NE]	1,25 [0,93; 1,69] 0,1385	
Andere	31/58 (53,45)	5,49 [1,84; NE]	27/55 (49,09)	5,09 [2,37; NE]	1,06 [0,63; 1,77] 0,8469	
ECOG PS zu Baseline						0,1027

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	62/116 (53,45)	11,24 [3,52; 26,25]	60/119 (50,42)	7,89 [3,42; NE]	0,99 [0,69; 1,41] 0,9503	
ECOG PS: 1	63/108 (58,33)	5,19 [2,83; 11,73]	47/106 (44,34)	12,88 [6,57; NE]	1,52 [1,04; 2,22] 0,0298	
Raucherstatus						0,5938
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	43/64 (67,19)	3,32 [1,45; 9,66]	36/73 (49,32)	8,05 [2,79; NE]	1,48 [0,95; 2,30] 0,0834	
Nichtraucher (niemals)	69/134 (51,49)	11,73 [4,47; 22,60]	65/139 (46,76)	10,65 [6,01; NE]	1,10 [0,79; 1,55] 0,5659	
Unbekannt	13/26 (50,00)	11,63 [1,12; NE]	6/13 (46,15)	NE [0,53; NE]	1,09 [0,41; 2,91] 0,8437	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,5676
Stadium IV	105/195 (53,85)	9,66 [4,44; 15,21]	90/189 (47,62)	9,95 [5,32; NE]	1,16 [0,87; 1,53] 0,3093	
Andere	20/29 (68,97)	3,75 [2,10; 6,70]	17/34 (50,00)	9,79 [2,37; NE]	1,44 [0,75; 2,75] 0,2668	
Lebermetastasen zu Baseline						0,2353
Ja	10/21 (47,62)	22,60 [1,41; NE]	12/24 (50,00)	2,30 [0,56; NE]	0,78 [0,34; 1,82] 0,5733	
Nein	115/203 (56,65)	6,51 [3,75; 12,03]	95/201 (47,26)	9,95 [6,01; 24,90]	1,26 [0,96; 1,66] 0,0894	
EGFR-Mutation						0,7429
Exon 19 Deletion	65/123 (52,85)	6,70 [3,42; 21,75]	59/120 (49,17)	9,69 [4,21; NE]	1,16 [0,82; 1,65] 0,4143	
Exon 21 Substitution	59/99 (59,60)	6,51 [3,22; 14,23]	48/105 (45,71)	9,95 [5,32; NE]	1,25 [0,85; 1,83] 0,2466	
EGFR-Testmethode						0,5125
Therascreen/Cobas	55/96 (57,29)	5,22 [1,87; 15,70]	53/101 (52,48)	5,32 [2,89; 17,97]	1,11 [0,76; 1,62] 0,6009	
Andere	70/128 (54,69)	7,46 [4,44; 21,75]	54/124 (43,55)	24,41 [8,35; NE]	1,31 [0,92; 1,87] 0,1294	

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Sputum blutig aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Symptomatik						
Sputum blutig						
Geschlecht						0,9754
Männlich	26/83 (31,33)	26,78 [16,36; NE]	12/83 (14,46)	NE [23,52; NE]	1,94 [0,98; 3,86] 0,0538	
Weiblich	21/141 (14,89)	NE [NE; NE]	11/142 (7,75)	NE [NE; NE]	1,95 [0,94; 4,05] 0,0682	
Altersgruppe 1						0,6893
< 65 Jahre	23/102 (22,55)	NE [26,78; NE]	13/114 (11,40)	NE [NE; NE]	1,81 [0,92; 3,59] 0,0832	
>= 65 Jahre	24/122 (19,67)	NE [25,20; NE]	10/111 (9,01)	NE [NE; NE]	2,24 [1,07; 4,69] 0,0280	
Altersgruppe 2						0,3453
< 70 Jahre	36/160 (22,50)	NE [26,78; NE]	15/166 (9,04)	NE [NE; NE]	2,36 [1,29; 4,32] 0,0040	
>= 70 Jahre	11/64 (17,19)	NE [25,20; NE]	8/59 (13,56)	NE [23,52; NE]	1,40 [0,56; 3,48] 0,4701	
Altersgruppe 3						0,7123
< 75 Jahre	40/195 (20,51)	NE [NE; NE]	20/196 (10,20)	NE [NE; NE]	1,94 [1,13; 3,32] 0,0141	
>= 75 Jahre	7/29 (24,14)	25,20 [14,32; 25,20]	3/29 (10,34)	NE [15,38; NE]	2,49 [0,64; 9,64] 0,1715	
Geographische Region						0,0793
Ostasien	31/166 (18,67)	NE [NE; NE]	20/170 (11,76)	NE [NE; NE]	1,49 [0,85; 2,62] 0,1640	
Andere	16/58 (27,59)	NE [24,64; NE]	3/55 (5,45)	NE [NE; NE]	5,06 [1,47; 17,39] 0,0042	
ECOG PS zu Baseline						0,5778

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Sputum blutig aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	24/116 (20,69)	NE [NE; NE]	13/119 (10,92)	NE [NE; NE]	1,74 [0,88; 3,41] 0,1054	
ECOG PS: 1	23/108 (21,30)	NE [25,20; NE]	10/106 (9,43)	NE [23,52; NE]	2,26 [1,07; 4,77] 0,0283	
Raucherstatus						0,4268
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	20/64 (31,25)	NE [16,36; NE]	10/73 (13,70)	NE [23,52; NE]	2,36 [1,10; 5,04] 0,0231	
Nichtraucher (niemals)	21/134 (15,67)	NE [26,78; NE]	10/139 (7,19)	NE [NE; NE]	2,08 [0,98; 4,42] 0,0515	
Unbekannt	6/26 (23,08)	NE [13,70; NE]	3/13 (23,08)	NE [3,29; NE]	1,00 [0,24; 4,16] 0,9831	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,5021
Stadium IV	40/195 (20,51)	NE [NE; NE]	19/189 (10,05)	NE [NE; NE]	1,96 [1,13; 3,38] 0,0143	
Andere	7/29 (24,14)	25,20 [14,69; 26,78]	3/34 (8,82)	NE [NE; NE]	3,38 [0,86; 13,28] 0,0653	
Lebermetastasen zu Baseline						0,5225
Ja	4/21 (19,05)	NE [14,69; NE]	1/24 (4,17)	NE [NE; NE]	3,69 [0,40; 33,78] 0,2205	
Nein	43/203 (21,18)	NE [26,78; NE]	22/201 (10,95)	NE [NE; NE]	1,90 [1,13; 3,17] 0,0133	
EGFR-Mutation						0,2775
Exon 19 Deletion	26/123 (21,14)	NE [25,20; NE]	16/120 (13,33)	NE [NE; NE]	1,61 [0,86; 2,99] 0,1337	
Exon 21 Substitution	21/99 (21,21)	NE [26,78; NE]	7/105 (6,67)	NE [NE; NE]	2,80 [1,19; 6,62] 0,0142	
EGFR-Testmethode						0,7477
Therascreen/Cobas	21/96 (21,88)	NE [24,64; NE]	9/101 (8,91)	NE [NE; NE]	2,24 [1,02; 4,91] 0,0386	
Andere	26/128 (20,31)	NE [26,78; NE]	14/124 (11,29)	NE [NE; NE]	1,86 [0,97; 3,56] 0,0578	

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Sputum blutig aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Schmerzen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Symptomatik						
Schmerzen						
Geschlecht						0,8351
Männlich	33/83 (39,76)	24,64 [7,79; NE]	29/83 (34,94)	NE [9,95; NE]	1,17 [0,71; 1,93] 0,5477	
Weiblich	69/141 (48,94)	9,56 [4,86; NE]	65/142 (45,77)	11,93 [7,36; NE]	1,09 [0,78; 1,54] 0,6044	
Altersgruppe 1						0,5258
< 65 Jahre	40/102 (39,22)	24,64 [14,95; NE]	43/114 (37,72)	NE [10,65; NE]	0,97 [0,63; 1,49] 0,8689	
>= 65 Jahre	62/122 (50,82)	5,78 [3,38; NE]	51/111 (45,95)	12,09 [6,57; NE]	1,20 [0,83; 1,74] 0,3303	
Altersgruppe 2						0,9373
< 70 Jahre	68/160 (42,50)	23,98 [9,56; NE]	65/166 (39,16)	15,24 [10,65; NE]	1,08 [0,77; 1,52] 0,6696	
>= 70 Jahre	34/64 (53,13)	6,60 [3,32; NE]	29/59 (49,15)	7,89 [4,07; NE]	1,13 [0,69; 1,86] 0,6157	
Altersgruppe 3						0,9337
< 75 Jahre	85/195 (43,59)	23,98 [9,10; NE]	79/196 (40,31)	16,66 [10,65; NE]	1,11 [0,82; 1,51] 0,5165	
>= 75 Jahre	17/29 (58,62)	6,60 [1,45; NE]	15/29 (51,72)	4,07 [1,97; NE]	1,06 [0,53; 2,13] 0,8587	
Geographische Region						0,1851
Ostasien	79/166 (47,59)	14,95 [5,09; NE]	73/170 (42,94)	13,34 [9,72; NE]	1,24 [0,90; 1,70] 0,1936	
Andere	23/58 (39,66)	24,64 [7,00; NE]	21/55 (38,18)	15,24 [3,25; NE]	0,79 [0,44; 1,43] 0,4387	
ECOG PS zu Baseline						0,0913

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Schmerzen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	46/116 (39,66)	24,64 [9,56; NE]	51/119 (42,86)	16,66 [8,35; NE]	0,87 [0,59; 1,30] 0,4954	
ECOG PS: 1	56/108 (51,85)	5,62 [3,32; 26,78]	43/106 (40,57)	15,24 [8,61; NE]	1,42 [0,95; 2,11] 0,0851	
Raucherstatus						0,7824
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	28/64 (43,75)	NE [3,45; NE]	28/73 (38,36)	13,34 [8,61; NE]	1,10 [0,65; 1,86] 0,7325	
Nichtraucher (niemals)	66/134 (49,25)	9,72 [4,86; 26,78]	61/139 (43,88)	15,24 [7,89; NE]	1,16 [0,82; 1,65] 0,4012	
Unbekannt	8/26 (30,77)	NE [3,75; NE]	5/13 (38,46)	NE [2,89; NE]	0,76 [0,24; 2,42] 0,6355	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,1480
Stadium IV	81/195 (41,54)	24,64 [9,56; NE]	77/189 (40,74)	16,66 [10,91; NE]	1,02 [0,75; 1,40] 0,8986	
Andere	21/29 (72,41)	3,25 [2,14; 10,35]	17/34 (50,00)	9,69 [4,63; NE]	1,78 [0,94; 3,39] 0,0755	
Lebermetastasen zu Baseline						0,9177
Ja	9/21 (42,86)	14,95 [4,21; NE]	9/24 (37,50)	26,55 [5,45; 26,55]	1,12 [0,44; 2,85] 0,8053	
Nein	93/203 (45,81)	21,42 [7,00; NE]	85/201 (42,29)	13,34 [9,69; NE]	1,10 [0,82; 1,48] 0,5152	
EGFR-Mutation						0,8480
Exon 19 Deletion	51/123 (41,46)	24,64 [7,52; 31,44]	47/120 (39,17)	26,55 [10,91; NE]	1,14 [0,77; 1,69] 0,5254	
Exon 21 Substitution	50/99 (50,51)	9,72 [5,09; 26,78]	47/105 (44,76)	11,93 [7,06; NE]	1,06 [0,71; 1,59] 0,7695	
EGFR-Testmethode						0,8802
Therascreen/Cobas	45/96 (46,88)	14,95 [4,83; NE]	41/101 (40,59)	15,24 [7,36; NE]	1,14 [0,74; 1,74] 0,5536	
Andere	57/128 (44,53)	26,78 [5,88; NE]	53/124 (42,74)	13,34 [8,61; NE]	1,09 [0,75; 1,58] 0,6617	

Tabelle 4-11: Ergebnisse für Schmerzen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Anhang 4-G4.4: Morbidität - Symptomatik - Veränderung zu Baseline

Tabelle 4-12: Ergebnisse für Veränderung zu Baseline des LCSS aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**
RCT RELAY								
Morbidität - Symptomatik								
Summenscore des LCSS	216	22.05 (15.00)	-4.43 (0.76)	216	20.23 (16.02)	-4.56 (0.77)	0.13 [-2.00 ; 2.25] 0.908	-0.069 [-0.257; 0.119] 0.945
ASBI (Average Symptom Burden Index)	216	21.05 (15.15)	-4.61 (0.72)	216	18.27 (14.63)	-5.19 (0.72)	0.58 [-1.43 ; 2.59] 0.572	-0.079 [-0.268; 0.109] 0.937
Appetitlosigkeit	216	24.67 (24.36)	-3.68 (1.19)	218	26.11 (22.94)	-3.16 (1.19)	-0.52 [-3.83 ; 2.79] 0.757	-0.044 [-0.232; 0.144] 0.965
Fatigue	216	30.81 (26.54)	-5.06 (1.13)	218	26.68 (25.87)	-4.46 (1.14)	-0.60 [-3.75 ; 2.56] 0.711	-0.120 [-0.308; 0.068] 0.905
Husten	216	29.63 (29.91)	-11.1 (0.94)	218	20.28 (24.07)	-13.6 (0.95)	2.42 [-0.23 ; 5.07] 0.073	-0.124 [-0.312; 0.064] 0.901
Kurzatmigkeit	216	20.25 (23.86)	-5.08 (0.98)	218	18.16 (22.42)	-6.86 (0.99)	1.78 [-0.97 ; 4.53] 0.204	0.005 [-0.183; 0.193] 0.996

Tabelle 4-12: Ergebnisse für Veränderung zu Baseline des LCSS aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**
Sputum blutig	216	2.60 (10.87)	1.56 (0.42)	216	1.61 (7.94)	-0.07 (0.43)	1.63 [0.46 ; 2.80] 0.007	0.148 [-0.041; 0.336] 0.883
Schmerzen	216	18.31 (23.47)	-3.49 (0.98)	216	16.60 (23.84)	-3.61 (0.99)	0.12 [-2.61 ; 2.86] 0.930	-0.070 [-0.258; 0.119] 0.945
Symptombelastung	216	21.90 (24.32)	-6.08 (1.01)	217	19.80 (24.89)	-5.10 (1.02)	-0.98 [-3.80 ; 1.84] 0.494	-0.089 [-0.278; 0.099] 0.929
Lungenkrebsbeschwerden	216	22.83 (25.38)	-1.39 (1.14)	217	22.74 (27.56)	-0.86 (1.15)	-0.53 [-3.71 ; 2.65] 0.744	-0.016 [-0.204; 0.172] 0.987
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	216	27.42 (23.48)	-4.43 (1.11)	217	30.03 (25.67)	-3.65 (1.12)	-0.78 [-3.89 ; 2.34] 0.624	-0.012 [-0.201; 0.176] 0.990

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures;
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; VS: versus
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negativer Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)
d: standardisierte Mittelwertdifferenz.

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Summenscore des LCSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
RCT RELAY									
Morbidität - Gesundheitszustand Summenscore des LCSS									
Geschlecht									0,8067
Männlich	81	20,87 (13,58)	-4,55 (1,21)	78	19,83 (15,93)	-3,60 (1,26)	-0,95 [-4,41 ; 2,50] 0,587	-0,140 [-0,450; 0,170] 0,888	
Weiblich	135	22,76 (15,79)	-4,31 (0,98)	138	20,45 (16,12)	-5,11 (0,97)	0,79 [-1,93 ; 3,51] 0,566	-0,057 [-0,294; 0,179] 0,954	
Altersgruppe 1									0,0042
< 65 Jahre	99	22,46 (15,56)	-6,02 (1,13)	109	19,47 (15,20)	-5,97 (1,09)	-0,05 [-3,15 ; 3,05] 0,974	-0,245 [-0,517; 0,027] 0,806	
>= 65 Jahre	117	21,70 (14,57)	-3,04 (1,01)	107	21,00 (16,85)	-3,12 (1,06)	0,08 [-2,80 ; 2,95] 0,959	0,070 [-0,191; 0,331] 0,944	
Altersgruppe 2									0,0002

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Summenscore des LCSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
< 70 Jahre	154	21,98 (15,05)	-6,05 (0,89)	159	20,42 (16,70)	-6,00 (0,89)	-0,05 [-2,52 ; 2,41] 0,965	-0,115 [-0,336; 0,106] 0,908	
>= 70 Jahre	62	22,23 (14,99)	-0,22 (1,42)	57	19,70 (14,09)	-0,52 (1,44)	0,30 [-3,70 ; 4,29] 0,883	0,016 [-0,341; 0,373] 0,987	
Altersgruppe 3									0,0031
< 75 Jahre	187	21,30 (14,79)	-4,93 (0,79)	188	20,06 (16,33)	-4,99 (0,80)	0,06 [-2,14 ; 2,27] 0,954	-0,091 [-0,293; 0,111] 0,927	
>= 75 Jahre	29	26,90 (15,69)	-0,73 (2,43)	28	21,37 (13,96)	-2,03 (2,42)	1,29 [-5,61 ; 8,20] 0,708	-0,045 [-0,557; 0,467] 0,964	
Geographische Region									0,0980
Ostasien	163	21,35 (15,19)	-4,90 (0,85)	170	19,95 (16,05)	-4,87 (0,83)	-0,03 [-2,37 ; 2,31] 0,977	-0,081 [-0,296; 0,133] 0,935	
Andere	53	24,19 (14,32)	-3,51 (1,67)	46	21,24 (16,06)	-3,20 (1,81)	-0,31 [-5,22 ; 4,59] 0,899	-0,113 [-0,506; 0,279] 0,910	
ECOG PS zu Baseline									0,3751
ECOG PS: 0	114	17,54 (13,38)	-2,60 (1,00)	116	15,96 (13,99)	-1,43 (1,01)	-1,17 [-3,97 ; 1,62] 0,409	-0,071 [-0,329; 0,186] 0,943	
ECOG PS: 1	102	27,08 (15,17)	-6,73 (1,18)	100	25,18 (16,85)	-8,17 (1,18)	1,44 [-1,85 ; 4,73] 0,389	-0,104 [-0,379; 0,171] 0,917	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Summenscore des LCSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Raucherstatus									0,5130
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63	23,44 (14,67)	-3,16 (1,62)	68	20,19 (14,34)	-4,08 (1,58)	0,92 [-3,57 ; 5,40] 0,687	-0,100 [-0,441; 0,241] 0,920	
Nichtraucher (niemals)	129	21,66 (14,84)	-5,05 (0,93)	135	20,07 (16,44)	-4,63 (0,91)	-0,42 [-2,99 ; 2,15] 0,748	-0,118 [-0,359; 0,122] 0,906	
Unbekannt	24	20,45 (16,97)	-4,38 (1,93)	13	22,09 (20,70)	-9,94 (2,87)	5,56 [-1,43 ; 12,56] 0,116	0,282 [-0,382; 0,945] 0,778	
Krankheitsstadium bei Diagnose									0,0072
Stadium IV	188	22,16 (15,40)	-5,55 (0,80)	184	21,02 (16,29)	-5,70 (0,82)	0,15 [-2,10 ; 2,40] 0,895	-0,044 [-0,247; 0,159] 0,965	
Andere	28	21,30 (12,18)	2,64 (2,27)	30	15,59 (14,19)	1,60 (2,05)	1,04 [-5,12 ; 7,21] 0,736	-0,139 [-0,648; 0,370] 0,889	
Lebermetastasen zu Baseline									0,1717
Ja	20	28,16 (16,08)	-12,9 (2,16)	24	23,64 (18,06)	-9,63 (2,15)	-3,22 [-9,43 ; 2,99] 0,300	-0,383 [-0,971; 0,205] 0,702	
Nein	196	21,42 (14,79)	-3,44 (0,81)	192	19,80 (15,75)	-4,07 (0,82)	0,63 [-1,63 ; 2,89] 0,584	-0,051 [-0,250; 0,148] 0,959	
EGFR-Mutation									0,9321

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Summenscore des LCSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Exon 19 Deletion	119	23,20 (14,41)	-5,32 (1,10)	115	21,52 (15,90)	-5,86 (1,12)	0,54 [-2,56 ; 3,63] 0,734	-0,033 [-0,289; 0,222] 0,974	
Exon 21 Substitution	95	20,33 (15,44)	-3,41 (1,04)	101	18,75 (16,11)	-2,78 (1,02)	-0,63 [-3,50 ; 2,24] 0,665	-0,177 [-0,457; 0,103] 0,859	
EGFR-Testmethode									0,4975
Therascreen/Cobas	90	20,29 (15,58)	-3,38 (1,16)	95	21,51 (15,79)	-3,74 (1,15)	0,36 [-2,86 ; 3,58] 0,826	0,081 [-0,206; 0,368] 0,935	
Andere	126	23,31 (14,50)	-5,36 (1,02)	121	19,22 (16,19)	-5,28 (1,03)	-0,08 [-2,94 ; 2,79] 0,958	-0,231 [-0,481; 0,018] 0,817	

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures;
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; VS: versus
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negative Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)
d: standardisierte Mittelwertdifferenz.

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der ASBI (Average Symptom Burden Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
RCT RELAY									
Morbidität - Gesundheitszustand									
ASBI (Average Symptom Burden Index)									
Geschlecht									0,7586
Männlich	81	19,80 (13,65)	-4,63 (1,13)	78	18,13 (14,37)	-4,12 (1,18)	-0,52 [-3,74 ; 2,71] 0,752	-0,106 [-0,416; 0,204] 0,916	
Weiblich	135	21,79 (15,99)	-4,53 (0,93)	138	18,34 (14,83)	-5,83 (0,91)	1,30 [-1,27 ; 3,87] 0,320	-0,084 [-0,321; 0,153] 0,933	
Altersgruppe 1									0,0129
< 65 Jahre	99	20,75 (15,24)	-5,61 (1,07)	109	18,01 (14,28)	-6,27 (1,02)	0,66 [-2,26 ; 3,58] 0,657	-0,166 [-0,438; 0,106] 0,868	
>= 65 Jahre	117	21,30 (15,13)	-3,81 (0,96)	107	18,53 (15,04)	-4,05 (1,01)	0,24 [-2,50 ; 2,98] 0,864	-0,027 [-0,288; 0,234] 0,978	
Altersgruppe 2									0,0009

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der ASBI (Average Symptom Burden Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
< 70 Jahre	154	20,66 (14,93)	-5,90 (0,83)	159	18,46 (15,32)	-6,39 (0,83)	0,49 [-1,82 ; 2,80] 0,679	-0,089 [-0,310; 0,132] 0,929	
>= 70 Jahre	62	22,01 (15,77)	-1,21 (1,39)	57	17,73 (12,61)	-1,82 (1,41)	0,61 [-3,31 ; 4,54] 0,757	-0,081 [-0,439; 0,276] 0,935	
Altersgruppe 3									0,0092
< 75 Jahre	187	20,04 (14,68)	-4,98 (0,74)	188	18,30 (14,96)	-5,54 (0,75)	0,56 [-1,52 ; 2,64] 0,595	-0,063 [-0,265; 0,139] 0,950	
>= 75 Jahre	29	27,53 (16,76)	-1,18 (2,37)	28	18,04 (12,40)	-3,56 (2,33)	2,38 [-4,42 ; 9,18] 0,486	-0,284 [-0,799; 0,231] 0,777	
Geographische Region									0,1749
Ostasien	163	19,99 (14,82)	-4,95 (0,79)	170	17,87 (14,76)	-5,09 (0,78)	0,14 [-2,05 ; 2,33] 0,899	-0,091 [-0,305; 0,124] 0,928	
Andere	53	24,28 (15,84)	-3,98 (1,65)	46	19,74 (14,18)	-5,45 (1,78)	1,46 [-3,39 ; 6,32] 0,551	-0,093 [-0,485; 0,299] 0,926	
ECOG PS zu Baseline									0,6316
ECOG PS: 0	114	16,67 (13,63)	-2,70 (0,95)	116	14,85 (13,21)	-2,45 (0,96)	-0,25 [-2,90 ; 2,41] 0,855	-0,018 [-0,276; 0,240] 0,986	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der ASBI (Average Symptom Burden Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
ECOG PS: 1	102	25,93 (15,33)	-6,96 (1,11)	100	22,23 (15,25)	-8,38 (1,11)	1,43 [-1,66 ; 4,52] 0,363	-0,170 [-0,445; 0,105] 0,865	
Raucherstatus									0,3761
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63	22,88 (14,60)	-3,18 (1,54)	68	18,27 (13,33)	-4,44 (1,50)	1,26 [-3,02 ; 5,54] 0,560	-0,118 [-0,459; 0,223] 0,906	
Nichtraucher (niemals)	129	20,61 (15,16)	-5,44 (0,88)	135	18,05 (14,93)	-5,54 (0,86)	0,10 [-2,32 ; 2,51] 0,938	-0,141 [-0,382; 0,100] 0,888	
Unbekannt	24	18,60 (16,59)	-3,82 (1,75)	13	20,49 (18,59)	-9,88 (2,65)	6,06 [-0,36 ; 12,48] 0,064	0,475 [-0,194; 1,144] 0,635	
Krankheitsstadium bei Diagnose									0,0006
Stadium IV	188	21,20 (15,59)	-5,90 (0,74)	184	18,86 (14,98)	-6,42 (0,75)	0,53 [-1,55 ; 2,60] 0,618	-0,064 [-0,267; 0,139] 0,949	
Andere	28	20,04 (11,97)	3,48 (2,31)	30	14,85 (12,43)	1,21 (2,08)	2,28 [-3,99 ; 8,54] 0,470	-0,011 [-0,519; 0,497] 0,991	
Lebermetastasen zu Baseline									0,1389
Ja	20	27,86 (16,17)	-12,8 (1,87)	24	21,00 (15,90)	-9,76 (1,87)	-3,04 [-8,45 ; 2,37] 0,262	-0,517 [-1,109; 0,076] 0,605	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der ASBI (Average Symptom Burden Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Nein	196	20,35 (14,91)	-3,67 (0,77)	192	17,93 (14,47)	-4,73 (0,78)	1,06 [-1,09 ; 3,21] 0,332	-0,044 [-0,243; 0,154] 0,965	
EGFR-Mutation									0,8241
Exon 19 Deletion	119	22,37 (15,36)	-5,46 (1,04)	115	19,57 (14,05)	-6,60 (1,06)	1,14 [-1,79 ; 4,07] 0,444	-0,028 [-0,284; 0,227] 0,978	
Exon 21 Substitution	95	19,21 (14,81)	-3,74 (0,96)	101	16,78 (15,20)	-3,32 (0,95)	-0,43 [-3,09 ; 2,23] 0,752	-0,204 [-0,484; 0,076] 0,838	
EGFR-Testmethode									0,4543
Therascreen/Cobas	90	19,89 (15,58)	-3,66 (1,09)	95	19,20 (14,48)	-4,18 (1,08)	0,53 [-2,51 ; 3,56] 0,733	0,024 [-0,263; 0,311] 0,981	
Andere	126	21,87 (14,85)	-5,53 (0,96)	121	17,54 (14,77)	-6,06 (0,97)	0,54 [-2,16 ; 3,23] 0,696	-0,194 [-0,443; 0,055] 0,846	

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures;
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; VS: versus
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negative Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)
d: standardisierte Mittelwertdifferenz.

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
RCT RELAY									
Morbidität - Gesundheitszustand									
Appetitlosigkeit									
Geschlecht									0,4693
Männlich	81	20,44 (20,03)	-3,54 (1,82)	79	24,39 (21,51)	-1,43 (1,89)	-2,11 [-7,31 ; 3,08] 0,423	-0,094 [-0,403; 0,215] 0,925	
Weiblich	135	27,20 (26,37)	-3,66 (1,55)	139	27,09 (23,73)	-4,30 (1,53)	0,64 [-3,66 ; 4,94] 0,770	-0,035 [-0,271; 0,201] 0,972	
Altersgruppe 1									0,0100
< 65 Jahre	99	24,82 (24,59)	-6,15 (1,73)	110	23,70 (22,38)	-5,02 (1,66)	-1,13 [-5,85 ; 3,60] 0,639	-0,171 [-0,442; 0,100] 0,865	
>= 65 Jahre	117	24,54 (24,27)	-1,61 (1,60)	108	28,57 (23,33)	-1,03 (1,70)	-0,58 [-5,19 ; 4,04] 0,805	0,056 [-0,205; 0,316] 0,956	
Altersgruppe 2									0,0025
< 70 Jahre	154	24,16 (24,06)	-5,30 (1,36)	161	24,94 (22,69)	-4,41 (1,36)	-0,90 [-4,69 ; 2,90] 0,643	-0,102 [-0,323; 0,118] 0,919	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
>= 70 Jahre	62	25,94 (25,23)	0,62 (2,30)	57	29,44 (23,51)	0,80 (2,37)	-0,18 [-6,71 ; 6,35] 0,956	0,083 [-0,275; 0,440] 0,934	
Altersgruppe 3									0,0294
< 75 Jahre	187	23,45 (23,47)	-3,79 (1,22)	190	25,13 (22,32)	-3,12 (1,22)	-0,67 [-4,06 ; 2,72] 0,698	-0,076 [-0,278; 0,125] 0,939	
>= 75 Jahre	29	32,48 (28,68)	-3,02 (3,89)	28	32,79 (26,24)	-3,90 (3,95)	0,88 [-10,2 ; 11,99] 0,875	0,084 [-0,428; 0,597] 0,933	
Geographische Region									0,4419
Ostasien	163	24,26 (23,01)	-4,03 (1,32)	170	24,84 (21,30)	-3,03 (1,30)	-1,01 [-4,65 ; 2,63] 0,586	-0,119 [-0,334; 0,095] 0,905	
Andere	53	25,91 (28,32)	-2,84 (2,67)	48	30,65 (27,76)	-3,76 (2,88)	0,92 [-6,89 ; 8,72] 0,817	0,130 [-0,258; 0,518] 0,896	
ECOG PS zu Baseline									0,2296
ECOG PS: 0	114	19,42 (21,33)	-1,57 (1,67)	117	21,91 (20,06)	1,79 (1,69)	-3,36 [-8,04 ; 1,33] 0,159	-0,061 [-0,318; 0,196] 0,952	
ECOG PS: 1	102	30,53 (26,23)	-6,39 (1,68)	101	30,98 (25,10)	-8,90 (1,68)	2,51 [-2,18 ; 7,19] 0,293	-0,032 [-0,306; 0,242] 0,974	
Raucherstatus									0,7946

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63	21,29 (21,47)	0,25 (2,24)	70	25,37 (21,20)	-1,77 (2,18)	2,02 [-4,17 ; 8,21] 0,520	0,136 [-0,203; 0,475] 0,892	
Nichtraucher (niemals)	129	26,82 (25,88)	-5,91 (1,55)	135	26,87 (24,28)	-3,72 (1,52)	-2,19 [-6,47 ; 2,10] 0,316	-0,155 [-0,396; 0,086] 0,877	
Unbekannt	24	21,96 (22,63)	-1,38 (3,22)	13	22,23 (17,89)	-11,6 (4,87)	10,17 [-1,67 ; 22,01] 0,090	0,199 [-0,462; 0,861] 0,842	
Krankheitsstadium bei Diagnose									0,0326
Stadium IV	188	24,50 (24,62)	-4,13 (1,22)	186	25,01 (22,13)	-3,45 (1,26)	-0,68 [-4,13 ; 2,77] 0,700	-0,079 [-0,281; 0,124] 0,937	
Andere	28	25,79 (22,93)	0,59 (3,95)	30	32,60 (27,52)	-1,48 (3,66)	2,07 [-8,78 ; 12,91] 0,704	0,129 [-0,380; 0,638] 0,897	
Lebermetastasen zu Baseline									0,0734
Ja	20	34,80 (28,83)	-17,6 (3,30)	24	32,92 (24,64)	-6,30 (3,22)	-11,3 [-20,6 ; -1,94] 0,019	-0,758 [-1,361; -0,155] 0,449	
Nein	196	23,63 (23,70)	-2,12 (1,26)	194	25,27 (22,64)	-2,83 (1,28)	0,71 [-2,82 ; 4,25] 0,691	0,024 [-0,174; 0,222] 0,981	
EGFR-Mutation									0,6729
Exon 19 Deletion	119	24,00 (22,59)	-3,71 (1,65)	117	27,75 (23,37)	-3,35 (1,67)	-0,36 [-5,00 ; 4,29] 0,880	0,051 [-0,203; 0,306] 0,959	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Appetitlosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Exon 21 Substitution	95	25,13 (26,11)	-3,75 (1,72)	101	24,22 (22,38)	-2,70 (1,70)	-1,05 [-5,82 ; 3,72] 0,664	-0,188 [-0,468; 0,091] 0,850	
EGFR-Testmethode									0,2246
Therascreen/Cobas	90	21,04 (22,55)	-1,80 (1,82)	97	24,71 (23,17)	0,50 (1,81)	-2,30 [-7,39 ; 2,78] 0,372	0,024 [-0,262; 0,310] 0,981	
Andere	126	27,25 (25,35)	-5,34 (1,56)	121	27,24 (22,78)	-6,32 (1,59)	0,98 [-3,41 ; 5,37] 0,661	-0,126 [-0,375; 0,123] 0,900	

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures;
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; VS: versus
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negative Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)
d: standardisierte Mittelwertdifferenz.

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
RCT RELAY									
Morbidität - Gesundheitszustand									
Müdigkeit									
Geschlecht									0,8431
Männlich	81	28,67 (26,09)	-5,13 (1,66)	79	24,90 (24,52)	-2,89 (1,76)	-2,24 [-7,01 ; 2,54] 0,357	-0,154 [-0,463; 0,155] 0,877	
Weiblich	135	32,10 (26,83)	-4,98 (1,51)	139	27,69 (26,64)	-5,37 (1,49)	0,39 [-3,80 ; 4,57] 0,856	-0,126 [-0,363; 0,110] 0,899	
Altersgruppe 1									0,0161
< 65 Jahre	99	28,98 (24,06)	-6,18 (1,66)	110	25,51 (25,97)	-6,66 (1,59)	0,49 [-4,04 ; 5,02] 0,832	-0,201 [-0,472; 0,070] 0,841	
>= 65 Jahre	117	32,36 (28,49)	-4,17 (1,52)	108	27,87 (25,84)	-2,00 (1,61)	-2,17 [-6,54 ; 2,20] 0,328	-0,077 [-0,338; 0,184] 0,939	
Altersgruppe 2									0,0008
< 70 Jahre	154	28,92 (24,30)	-6,38 (1,30)	161	26,02 (26,19)	-6,23 (1,31)	-0,16 [-3,78 ; 3,47] 0,932	-0,146 [-0,367; 0,074] 0,884	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
>= 70 Jahre	62	35,52 (31,15)	-1,39 (2,19)	57	28,54 (25,10)	0,56 (2,23)	-1,95 [-8,15 ; 4,25] 0,535	-0,098 [-0,456; 0,260] 0,922	
Altersgruppe 3									0,0032
< 75 Jahre	187	28,41 (24,61)	-5,10 (1,16)	190	26,04 (25,83)	-4,74 (1,18)	-0,36 [-3,61 ; 2,90] 0,829	-0,089 [-0,291; 0,112] 0,929	
>= 75 Jahre	29	46,28 (33,18)	-3,99 (3,79)	28	31,04 (26,24)	-3,56 (3,77)	-0,43 [-11,3 ; 10,45] 0,938	-0,436 [-0,954; 0,082] 0,663	
Geographische Region									0,2240
Ostasien	163	29,49 (26,57)	-4,97 (1,24)	170	25,38 (24,42)	-4,46 (1,23)	-0,50 [-3,95 ; 2,94] 0,774	-0,135 [-0,350; 0,079] 0,892	
Andere	53	34,87 (26,29)	-5,51 (2,59)	48	31,27 (30,31)	-4,30 (2,78)	-1,20 [-8,77 ; 6,36] 0,753	-0,132 [-0,520; 0,256] 0,895	
ECOG PS zu Baseline									0,7946
ECOG PS: 0	114	23,77 (22,81)	-0,87 (1,48)	117	20,13 (22,59)	0,75 (1,49)	-1,62 [-5,77 ; 2,52] 0,441	-0,101 [-0,358; 0,157] 0,920	
ECOG PS: 1	102	38,68 (28,27)	-10,2 (1,75)	101	34,27 (27,43)	-10,6 (1,77)	0,37 [-4,54 ; 5,28] 0,882	-0,168 [-0,443; 0,107] 0,867	
Raucherstatus									0,7431

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63	31,30 (27,11)	-4,52 (2,16)	70	26,60 (23,11)	-4,96 (2,11)	0,44 [-5,55 ; 6,44] 0,884	-0,118 [-0,456; 0,221] 0,906	
Nichtraucher (niemals)	129	32,04 (26,30)	-6,44 (1,46)	135	26,73 (27,04)	-4,99 (1,43)	-1,45 [-5,49 ; 2,59] 0,481	-0,217 [-0,459; 0,024] 0,828	
Unbekannt	24	22,92 (26,12)	2,09 (3,12)	13	26,54 (29,53)	-4,55 (4,76)	6,64 [-4,83 ; 18,11] 0,250	0,346 [-0,319; 1,011] 0,729	
Krankheitsstadium bei Diagnose									0,1215
Stadium IV	188	30,39 (26,18)	-6,42 (1,21)	186	27,97 (26,49)	-5,61 (1,25)	-0,81 [-4,22 ; 2,61] 0,642	-0,078 [-0,281; 0,124] 0,937	
Andere	28	33,61 (29,22)	3,62 (3,24)	30	19,93 (21,23)	2,22 (2,92)	1,40 [-7,42 ; 10,23] 0,751	-0,328 [-0,839; 0,184] 0,743	
Lebermetastasen zu Baseline									0,6091
Ja	20	35,00 (28,62)	-12,2 (3,26)	24	26,88 (27,74)	-5,88 (3,41)	-6,28 [-15,8 ; 3,25] 0,191	-0,201 [-0,785; 0,383] 0,841	
Nein	196	30,38 (26,36)	-4,14 (1,21)	194	26,65 (25,71)	-4,34 (1,22)	0,20 [-3,17 ; 3,57] 0,907	-0,126 [-0,324; 0,072] 0,900	
EGFR-Mutation									0,9401
Exon 19 Deletion	119	31,11 (25,43)	-5,92 (1,63)	117	28,36 (26,41)	-5,43 (1,65)	-0,50 [-5,06 ; 4,06] 0,830	-0,098 [-0,352; 0,157] 0,922	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Exon 21 Substitution	95	29,41 (27,34)	-3,64 (1,56)	101	24,73 (25,22)	-2,98 (1,56)	-0,66 [-5,01 ; 3,69] 0,764	-0,185 [-0,464; 0,095] 0,854	
EGFR-Testmethode									0,3922
Therascreen/Cobas	90	30,17 (24,68)	-4,95 (1,77)	97	27,79 (27,20)	-2,68 (1,75)	-2,28 [-7,20 ; 2,65] 0,363	-0,193 [-0,479; 0,093] 0,847	
Andere	126	31,27 (27,89)	-5,31 (1,46)	121	25,79 (24,84)	-5,67 (1,49)	0,36 [-3,75 ; 4,47] 0,863	-0,088 [-0,337; 0,161] 0,930	

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures;
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; VS: versus
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negative Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)
d: standardisierte Mittelwertdifferenz.

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
RCT RELAY									
Morbidität - Gesundheitszustand									
Husten									
Geschlecht									0,4643
Männlich	81	27,51 (28,71)	-12,0 (1,55)	79	21,82 (22,55)	-12,1 (1,62)	0,15 [-4,29 ; 4,59] 0,947	-0,010 [-0,319; 0,298] 0,992	
Weiblich	135	30,91 (30,64)	-10,4 (1,18)	139	19,40 (24,93)	-14,5 (1,16)	4,03 [0,74 ; 7,31] 0,016	-0,146 [-0,383; 0,090] 0,884	
Altersgruppe 1									0,1495
< 65 Jahre	99	28,74 (29,39)	-11,8 (1,35)	110	22,55 (25,26)	-13,7 (1,28)	1,84 [-1,83 ; 5,52] 0,324	-0,023 [-0,293; 0,248] 0,982	
>= 65 Jahre	117	30,39 (30,44)	-10,6 (1,32)	108	17,96 (22,68)	-13,4 (1,41)	2,84 [-1,01 ; 6,69] 0,148	-0,177 [-0,438; 0,084] 0,860	
Altersgruppe 2									0,0472
< 70 Jahre	154	28,94 (29,85)	-12,4 (1,09)	161	21,42 (24,94)	-13,9 (1,09)	1,58 [-1,47 ; 4,62] 0,309	-0,060 [-0,280; 0,161] 0,952	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
>= 70 Jahre	62	31,35 (30,23)	-7,89 (1,87)	57	17,05 (21,27)	-12,2 (1,91)	4,34 [-1,04 ; 9,72] 0,113	-0,206 [-0,564; 0,152] 0,837	
Altersgruppe 3									0,4302
< 75 Jahre	187	28,11 (29,27)	-11,5 (1,01)	190	21,51 (24,80)	-13,7 (1,02)	2,16 [-0,67 ; 4,98] 0,134	-0,020 [-0,222; 0,181] 0,984	
>= 75 Jahre	29	39,48 (32,55)	-8,05 (2,76)	28	11,93 (16,35)	-13,7 (2,78)	5,61 [-2,78 ; 14,00] 0,186	-0,777 [-1,308; -0,246] 0,437	
Geographische Region									0,0030
Ostasien	163	27,72 (28,96)	-12,4 (1,00)	170	20,49 (25,08)	-13,2 (0,99)	0,79 [-1,98 ; 3,56] 0,576	-0,110 [-0,324; 0,105] 0,913	
Andere	53	35,51 (32,25)	-7,73 (2,29)	48	19,54 (20,30)	-15,0 (2,42)	7,30 [0,58 ; 14,02] 0,034	-0,079 [-0,467; 0,309] 0,937	
ECOG PS zu Baseline									0,5314
ECOG PS: 0	114	26,03 (28,51)	-9,97 (1,24)	117	18,13 (21,91)	-12,2 (1,25)	2,18 [-1,31 ; 5,67] 0,219	-0,066 [-0,323; 0,191] 0,948	
ECOG PS: 1	102	33,67 (31,04)	-12,6 (1,46)	101	22,77 (26,24)	-15,3 (1,46)	2,70 [-1,40 ; 6,81] 0,195	-0,142 [-0,417; 0,132] 0,887	
Raucherstatus									0,3182

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63	35,14 (31,92)	-12,1 (1,97)	70	21,73 (22,65)	-12,1 (1,89)	0,00 [-5,46 ; 5,46] 1,000	-0,179 [-0,518; 0,160] 0,858	
Nichtraucher (niemals)	129	28,10 (28,67)	-10,8 (1,09)	135	19,05 (25,04)	-14,5 (1,07)	3,65 [0,62 ; 6,67] 0,018	-0,135 [-0,376; 0,106] 0,893	
Unbekannt	24	23,42 (30,08)	-10,9 (3,40)	13	25,23 (21,70)	-16,7 (5,05)	5,73 [-6,58 ; 18,03] 0,352	0,492 [-0,178; 1,161] 0,623	
Krankheitsstadium bei Diagnose									<,0001
Stadium IV	188	29,78 (29,76)	-13,6 (0,90)	186	21,44 (24,75)	-16,2 (0,93)	2,58 [0,02 ; 5,14] 0,048	-0,062 [-0,264; 0,141] 0,951	
Andere	28	28,64 (31,41)	3,52 (3,27)	30	12,40 (18,13)	-0,80 (2,87)	4,32 [-4,56 ; 13,20] 0,333	-0,115 [-0,623; 0,394] 0,909	
Lebermetastasen zu Baseline									0,3082
Ja	20	39,65 (31,77)	-22,3 (1,75)	24	20,00 (21,79)	-24,9 (1,86)	2,67 [-2,60 ; 7,94] 0,312	-0,439 [-1,028; 0,151] 0,661	
Nein	196	28,61 (29,61)	-9,87 (1,03)	194	20,31 (24,39)	-12,4 (1,03)	2,52 [-0,36 ; 5,40] 0,086	-0,062 [-0,260; 0,137] 0,951	
EGFR-Mutation									0,0163
Exon 19 Deletion	119	31,24 (30,87)	-11,9 (1,15)	117	19,97 (23,41)	-16,7 (1,16)	4,82 [1,57 ; 8,07] 0,004	-0,038 [-0,292; 0,216] 0,970	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Exon 21 Substitution	95	28,14 (28,84)	-11,0 (1,49)	101	20,63 (24,92)	-9,65 (1,49)	-1,32 [-5,50 ; 2,86] 0,534	-0,227 [-0,507; 0,053] 0,820	
EGFR-Testmethode									0,5494
Therascreen/Cobas	90	29,17 (29,86)	-10,3 (1,45)	97	23,07 (26,53)	-13,9 (1,44)	3,57 [-0,48 ; 7,62] 0,084	0,046 [-0,240; 0,332] 0,963	
Andere	126	29,97 (30,06)	-11,9 (1,23)	121	18,04 (21,75)	-13,7 (1,25)	1,81 [-1,69 ; 5,30] 0,309	-0,219 [-0,468; 0,031] 0,827	

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures;
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; VS: versus
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negative Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)
d: standardisierte Mittelwertdifferenz.

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Kurzatmigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
RCT RELAY									
Morbidität - Gesundheitszustand									
Kurzatmigkeit									
Geschlecht									0,2793
Männlich	81	20,38 (23,96)	-4,12 (1,63)	79	17,43 (20,49)	-5,47 (1,71)	1,35 [-3,32 ; 6,01] 0,569	-0,088 [-0,397; 0,220] 0,930	
Weiblich	135	20,17 (23,88)	-5,72 (1,22)	139	18,58 (23,50)	-7,58 (1,21)	1,86 [-1,53 ; 5,25] 0,280	0,057 [-0,180; 0,293] 0,955	
Altersgruppe 1									0,0239
< 65 Jahre	99	20,09 (23,86)	-5,66 (1,32)	110	17,35 (22,18)	-7,88 (1,26)	2,23 [-1,37 ; 5,83] 0,224	-0,056 [-0,327; 0,215] 0,955	
>= 65 Jahre	117	20,38 (23,95)	-4,79 (1,42)	108	18,98 (22,73)	-5,80 (1,50)	1,01 [-3,07 ; 5,09] 0,626	0,061 [-0,200; 0,322] 0,951	
Altersgruppe 2									0,0346
< 70 Jahre	154	19,97 (23,48)	-6,39 (1,12)	161	18,52 (23,30)	-8,22 (1,13)	1,84 [-1,29 ; 4,96] 0,249	0,010 [-0,211; 0,230] 0,992	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Kurzatmigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
>= 70 Jahre	62	20,94 (24,95)	-1,60 (1,99)	57	17,16 (19,88)	-3,02 (2,02)	1,42 [-4,21 ; 7,04] 0,619	0,013 [-0,345; 0,370] 0,990	
Altersgruppe 3									0,0390
< 75 Jahre	187	19,43 (22,96)	-5,85 (1,03)	190	18,46 (22,81)	-7,50 (1,03)	1,65 [-1,22 ; 4,51] 0,259	0,011 [-0,191; 0,212] 0,991	
>= 75 Jahre	29	25,55 (28,90)	1,58 (3,15)	28	16,14 (19,81)	-2,75 (3,14)	4,32 [-4,63 ; 13,27] 0,338	-0,005 [-0,517; 0,507] 0,996	
Geographische Region									0,5477
Ostasien	163	19,07 (23,87)	-5,07 (1,11)	170	17,95 (22,94)	-6,45 (1,10)	1,38 [-1,70 ; 4,46] 0,380	0,019 [-0,195; 0,233] 0,985	
Andere	53	23,87 (23,68)	-5,38 (2,12)	48	18,90 (20,69)	-8,33 (2,28)	2,94 [-3,26 ; 9,14] 0,348	-0,028 [-0,416; 0,360] 0,978	
ECOG PS zu Baseline									0,3116
ECOG PS: 0	114	16,39 (21,43)	-3,79 (1,16)	117	15,80 (21,26)	-4,36 (1,18)	0,57 [-2,69 ; 3,83] 0,730	0,055 [-0,202; 0,312] 0,956	
ECOG PS: 1	102	24,57 (25,73)	-6,69 (1,64)	101	20,89 (23,50)	-9,91 (1,65)	3,22 [-1,38 ; 7,82] 0,169	-0,034 [-0,308; 0,240] 0,973	
Raucherstatus									0,0345

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Kurzatmigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63	22,87 (23,27)	-2,83 (2,11)	70	18,69 (20,20)	-5,59 (2,05)	2,76 [-3,07 ; 8,60] 0,351	-0,095 [-0,434; 0,243] 0,924	
Nichtraucher (niemals)	129	19,54 (23,51)	-6,47 (1,15)	135	17,59 (23,50)	-7,83 (1,13)	1,35 [-1,81 ; 4,52] 0,401	0,021 [-0,220; 0,261] 0,984	
Unbekannt	24	17,17 (27,45)	-3,19 (2,93)	13	21,31 (23,65)	-8,07 (4,43)	4,88 [-5,84 ; 15,60] 0,363	0,256 [-0,406; 0,919] 0,798	
Krankheitsstadium bei Diagnose									0,0085
Stadium IV	188	20,55 (24,48)	-6,57 (1,00)	186	18,33 (22,42)	-7,94 (1,03)	1,36 [-1,46 ; 4,19] 0,343	-0,009 [-0,212; 0,193] 0,993	
Andere	28	18,25 (19,36)	5,41 (3,35)	30	17,47 (23,46)	-2,07 (3,10)	7,48 [-1,66 ; 16,62] 0,106	0,302 [-0,209; 0,813] 0,762	
Lebermetastasen zu Baseline									0,6072
Ja	20	27,55 (24,31)	-11,6 (2,77)	24	18,29 (21,14)	-9,48 (2,88)	-2,12 [-10,2 ; 5,99] 0,601	-0,395 [-0,984; 0,193] 0,693	
Nein	196	19,51 (23,74)	-4,25 (1,05)	194	18,14 (22,62)	-6,54 (1,06)	2,29 [-0,65 ; 5,23] 0,126	0,057 [-0,141; 0,255] 0,954	
EGFR-Mutation									0,5456
Exon 19 Deletion	119	22,29 (23,86)	-6,27 (1,39)	117	19,64 (23,45)	-8,89 (1,41)	2,62 [-1,29 ; 6,53] 0,188	-0,007 [-0,261; 0,248] 0,995	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Kurzatmigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Exon 21 Substitution	95	17,54 (23,77)	-4,23 (1,29)	101	16,45 (21,14)	-4,01 (1,29)	-0,23 [-3,82 ; 3,37] 0,901	-0,001 [-0,280; 0,278] 0,999	
EGFR-Testmethode									0,6560
Therascreen/Cobas	90	17,92 (21,36)	-3,76 (1,46)	97	19,91 (23,67)	-5,81 (1,45)	2,06 [-2,00 ; 6,11] 0,318	0,123 [-0,163; 0,409] 0,902	
Andere	126	21,91 (25,44)	-6,22 (1,34)	121	16,76 (21,36)	-7,94 (1,36)	1,72 [-2,06 ; 5,49] 0,371	-0,083 [-0,332; 0,166] 0,934	

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures;
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; VS: versus
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negative Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)
d: standardisierte Mittelwertdifferenz.

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Sputum blutig aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
RCT RELAY									
Morbidität - Gesundheitszustand									
Sputum blutig									
Geschlecht									0,2134
Männlich	81	3,06 (12,17)	1,52 (0,61)	78	2,59 (11,68)	-0,51 (0,66)	2,03 [0,25 ; 3,81] 0,026	0,181 [-0,129; 0,492] 0,856	
Weiblich	135	2,33 (10,05)	1,61 (0,55)	138	1,06 (4,62)	0,19 (0,54)	1,42 [-0,10 ; 2,94] 0,068	0,091 [-0,146; 0,328] 0,927	
Altersgruppe 1									0,4025
< 65 Jahre	99	1,88 (8,67)	2,70 (0,73)	109	1,51 (5,69)	0,74 (0,71)	1,96 [-0,04 ; 3,96] 0,054	0,195 [-0,077; 0,466] 0,846	
>= 65 Jahre	117	3,21 (12,44)	0,46 (0,44)	107	1,71 (9,73)	-0,84 (0,48)	1,30 [0,02 ; 2,58] 0,046	0,064 [-0,198; 0,325] 0,949	
Altersgruppe 2									0,6636
< 70 Jahre	154	2,19 (9,47)	1,77 (0,52)	159	1,91 (9,17)	-0,06 (0,53)	1,83 [0,37 ; 3,29] 0,014	0,212 [-0,010; 0,434] 0,832	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Sputum blutig aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
>= 70 Jahre	62	3,63 (13,78)	0,48 (0,60)	57	0,79 (1,95)	0,43 (0,62)	0,05 [-1,66 ; 1,77] 0,950	-0,150 [-0,508; 0,208] 0,881	
Altersgruppe 3									0,8949
< 75 Jahre	187	2,20 (9,14)	1,49 (0,44)	188	1,71 (8,47)	-0,10 (0,45)	1,59 [0,35 ; 2,83] 0,012	0,139 [-0,064; 0,341] 0,890	
>= 75 Jahre	29	5,21 (18,55)	1,35 (0,95)	28	0,93 (2,12)	0,91 (0,97)	0,44 [-2,28 ; 3,15] 0,750	0,017 [-0,495; 0,530] 0,986	
Geographische Region									0,0413
Ostasien	163	2,12 (10,24)	1,13 (0,38)	170	1,60 (8,64)	0,33 (0,38)	0,81 [-0,25 ; 1,86] 0,133	0,120 [-0,094; 0,335] 0,904	
Andere	53	4,09 (12,61)	2,79 (1,24)	46	1,65 (4,57)	-1,71 (1,35)	4,49 [0,85 ; 8,14] 0,016	0,140 [-0,252; 0,532] 0,889	
ECOG PS zu Baseline									0,9394
ECOG PS: 0	114	1,29 (3,33)	1,98 (0,60)	116	1,65 (9,36)	-0,36 (0,61)	2,34 [0,65 ; 4,03] 0,007	0,242 [-0,016; 0,501] 0,809	
ECOG PS: 1	102	4,07 (15,33)	0,95 (0,54)	100	1,57 (5,93)	0,24 (0,55)	0,71 [-0,83 ; 2,24] 0,365	-0,006 [-0,280; 0,269] 0,996	
Raucherstatus									0,0008

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Sputum blutig aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63	3,54 (13,67)	4,21 (1,12)	68	1,16 (3,77)	0,89 (1,11)	3,33 [0,20 ; 6,45] 0,037	0,141 [-0,201; 0,482] 0,888	
Nichtraucher (niemals)	129	1,74 (7,30)	0,84 (0,38)	135	1,14 (4,72)	0,08 (0,37)	0,75 [-0,29 ; 1,79] 0,156	0,049 [-0,192; 0,289] 0,961	
Unbekannt	24	4,75 (17,12)	-2,15 (1,02)	13	8,85 (27,20)	-5,19 (1,84)	3,03 [-1,22 ; 7,29] 0,159	0,646 [-0,030; 1,322] 0,518	
Krankheitsstadium bei Diagnose									0,4196
Stadium IV	188	2,81 (11,61)	1,23 (0,40)	184	1,79 (8,56)	-0,64 (0,42)	1,88 [0,74 ; 3,02] 0,001	0,147 [-0,056; 0,350] 0,883	
Andere	28	1,21 (2,33)	3,65 (1,85)	30	0,33 (0,99)	2,73 (1,66)	0,92 [-4,15 ; 5,99] 0,716	0,111 [-0,397; 0,620] 0,912	
Lebermetastasen zu Baseline									0,7210
Ja	20	1,55 (2,35)	1,78 (1,22)	24	3,13 (10,29)	-1,73 (1,21)	3,51 [0,04 ; 6,97] 0,047	0,431 [-0,158; 1,021] 0,666	
Nein	196	2,71 (11,38)	1,50 (0,44)	192	1,42 (7,61)	0,12 (0,45)	1,38 [0,13 ; 2,63] 0,030	0,095 [-0,104; 0,293] 0,925	
EGFR-Mutation									0,1090
Exon 19 Deletion	119	3,88 (14,26)	2,18 (0,71)	115	1,75 (5,73)	-0,01 (0,72)	2,20 [0,19 ; 4,20] 0,032	0,112 [-0,144; 0,367] 0,911	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Sputum blutig aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Exon 21 Substitution	95	1,04 (3,22)	0,72 (0,33)	101	1,46 (9,90)	-0,06 (0,35)	0,78 [-0,16 ; 1,73] 0,103	0,153 [-0,127; 0,432] 0,879	
EGFR-Testmethode									0,0991
Therascreen/Cobas	90	2,76 (9,89)	2,82 (0,78)	95	1,09 (2,36)	-0,27 (0,78)	3,10 [0,92 ; 5,27] 0,006	0,166 [-0,121; 0,454] 0,868	
Andere	126	2,49 (11,56)	0,34 (0,41)	121	2,02 (10,40)	0,08 (0,41)	0,26 [-0,88 ; 1,40] 0,654	0,093 [-0,156; 0,342] 0,926	

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures;
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; VS: versus
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negative Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)
d: standardisierte Mittelwertdifferenz.

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
RCT RELAY									
Morbidität - Gesundheitszustand									
Schmerzen									
Geschlecht									0,7769
Männlich	81	18,77 (23,29)	-4,47 (1,59)	78	17,58 (24,92)	-3,27 (1,66)	-1,20 [-5,75 ; 3,35] 0,604	-0,131 [-0,441; 0,179] 0,896	
Weiblich	135	18,04 (23,66)	-2,91 (1,25)	138	16,05 (23,28)	-3,78 (1,24)	0,87 [-2,60 ; 4,34] 0,624	-0,119 [-0,355; 0,118] 0,906	
Altersgruppe 1									0,0783
< 65 Jahre	99	19,99 (23,45)	-5,51 (1,37)	109	17,24 (23,43)	-4,93 (1,32)	-0,58 [-4,33 ; 3,18] 0,762	-0,286 [-0,559; -0,014] 0,775	
>= 65 Jahre	117	16,89 (23,50)	-1,62 (1,37)	107	15,95 (24,33)	-2,40 (1,46)	0,79 [-3,15 ; 4,73] 0,694	0,023 [-0,239; 0,284] 0,982	
Altersgruppe 2									0,0061
< 70 Jahre	154	19,77 (24,10)	-5,97 (1,09)	159	17,74 (24,55)	-5,76 (1,10)	-0,21 [-3,26 ; 2,83] 0,890	-0,150 [-0,371; 0,071] 0,881	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
>= 70 Jahre	62	14,69 (21,61)	3,03 (2,01)	57	13,42 (21,59)	1,98 (2,06)	1,05 [-4,66 ; 6,76] 0,716	-0,030 [-0,387; 0,327] 0,976	
Altersgruppe 3									0,0058
< 75 Jahre	187	18,64 (23,63)	-4,48 (0,99)	188	16,78 (23,66)	-4,47 (1,01)	-0,02 [-2,80 ; 2,77] 0,990	-0,143 [-0,346; 0,059] 0,886	
>= 75 Jahre	29	16,17 (22,70)	3,86 (3,37)	28	15,43 (25,42)	1,75 (3,42)	2,11 [-7,52 ; 11,74] 0,662	0,028 [-0,485; 0,540] 0,978	
Geographische Region									0,3161
Ostasien	163	17,30 (23,26)	-3,97 (1,10)	170	16,96 (24,16)	-4,28 (1,09)	0,30 [-2,75 ; 3,36] 0,845	-0,019 [-0,234; 0,195] 0,985	
Andere	53	21,42 (24,06)	-2,86 (2,07)	46	15,28 (22,81)	-0,53 (2,24)	-2,33 [-8,42 ; 3,76] 0,450	-0,543 [-0,942; -0,144] 0,587	
ECOG PS zu Baseline									0,2766
ECOG PS: 0	114	13,14 (20,14)	-1,21 (1,20)	116	11,39 (18,70)	-1,09 (1,22)	-0,12 [-3,50 ; 3,26] 0,945	-0,018 [-0,276; 0,240] 0,986	
ECOG PS: 1	102	24,09 (25,59)	-6,23 (1,59)	100	22,65 (27,54)	-6,72 (1,60)	0,49 [-3,96 ; 4,93] 0,830	-0,231 [-0,507; 0,044] 0,817	
Raucherstatus									0,8496

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63	23,11 (26,39)	-2,80 (2,01)	68	15,51 (22,04)	-4,22 (1,96)	1,42 [-4,17 ; 7,01] 0,617	-0,312 [-0,655; 0,030] 0,755	
Nichtraucher (niemals)	129	15,40 (21,09)	-3,18 (1,22)	135	16,94 (23,92)	-3,22 (1,20)	0,04 [-3,34 ; 3,43] 0,979	-0,022 [-0,263; 0,219] 0,983	
Unbekannt	24	21,38 (25,99)	-6,85 (2,52)	13	18,77 (32,67)	-8,94 (4,05)	2,09 [-7,53 ; 11,71] 0,663	-0,113 [-0,773; 0,548] 0,910	
Krankheitsstadium bei Diagnose									0,0337
Stadium IV	188	19,14 (24,28)	-5,34 (1,04)	184	18,41 (24,68)	-5,34 (1,07)	0,00 [-2,93 ; 2,93] 1,000	-0,095 [-0,298; 0,107] 0,924	
Andere	28	12,71 (16,34)	7,34 (2,75)	30	6,37 (15,07)	6,60 (2,45)	0,75 [-6,68 ; 8,17] 0,840	-0,112 [-0,621; 0,396] 0,911	
Lebermetastasen zu Baseline									0,3662
Ja	20	28,60 (26,86)	-12,9 (3,09)	24	24,79 (28,15)	-12,0 (2,97)	-0,91 [-9,73 ; 7,91] 0,834	-0,126 [-0,709; 0,457] 0,900	
Nein	196	17,26 (22,92)	-2,43 (1,04)	192	15,58 (23,12)	-2,64 (1,05)	0,21 [-2,69 ; 3,11] 0,887	-0,124 [-0,323; 0,074] 0,901	
EGFR-Mutation									0,8216
Exon 19 Deletion	119	21,70 (24,71)	-6,20 (1,36)	115	19,59 (24,66)	-5,86 (1,38)	-0,34 [-4,15 ; 3,47] 0,860	-0,121 [-0,377; 0,134] 0,903	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Exon 21 Substitution	95	13,99 (21,44)	-0,18 (1,40)	101	13,20 (22,51)	-0,77 (1,40)	0,59 [-3,32 ; 4,50] 0,767	-0,151 [-0,431; 0,128] 0,880	
EGFR-Testmethode									0,7140
Therascreen/Cobas	90	18,28 (23,78)	-3,19 (1,50)	95	18,17 (23,21)	-2,86 (1,50)	-0,33 [-4,52 ; 3,87] 0,878	-0,047 [-0,334; 0,240] 0,963	
Andere	126	18,33 (23,34)	-3,95 (1,30)	121	15,37 (24,34)	-4,18 (1,32)	0,23 [-3,42 ; 3,87] 0,903	-0,193 [-0,442; 0,056] 0,847	

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures;
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; VS: versus
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negative Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)
d: standardisierte Mittelwertdifferenz.

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Symptombelastung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
RCT RELAY									
Morbidität - Gesundheitszustand									
Symptombelastung									
Geschlecht									0,5602
Männlich	81	22,68 (25,35)	-6,55 (1,64)	78	20,86 (26,21)	-6,60 (1,71)	0,04 [-4,65 ; 4,74] 0,985	-0,131 [-0,441; 0,179] 0,896	
Weiblich	135	21,43 (23,77)	-5,75 (1,29)	139	19,20 (24,20)	-4,15 (1,27)	-1,61 [-5,16 ; 1,95] 0,375	-0,125 [-0,361; 0,112] 0,901	
Altersgruppe 1									0,1249
< 65 Jahre	99	23,76 (26,00)	-7,48 (1,51)	110	20,95 (25,19)	-7,86 (1,44)	0,38 [-3,74 ; 4,50] 0,855	-0,211 [-0,482; 0,060] 0,833	
>= 65 Jahre	117	20,32 (22,81)	-4,68 (1,35)	107	18,61 (24,64)	-2,16 (1,43)	-2,51 [-6,39 ; 1,36] 0,203	-0,056 [-0,317; 0,206] 0,956	
Altersgruppe 2									0,0354
< 70 Jahre	154	22,35 (24,88)	-7,60 (1,19)	160	21,99 (26,87)	-7,78 (1,20)	0,18 [-3,14 ; 3,51] 0,915	-0,059 [-0,280; 0,161] 0,953	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Symptombelastung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
>= 70 Jahre	62	20,77 (23,05)	-2,23 (1,87)	57	13,65 (16,94)	2,28 (1,89)	-4,51 [-9,80 ; 0,78] 0,094	-0,361 [-0,722; -0,001] 0,718	
Altersgruppe 3									0,0127
< 75 Jahre	187	21,27 (24,17)	-6,90 (1,04)	189	20,67 (25,87)	-6,16 (1,05)	-0,74 [-3,65 ; 2,17] 0,618	-0,116 [-0,318; 0,086] 0,908	
>= 75 Jahre	29	25,93 (25,36)	0,07 (3,41)	28	13,89 (15,99)	2,05 (3,39)	-1,97 [-11,7 ; 7,77] 0,686	-0,259 [-0,773; 0,256] 0,796	
Geographische Region									0,0060
Ostasien	163	22,52 (25,65)	-7,11 (1,09)	170	19,32 (25,00)	-6,47 (1,08)	-0,64 [-3,67 ; 2,39] 0,677	-0,113 [-0,327; 0,102] 0,910	
Andere	53	20,00 (19,79)	-2,84 (2,29)	47	21,53 (24,66)	-0,39 (2,46)	-2,46 [-9,13 ; 4,22] 0,467	-0,203 [-0,594; 0,188] 0,839	
ECOG PS zu Baseline									0,3267
ECOG PS: 0	114	18,98 (22,68)	-4,64 (1,27)	117	13,88 (21,08)	-2,37 (1,28)	-2,27 [-5,82 ; 1,28] 0,210	-0,256 [-0,514; 0,002] 0,798	
ECOG PS: 1	102	25,16 (25,76)	-8,21 (1,61)	100	26,72 (27,23)	-8,05 (1,62)	-0,16 [-4,65 ; 4,33] 0,944	-0,007 [-0,282; 0,267] 0,994	
Raucherstatus									0,3516

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Symptombelastung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63	22,84 (23,27)	-4,69 (2,07)	69	20,87 (24,93)	-5,45 (2,00)	0,76 [-4,94 ; 6,46] 0,792	-0,121 [-0,461; 0,218] 0,903	
Nichtraucher (niemals)	129	21,34 (24,71)	-5,99 (1,26)	135	18,85 (24,06)	-4,23 (1,23)	-1,77 [-5,23 ; 1,70] 0,317	-0,137 [-0,378; 0,104] 0,891	
Unbekannt	24	22,42 (25,89)	-10,4 (2,54)	13	23,92 (33,62)	-14,2 (3,83)	3,78 [-5,52 ; 13,07] 0,416	0,050 [-0,610; 0,711] 0,960	
Krankheitsstadium bei Diagnose									0,3053
Stadium IV	188	21,88 (24,61)	-7,17 (1,09)	185	21,36 (25,21)	-6,17 (1,11)	-1,00 [-4,06 ; 2,06] 0,519	-0,084 [-0,287; 0,118] 0,933	
Andere	28	22,00 (22,74)	0,47 (2,73)	30	10,20 (21,61)	1,09 (2,47)	-0,62 [-8,14 ; 6,89] 0,868	-0,387 [-0,900; 0,126] 0,699	
Lebermetastasen zu Baseline									0,9508
Ja	20	34,70 (26,02)	-14,6 (3,45)	24	27,04 (28,50)	-14,6 (3,43)	0,05 [-9,91 ; 10,00] 0,992	-0,145 [-0,729; 0,438] 0,884	
Nein	196	20,59 (23,83)	-5,00 (1,05)	193	18,90 (24,34)	-4,12 (1,06)	-0,88 [-3,82 ; 2,07] 0,558	-0,131 [-0,329; 0,068] 0,896	
EGFR-Mutation									0,5784
Exon 19 Deletion	119	21,61 (21,69)	-5,50 (1,38)	116	21,02 (26,11)	-5,89 (1,40)	0,39 [-3,49 ; 4,27] 0,844	-0,084 [-0,339; 0,171] 0,933	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Symptombelastung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Exon 21 Substitution	95	21,67 (26,68)	-6,72 (1,49)	101	18,40 (23,46)	-3,58 (1,48)	-3,15 [-7,29 ; 1,00] 0,136	-0,186 [-0,466; 0,094] 0,852	
EGFR-Testmethode									0,5134
Therascreen/Cobas	90	21,09 (23,87)	-5,48 (1,48)	96	23,60 (25,59)	-5,93 (1,47)	0,46 [-3,66 ; 4,58] 0,827	0,008 [-0,279; 0,294] 0,994	
Andere	126	22,48 (24,73)	-6,43 (1,38)	121	16,78 (24,00)	-4,71 (1,39)	-1,71 [-5,58 ; 2,15] 0,384	-0,243 [-0,492; 0,007] 0,808	

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures;
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; VS: versus
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negative Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)
d: standardisierte Mittelwertdifferenz.

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
RCT RELAY									
Morbidität - Gesundheitszustand Aktivitätsbeeinträchtigung									
Geschlecht									0,5949
Männlich	81	20,64 (24,98)	-1,23 (1,87)	78	20,31 (25,22)	1,29 (1,95)	-2,51 [-7,86 ; 2,83] 0,355	-0,151 [-0,460; 0,159] 0,880	
Weiblich	135	24,15 (25,62)	-1,46 (1,44)	139	24,10 (28,78)	-2,11 (1,43)	0,65 [-3,34 ; 4,65] 0,748	0,021 [-0,215; 0,257] 0,983	
Altersgruppe 1									0,0001
< 65 Jahre	99	25,74 (28,65)	-5,13 (1,59)	110	20,13 (24,20)	-3,60 (1,52)	-1,52 [-5,88 ; 2,84] 0,492	-0,317 [-0,589; -0,045] 0,751	
>= 65 Jahre	117	20,38 (22,07)	2,33 (1,55)	107	25,42 (30,51)	1,47 (1,65)	0,86 [-3,61 ; 5,33] 0,705	0,257 [-0,005; 0,519] 0,797	
Altersgruppe 2									0,0003

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
< 70 Jahre	154	23,66 (26,65)	-4,07 (1,31)	160	22,40 (27,05)	-2,75 (1,31)	-1,33 [-4,96 ; 2,31] 0,474	-0,123 [-0,344; 0,098] 0,902	
>= 70 Jahre	62	20,77 (21,98)	5,78 (2,16)	57	23,68 (29,17)	4,09 (2,23)	1,69 [-4,46 ; 7,84] 0,588	0,223 [-0,136; 0,581] 0,824	
Altersgruppe 3									0,0023
< 75 Jahre	187	22,64 (25,85)	-2,08 (1,19)	189	21,63 (26,69)	-1,35 (1,20)	-0,73 [-4,05 ; 2,59] 0,667	-0,083 [-0,284; 0,119] 0,934	
>= 75 Jahre	29	24,10 (22,48)	3,89 (3,36)	28	30,18 (32,37)	0,98 (3,44)	2,91 [-6,78 ; 12,60] 0,549	0,315 [-0,201; 0,830] 0,753	
Geographische Region									0,3884
Ostasien	163	22,31 (24,90)	-1,85 (1,28)	170	23,02 (28,39)	-1,56 (1,26)	-0,29 [-3,82 ; 3,25] 0,874	-0,008 [-0,222; 0,207] 0,994	
Andere	53	24,45 (26,98)	-0,80 (2,38)	47	21,72 (24,58)	2,14 (2,55)	-2,94 [-9,88 ; 3,99] 0,402	-0,158 [-0,548; 0,232] 0,874	
ECOG PS zu Baseline									0,0285
ECOG PS: 0	114	17,28 (22,04)	0,35 (1,42)	117	15,55 (23,75)	3,82 (1,44)	-3,47 [-7,45 ; 0,52] 0,088	-0,126 [-0,383; 0,132] 0,900	
ECOG PS: 1	102	29,04 (27,45)	-3,73 (1,81)	100	31,15 (29,39)	-6,33 (1,82)	2,60 [-2,47 ; 7,66] 0,313	0,046 [-0,228; 0,321] 0,963	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Raucherstatus									0,8637
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63	24,02 (26,91)	-0,44 (2,26)	69	22,51 (24,33)	-0,44 (2,19)	-0,01 [-6,24 ; 6,22] 0,998	-0,113 [-0,453; 0,226] 0,910	
Nichtraucher (niemals)	129	22,41 (24,57)	-1,43 (1,40)	135	23,21 (29,16)	-1,00 (1,38)	-0,43 [-4,29 ; 3,43] 0,826	0,015 [-0,225; 0,256] 0,988	
Unbekannt	24	22,00 (26,54)	-3,60 (3,48)	13	19,08 (28,26)	-7,42 (5,20)	3,82 [-8,85 ; 16,49] 0,545	-0,004 [-0,665; 0,656] 0,997	
Krankheitsstadium bei Diagnose									0,8587
Stadium IV	188	23,16 (25,91)	-2,48 (1,23)	185	24,96 (27,85)	-2,47 (1,27)	-0,01 [-3,49 ; 3,47] 0,994	0,023 [-0,180; 0,226] 0,982	
Andere	28	20,61 (21,79)	5,39 (3,12)	30	10,00 (22,81)	7,11 (2,82)	-1,72 [-10,2 ; 6,79] 0,687	-0,324 [-0,835; 0,187] 0,746	
Lebermetastasen zu Baseline									0,4353
Ja	20	26,75 (28,93)	-11,9 (3,29)	24	30,17 (29,24)	-8,65 (3,33)	-3,23 [-12,7 ; 6,26] 0,495	-0,117 [-0,700; 0,466] 0,907	
Nein	196	22,43 (25,04)	-0,09 (1,21)	193	21,81 (27,28)	-0,04 (1,22)	-0,05 [-3,44 ; 3,33] 0,976	-0,031 [-0,229; 0,168] 0,975	
EGFR-Mutation									0,3399

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Exon 19 Deletion	119	24,90 (25,49)	-4,68 (1,59)	116	24,63 (26,91)	-2,69 (1,61)	-1,99 [-6,44 ; 2,46] 0,379	-0,100 [-0,355; 0,155] 0,921	
Exon 21 Substitution	95	19,83 (24,83)	2,85 (1,64)	101	20,56 (28,26)	1,47 (1,63)	1,37 [-3,19 ; 5,94] 0,554	0,042 [-0,237; 0,321] 0,966	
EGFR-Testmethode									0,8338
Therascreen/Cobas	90	18,48 (24,39)	-0,13 (1,76)	96	25,14 (27,41)	0,19 (1,75)	-0,32 [-5,24 ; 4,60] 0,898	0,150 [-0,137; 0,437] 0,881	
Andere	126	25,94 (25,70)	-2,43 (1,52)	121	20,83 (27,64)	-1,73 (1,54)	-0,70 [-4,96 ; 3,56] 0,746	-0,205 [-0,454; 0,044] 0,838	

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures;
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; VS: versus
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negative Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)
d: standardisierte Mittelwertdifferenz.

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
RCT RELAY									
Morbidität - Gesundheitszustand Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Geschlecht									0,6845
Männlich	81	25,65 (21,93)	-5,32 (1,71)	78	28,47 (23,81)	-2,85 (1,79)	-2,47 [-7,36 ; 2,42] 0,320	-0,109 [-0,418; 0,201] 0,914	
Weiblich	135	28,48 (24,38)	-3,78 (1,46)	139	30,90 (26,70)	-4,18 (1,45)	0,40 [-3,66 ; 4,46] 0,846	0,025 [-0,211; 0,261] 0,980	
Altersgruppe 1									0,0078
< 65 Jahre	99	28,17 (23,83)	-7,37 (1,59)	110	26,38 (24,08)	-4,00 (1,52)	-3,38 [-7,71 ; 0,96] 0,127	-0,337 [-0,610; -0,065] 0,736	
>= 65 Jahre	117	26,79 (23,27)	-2,06 (1,55)	107	33,78 (26,81)	-3,00 (1,65)	0,94 [-3,54 ; 5,42] 0,679	0,280 [0,017; 0,543] 0,780	
Altersgruppe 2									<,0001

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
< 70 Jahre	154	27,82 (24,28)	-7,29 (1,25)	160	28,78 (25,07)	-4,72 (1,25)	-2,57 [-6,06 ; 0,91] 0,148	-0,209 [-0,430; 0,013] 0,835	
>= 70 Jahre	62	26,42 (21,51)	3,16 (2,26)	57	33,53 (27,21)	-0,07 (2,35)	3,24 [-3,29 ; 9,76] 0,328	0,460 [0,098; 0,823] 0,645	
Altersgruppe 3									0,0017
< 75 Jahre	187	27,51 (24,17)	-5,36 (1,15)	189	28,54 (24,56)	-3,66 (1,16)	-1,70 [-4,92 ; 1,51] 0,298	-0,136 [-0,338; 0,066] 0,892	
>= 75 Jahre	29	26,86 (18,77)	1,39 (3,60)	28	40,04 (30,86)	-3,32 (3,66)	4,71 [-5,85 ; 15,27] 0,375	0,751 [0,221; 1,281] 0,453	
Geographische Region									0,0050
Ostasien	163	27,37 (23,06)	-5,36 (1,24)	170	30,02 (24,32)	-5,28 (1,22)	-0,08 [-3,50 ; 3,35] 0,964	-0,010 [-0,225; 0,204] 0,992	
Andere	53	27,58 (24,96)	-2,06 (2,35)	47	30,06 (30,36)	2,50 (2,53)	-4,55 [-11,4 ; 2,29] 0,190	-0,064 [-0,454; 0,325] 0,949	
ECOG PS zu Baseline									0,2442
ECOG PS: 0	114	21,61 (21,39)	-2,61 (1,52)	117	25,48 (24,44)	0,57 (1,54)	-3,18 [-7,45 ; 1,09] 0,144	-0,037 [-0,295; 0,220] 0,970	
ECOG PS: 1	102	33,92 (24,10)	-6,70 (1,63)	100	35,35 (26,17)	-8,70 (1,64)	2,00 [-2,57 ; 6,57] 0,389	-0,002 [-0,276; 0,273] 0,999	

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Raucherstatus									0,6747
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63	26,89 (24,09)	-4,13 (2,20)	69	29,16 (20,47)	-3,43 (2,13)	-0,70 [-6,76 ; 5,37] 0,821	-0,049 [-0,388; 0,291] 0,961	
Nichtraucher (niemals)	129	27,57 (23,39)	-4,77 (1,39)	135	30,20 (27,75)	-3,55 (1,37)	-1,22 [-5,07 ; 2,63] 0,532	-0,009 [-0,250; 0,231] 0,993	
Unbekannt	24	28,04 (23,29)	-2,43 (3,46)	13	32,85 (29,58)	-10,7 (5,12)	8,30 [-4,21 ; 20,80] 0,187	-0,001 [-0,662; 0,659] 0,999	
Krankheitsstadium bei Diagnose									0,1872
Stadium IV	188	27,20 (22,50)	-4,81 (1,18)	185	29,81 (25,10)	-3,68 (1,21)	-1,13 [-4,45 ; 2,19] 0,502	-0,011 [-0,213; 0,192] 0,991	
Andere	28	28,89 (29,68)	-0,58 (3,50)	30	31,00 (29,85)	-2,93 (3,22)	2,35 [-7,19 ; 11,89] 0,624	-0,078 [-0,586; 0,431] 0,938	
Lebermetastasen zu Baseline									0,4471
Ja	20	24,85 (26,37)	-11,2 (2,83)	24	29,58 (25,92)	-6,02 (2,87)	-5,20 [-13,3 ; 2,95] 0,205	-0,119 [-0,702; 0,464] 0,905	
Nein	196	27,68 (23,22)	-3,53 (1,19)	193	30,08 (25,71)	-3,44 (1,21)	-0,09 [-3,44 ; 3,25] 0,956	-0,011 [-0,209; 0,188] 0,991	
EGFR-Mutation									0,7488

Tabelle 4-12 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Exon 19 Deletion	119	28,06 (23,38)	-5,06 (1,57)	116	30,82 (26,24)	-4,05 (1,59)	-1,01 [-5,41 ; 3,39] 0,651	0,018 [-0,236; 0,273] 0,985	
Exon 21 Substitution	95	26,19 (23,25)	-3,70 (1,59)	101	29,12 (25,10)	-2,90 (1,58)	-0,80 [-5,22 ; 3,63] 0,723	-0,079 [-0,358; 0,200] 0,937	
EGFR-Testmethode									0,3006
Therascreen/Cobas	90	23,68 (22,81)	-3,22 (1,77)	96	29,92 (25,04)	-1,19 (1,74)	-2,04 [-6,95 ; 2,88] 0,415	0,082 [-0,205; 0,368] 0,935	
Andere	126	30,10 (23,67)	-5,33 (1,44)	121	30,12 (26,26)	-5,66 (1,47)	0,33 [-3,73 ; 4,38] 0,874	-0,122 [-0,371; 0,127] 0,903	

Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures;
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; VS: versus
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (negative Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)
d: standardisierte Mittelwertdifferenz.

Anhang 4-G4.5: Morbidität - Gesundheitszustand - Time to Event

Tabelle 4-6: Ergebnisse für Explorative Analyse (7 Punkte) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Gesundheitszustand						
Explorative Analyse (7 Punkte)						
Geschlecht						0,4607
Männlich	41/83 (49,40)	12,88 [2,83; NE]	45/83 (54,22)	5,36 [2,46; 19,88]	0,82 [0,54; 1,26] 0,3618	
Weiblich	81/141 (57,45)	6,01 [3,48; 11,73]	81/142 (57,04)	4,21 [3,02; 11,93]	0,98 [0,72; 1,34] 0,9389	
Altersgruppe 1						0,9871
< 65 Jahre	53/102 (51,96)	12,03 [3,78; 26,25]	60/114 (52,63)	7,89 [3,29; 22,14]	0,91 [0,63; 1,32] 0,6205	
>= 65 Jahre	69/122 (56,56)	5,09 [2,46; 11,73]	66/111 (59,46)	3,71 [2,46; 6,37]	0,91 [0,65; 1,27] 0,5794	
Altersgruppe 2						0,7637
< 70 Jahre	81/160 (50,63)	12,78 [4,83; 26,25]	88/166 (53,01)	6,28 [3,35; 12,88]	0,89 [0,65; 1,20] 0,4325	
>= 70 Jahre	41/64 (64,06)	3,48 [2,04; 6,93]	38/59 (64,41)	3,25 [1,45; 4,21]	0,95 [0,61; 1,48] 0,8240	
Altersgruppe 3						0,6175
< 75 Jahre	104/195 (53,33)	7,46 [4,24; 16,72]	106/196 (54,08)	6,05 [3,35; 12,75]	0,94 [0,72; 1,23] 0,6587	
>= 75 Jahre	18/29 (62,07)	3,25 [1,41; 11,73]	20/29 (68,97)	1,45 [0,56; 4,07]	0,75 [0,39; 1,42] 0,3744	
Geographische Region						0,0524
Ostasien	96/166 (57,83)	5,42 [3,55; 12,03]	95/170 (55,88)	5,36 [3,29; 11,93]	1,05 [0,79; 1,40] 0,7373	
Andere	26/58 (44,83)	17,51 [3,29; NE]	31/55 (56,36)	2,33 [0,56; 6,37]	0,61 [0,36; 1,04] 0,0734	
ECOG PS zu Baseline						0,5601

Tabelle 4-6: Ergebnisse für Explorative Analyse (7 Punkte) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	67/116 (57,76)	6,01 [2,46; 12,78]	75/119 (63,03)	3,71 [2,79; 5,39]	0,87 [0,63; 1,21] 0,4094	
ECOG PS: 1	55/108 (50,93)	11,11 [3,78; 17,71]	51/106 (48,11)	10,65 [3,29; NE]	1,00 [0,68; 1,47] 0,9884	
Raucherstatus						0,6576
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	32/64 (50,00)	15,21 [2,46; 26,25]	37/73 (50,68)	5,98 [2,79; NE]	0,94 [0,58; 1,51] 0,7803	
Nichtraucher (niemals)	77/134 (57,46)	5,42 [3,35; 11,73]	80/139 (57,55)	5,09 [3,19; 9,43]	0,96 [0,70; 1,31] 0,7896	
Unbekannt	13/26 (50,00)	5,09 [1,48; NE]	9/13 (69,23)	2,89 [0,53; NE]	0,71 [0,30; 1,66] 0,4351	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,4441
Stadium IV	105/195 (53,85)	7,72 [3,78; 15,21]	107/189 (56,61)	5,26 [3,25; 9,43]	0,89 [0,68; 1,16] 0,3793	
Andere	17/29 (58,62)	4,21 [1,48; 17,71]	18/34 (52,94)	5,09 [1,41; NE]	1,16 [0,60; 2,25] 0,6566	
Lebermetastasen zu Baseline						0,1545
Ja	8/21 (38,10)	NE [3,29; NE]	13/24 (54,17)	8,80 [0,56; 21,22]	0,47 [0,19; 1,15] 0,0870	
Nein	114/203 (56,16)	5,88 [3,55; 12,03]	113/201 (56,22)	5,26 [3,29; 8,80]	0,98 [0,75; 1,27] 0,8791	
EGFR-Mutation						0,9161
Exon 19 Deletion	67/123 (54,47)	7,39 [3,35; 16,72]	67/120 (55,83)	4,30 [3,02; 12,75]	0,94 [0,67; 1,32] 0,7225	
Exon 21 Substitution	54/99 (54,55)	7,16 [2,46; 15,21]	59/105 (56,19)	5,39 [2,79; 11,93]	0,90 [0,62; 1,30] 0,5588	
EGFR-Testmethode						0,9217
Therascreen/Cobas	54/96 (56,25)	6,93 [1,58; 15,90]	57/101 (56,44)	3,29 [2,37; 12,88]	0,93 [0,64; 1,35] 0,7052	
Andere	68/128 (53,13)	7,46 [3,48; 16,72]	69/124 (55,65)	5,36 [3,29; 11,93]	0,91 [0,65; 1,28] 0,5995	

Tabelle 4-6: Ergebnisse für Explorative Analyse (7 Punkte) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-6: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse (10 Punkte) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Morbidität - Gesundheitszustand						
Sensitivitätsanalyse (10 Punkte)						
Geschlecht						0,3248
Männlich	40/83 (48,19)	15,21 [2,83; NE]	45/83 (54,22)	5,36 [2,46; 19,88]	0,81 [0,53; 1,24] 0,3170	
Weiblich	81/141 (57,45)	6,93 [3,55; 11,73]	79/142 (55,63)	5,26 [3,25; 12,75]	1,02 [0,75; 1,39] 0,8731	
Altersgruppe 1						0,9424
< 65 Jahre	52/102 (50,98)	12,78 [3,78; NE]	59/114 (51,75)	9,43 [3,29; 22,14]	0,91 [0,63; 1,33] 0,6318	
>= 65 Jahre	69/122 (56,56)	5,88 [2,46; 11,73]	65/111 (58,56)	3,71 [2,46; 8,80]	0,93 [0,66; 1,30] 0,6733	
Altersgruppe 2						0,7086
< 70 Jahre	80/160 (50,00)	12,88 [5,09; 26,25]	87/166 (52,41)	8,80 [4,30; 19,88]	0,89 [0,66; 1,21] 0,4516	
>= 70 Jahre	41/64 (64,06)	3,48 [2,04; 6,93]	37/59 (62,71)	3,25 [1,45; 5,13]	0,98 [0,63; 1,53] 0,9271	
Altersgruppe 3						0,5825
< 75 Jahre	103/195 (52,82)	7,72 [4,67; 16,72]	104/196 (53,06)	6,37 [3,75; 12,88]	0,95 [0,73; 1,25] 0,7418	
>= 75 Jahre	18/29 (62,07)	3,25 [1,41; 11,73]	20/29 (68,97)	1,45 [0,56; 4,07]	0,75 [0,39; 1,42] 0,3744	
Geographische Region						0,0810
Ostasien	95/166 (57,23)	5,42 [3,55; 12,88]	94/170 (55,29)	6,05 [3,35; 12,75]	1,05 [0,79; 1,40] 0,7204	
Andere	26/58 (44,83)	12,78 [3,35; NE]	30/55 (54,55)	2,33 [0,59; 22,14]	0,65 [0,38; 1,11] 0,1187	
ECOG PS zu Baseline						0,6671

Tabelle 4-6: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse (10 Punkte) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ECOG PS: 0	66/116 (56,90)	6,01 [2,46; 16,72]	73/119 (61,34)	3,75 [2,89; 6,37]	0,90 [0,65; 1,26] 0,5411	
ECOG PS: 1	55/108 (50,93)	11,11 [4,21; 17,71]	51/106 (48,11)	11,57 [3,29; NE]	0,99 [0,68; 1,45] 0,9776	
Raucherstatus						0,8608
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	31/64 (48,44)	15,90 [2,46; 26,25]	37/73 (50,68)	5,98 [2,79; NE]	0,92 [0,57; 1,48] 0,7061	
Nichtraucher (niemals)	77/134 (57,46)	6,01 [3,48; 11,73]	79/139 (56,83)	5,26 [3,25; 11,57]	0,97 [0,71; 1,33] 0,8753	
Unbekannt	13/26 (50,00)	5,09 [1,48; NE]	8/13 (61,54)	5,36 [0,53; NE]	0,87 [0,36; 2,10] 0,7567	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,4126
Stadium IV	104/195 (53,33)	7,72 [4,21; 15,90]	105/189 (55,56)	5,36 [3,25; 11,57]	0,90 [0,68; 1,18] 0,4311	
Andere	17/29 (58,62)	4,21 [1,48; 17,71]	18/34 (52,94)	6,37 [2,33; NE]	1,22 [0,62; 2,36] 0,5596	
Lebermetastasen zu Baseline						0,2568
Ja	8/21 (38,10)	NE [3,29; NE]	12/24 (50,00)	8,80 [0,59; 21,22]	0,52 [0,21; 1,31] 0,1542	
Nein	113/203 (55,67)	5,88 [3,75; 12,03]	112/201 (55,72)	5,26 [3,29; 9,43]	0,98 [0,75; 1,27] 0,8865	
EGFR-Mutation						0,9398
Exon 19 Deletion	66/123 (53,66)	7,39 [3,35; 17,51]	66/120 (55,00)	5,26 [3,19; 22,14]	0,95 [0,67; 1,34] 0,7705	
Exon 21 Substitution	54/99 (54,55)	7,72 [2,46; 15,21]	58/105 (55,24)	6,05 [2,89; 11,93]	0,91 [0,62; 1,32] 0,6006	
EGFR-Testmethode						0,8425
Therascreen/Cobas	54/96 (56,25)	6,93 [1,58; 15,90]	56/101 (55,45)	3,71 [2,37; 19,88]	0,96 [0,66; 1,39] 0,8168	
Andere	67/128 (52,34)	7,46 [3,75; 17,71]	68/124 (54,84)	5,39 [3,35; 11,93]	0,92 [0,65; 1,28] 0,6084	

Tabelle 4-6: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse (10 Punkte) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Anhang 4-G4.6: Morbidität - Gesundheitszustand - Veränderung zu Baseline

Tabelle 4-7 - Veränderung zu Baseline der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**
RCT RELAY								
Morbidität - Gesundheitszustand								
EQ-5D VAS	218	75,07 (17,07)	2,61 (0,85)	219	77,58 (16,74)	1,61 (0,86)	1,00 [-1,37 ; 3,38] 0,408	0,033 [-0,154; 0,221] 0,973

Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; vs: versus.
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein positiver Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)

Tabelle 4-7 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**			**Placebo + Erlotinib**			**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**		
Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
RCT RELAY									
Morbidität - Gesundheitszustand									
EQ-5D VAS									
Geschlecht									0,5191
Männlich	81	75,47 (16,38)	4,02 (1,22)	79	78,52 (16,29)	0,95 (1,26)	3,07 [-0,41 ; 6,56] 0,083	0,384 [0,072; 0,695] 0,701	
Weiblich	137	74,83 (17,52)	1,74 (1,15)	140	77,06 (17,02)	1,97 (1,14)	-0,23 [-3,42 ; 2,96] 0,887	0,048 [-0,187; 0,283] 0,962	
Altersgruppe 1									0,0093
< 65 Jahre	100	74,89 (16,62)	4,80 (1,22)	112	78,45 (16,64)	3,03 (1,15)	1,77 [-1,54 ; 5,08] 0,294	0,341 [0,070; 0,612] 0,733	
>= 65 Jahre	118	75,22 (17,51)	0,75 (1,18)	107	76,68 (16,87)	0,02 (1,25)	0,73 [-2,65 ; 4,11] 0,671	-0,024 [-0,284; 0,237] 0,981	
Altersgruppe 2									0,0003
< 70 Jahre	155	75,08 (17,19)	4,52 (0,95)	162	78,07 (17,15)	2,93 (0,95)	1,59 [-1,06 ; 4,24] 0,239	0,222 [0,002; 0,442] 0,824	

Tabelle 4-7 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
>= 70 Jahre	63	75,05 (16,90)	-2,49 (1,73)	57	76,21 (15,55)	-2,38 (1,79)	-0,11 [-5,03 ; 4,80] 0,964	-0,031 [-0,387; 0,325] 0,975	
Altersgruppe 3									0,0065
< 75 Jahre	189	75,61 (16,78)	3,22 (0,86)	191	78,12 (16,49)	2,09 (0,87)	1,13 [-1,28 ; 3,54] 0,357	0,183 [-0,019; 0,384] 0,855	
>= 75 Jahre	29	71,55 (18,76)	-2,06 (2,93)	28	73,96 (18,26)	-1,93 (2,96)	-0,13 [-8,47 ; 8,20] 0,975	-0,028 [-0,540; 0,484] 0,978	
Geographische Region									0,1398
Ostasien	164	76,37 (16,77)	1,78 (0,95)	170	77,87 (15,99)	1,72 (0,93)	0,05 [-2,56 ; 2,67] 0,968	0,095 [-0,119; 0,310] 0,924	
Andere	54	71,11 (17,51)	5,53 (1,87)	49	76,59 (19,26)	0,62 (2,02)	4,91 [-0,60 ; 10,41] 0,080	0,320 [-0,066; 0,707] 0,749	
ECOG PS zu Baseline									0,9188
ECOG PS: 0	113	78,86 (16,74)	0,78 (1,11)	118	82,07 (13,43)	-1,00 (1,10)	1,78 [-1,30 ; 4,86] 0,255	0,131 [-0,127; 0,388] 0,896	
ECOG PS: 1	105	70,99 (16,55)	4,80 (1,33)	101	72,35 (18,66)	4,62 (1,34)	0,18 [-3,54 ; 3,90] 0,924	0,169 [-0,103; 0,442] 0,866	
Raucherstatus									0,9865

Tabelle 4-7 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63	73,54 (18,32)	3,19 (1,73)	71	77,44 (15,19)	2,32 (1,65)	0,87 [-3,87 ; 5,61] 0,717	0,301 [-0,038; 0,641] 0,763	
Nichtraucher (niemals)	131	75,28 (16,96)	2,44 (1,08)	135	77,37 (17,74)	1,32 (1,06)	1,12 [-1,85 ; 4,09] 0,458	0,091 [-0,149; 0,330] 0,928	
Unbekannt	24	77,92 (14,29)	1,67 (2,18)	13	80,62 (14,77)	4,52 (3,24)	-2,86 [-10,8 ; 5,11] 0,473	0,074 [-0,587; 0,734] 0,941	
Krankheitsstadium bei Diagnose									0,0937
Stadium IV	191	75,18 (17,03)	3,61 (0,91)	186	77,07 (16,55)	1,73 (0,93)	1,87 [-0,69 ; 4,44] 0,152	0,147 [-0,054; 0,349] 0,883	
Andere	27	74,26 (17,63)	-4,73 (2,48)	31	80,03 (18,23)	0,79 (2,21)	-5,53 [-12,2 ; 1,13] 0,102	0,077 [-0,433; 0,586] 0,939	
Lebermetastasen zu Baseline									0,3142
Ja	21	73,33 (15,28)	9,85 (2,46)	23	74,48 (20,50)	3,10 (2,47)	6,75 [-0,32 ; 13,82] 0,061	0,466 [-0,123; 1,055] 0,641	
Nein	197	75,25 (17,27)	1,76 (0,91)	196	77,95 (16,26)	1,44 (0,91)	0,32 [-2,20 ; 2,85] 0,802	0,120 [-0,077; 0,318] 0,904	
EGFR-Mutation									0,1626
Exon 19 Deletion	121	74,28 (16,12)	2,25 (1,22)	117	77,37 (16,66)	1,34 (1,24)	0,91 [-2,51 ; 4,34] 0,599	0,169 [-0,084; 0,423] 0,865	

Tabelle 4-7 - Subgruppenergebnisse für Veränderung zu Baseline der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).

Zielgröße Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**N**	**Baseline MW (SD)[a]**	**LS-Mean (SE)[b]**	**LS-Mean [95%-KI] p-Wert[c]**	**Hedges' g [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert der Inter-aktion**
Exon 21 Substitution	95	76,71 (17,70)	3,05 (1,17)	102	77,83 (16,90)	1,65 (1,15)	1,40 [-1,82 ; 4,63] 0,392	0,136 [-0,143; 0,415] 0,892	
EGFR-Testmethode									0,6992
Therascreen/Cobas	91	77,24 (17,97)	1,88 (1,32)	98	76,06 (16,94)	1,61 (1,30)	0,27 [-3,38 ; 3,92] 0,884	0,028 [-0,257; 0,312] 0,978	
Andere	127	73,51 (16,29)	3,01 (1,13)	121	78,82 (16,54)	1,61 (1,14)	1,40 [-1,78 ; 4,58] 0,387	0,276 [0,026; 0,525] 0,783	

Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error; vs: versus.
Anmerkungen: a: Werte zu Studienbeginn
b: adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn aus MMRM (positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)
c: adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (ein positiver Effekt bedeutet einen Vorteil für Ramucirumab + Erlotinib)

Anhang 4-G4.7: Sicherheit - Gesamtraten UE

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Jegliche unerwünschte Ereignisse						
Geschlecht						0,8105
Männlich	82/82 (100,0)	0,20 [0,13; 0,23]	83/83 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	0,98 [0,72; 1,33] 0,8227	
Weiblich	139/139 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	142/142 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	1,03 [0,81; 1,30] 0,8975	
Altersgruppe 1						0,1103
< 65 Jahre	102/102 (100,0)	0,20 [0,16; 0,23]	114/114 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	0,86 [0,66; 1,13] 0,2713	
>= 65 Jahre	119/119 (100,0)	0,16 [0,13; 0,23]	111/111 (100,0)	0,16 [0,13; 0,23]	1,17 [0,90; 1,52] 0,2738	
Altersgruppe 2						0,7653
< 70 Jahre	157/157 (100,0)	0,20 [0,13; 0,23]	166/166 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	0,99 [0,80; 1,24] 0,8560	
>= 70 Jahre	64/64 (100,0)	0,16 [0,13; 0,26]	59/59 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	1,04 [0,73; 1,49] 0,8474	
Altersgruppe 3						0,4285
< 75 Jahre	192/192 (100,0)	0,18 [0,13; 0,23]	196/196 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	1,05 [0,86; 1,28] 0,7686	
>= 75 Jahre	29/29 (100,0)	0,23 [0,10; 0,30]	29/29 (100,0)	0,20 [0,10; 0,26]	0,82 [0,48; 1,40] 0,4613	
Geographische Region						0,3826
Ostasien	164/164 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	170/170 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	1,06 [0,86; 1,32] 0,6345	
Andere	57/57 (100,0)	0,26 [0,13; 0,30]	55/55 (100,0)	0,20 [0,13; 0,26]	0,90 [0,62; 1,31] 0,5336	
ECOG PS zu Baseline						0,5621

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	114/114 (100,0)	0,20 [0,13; 0,23]	119/119 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	0,95 [0,73; 1,23] 0,6026	
ECOG PS: 1	107/107 (100,0)	0,16 [0,13; 0,23]	106/106 (100,0)	0,16 [0,13; 0,23]	1,08 [0,82; 1,41] 0,6291	
Raucherstatus						0,4548
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	63/63 (100,0)	0,16 [0,13; 0,26]	73/73 (100,0)	0,16 [0,10; 0,16]	0,91 [0,64; 1,28] 0,5608	
Nichtraucher (niemals)	132/132 (100,0)	0,20 [0,13; 0,23]	139/139 (100,0)	0,20 [0,13; 0,23]	1,00 [0,79; 1,27] 0,9011	
Unbekannt	26/26 (100,0)	0,13 [0,07; 0,20]	13/13 (100,0)	0,16 [0,03; 0,33]	1,51 [0,74; 3,09] 0,2417	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,0078
Stadium IV	193/193 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	189/189 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	1,13 [0,93; 1,39] 0,2539	
Andere	28/28 (100,0)	0,26 [0,13; 0,36]	34/34 (100,0)	0,15 [0,07; 0,20]	0,53 [0,31; 0,90] 0,0135	
Lebermetastasen zu Baseline						0,4260
Ja	21/21 (100,0)	0,23 [0,07; 0,36]	24/24 (100,0)	0,12 [0,07; 0,26]	0,83 [0,46; 1,51] 0,5516	
Nein	200/200 (100,0)	0,18 [0,13; 0,23]	201/201 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	1,04 [0,85; 1,27] 0,7886	
EGFR-Mutation						0,4651
Exon 19 Deletion	122/122 (100,0)	0,20 [0,16; 0,23]	120/120 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	0,96 [0,75; 1,24] 0,7266	
Exon 21 Substitution	97/97 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	105/105 (100,0)	0,16 [0,13; 0,20]	1,14 [0,87; 1,52] 0,3623	
EGFR-Testmethode						0,8557
Therascreen/Cobas	94/94 (100,0)	0,15 [0,10; 0,23]	101/101 (100,0)	0,13 [0,10; 0,20]	1,05 [0,79; 1,39] 0,8110	
Andere	127/127 (100,0)	0,20 [0,16; 0,23]	124/124 (100,0)	0,18 [0,16; 0,23]	0,99 [0,77; 1,27] 0,8849	

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Geschlecht						0,5803
Männlich	27/82 (32,93)	26,68 [18,66; NE]	16/83 (19,28)	NE [23,98; NE]	1,59 [0,86; 2,96] 0,1391	
Weiblich	38/139 (27,34)	NE [25,82; NE]	31/142 (21,83)	NE [25,53; NE]	1,29 [0,80; 2,07] 0,2995	
Altersgruppe 1						0,9450
< 65 Jahre	23/102 (22,55)	NE [25,82; NE]	18/114 (15,79)	NE [25,53; NE]	1,37 [0,74; 2,55] 0,3166	
>= 65 Jahre	42/119 (35,29)	26,68 [18,66; NE]	29/111 (26,13)	NE [23,98; NE]	1,34 [0,83; 2,15] 0,2283	
Altersgruppe 2						0,5292
< 70 Jahre	39/157 (24,84)	NE [25,82; NE]	31/166 (18,67)	NE [25,53; NE]	1,26 [0,79; 2,02] 0,3333	
>= 70 Jahre	26/64 (40,63)	NE [9,69; NE]	16/59 (27,12)	NE [20,53; NE]	1,62 [0,87; 3,01] 0,1290	
Altersgruppe 3						0,5851
< 75 Jahre	49/192 (25,52)	NE [25,82; NE]	37/196 (18,88)	NE [NE; NE]	1,33 [0,87; 2,03] 0,1945	
>= 75 Jahre	16/29 (55,17)	9,69 [2,76; NE]	10/29 (34,48)	20,53 [10,19; NE]	1,68 [0,76; 3,70] 0,1974	
Geographische Region						0,5948
Ostasien	51/164 (31,10)	NE [25,82; NE]	39/170 (22,94)	NE [24,41; NE]	1,34 [0,88; 2,03] 0,1718	
Andere	14/57 (24,56)	NE [16,79; NE]	8/55 (14,55)	NE [NE; NE]	1,63 [0,68; 3,90] 0,2690	
ECOG PS zu Baseline						0,1594

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	25/114 (21,93)	NE [25,82; NE]	25/119 (21,01)	NE [25,53; NE]	1,03 [0,59; 1,79] 0,9204	
ECOG PS: 1	40/107 (37,38)	26,68 [16,79; NE]	22/106 (20,75)	NE [24,41; NE]	1,77 [1,05; 2,99] 0,0290	
Raucherstatus						0,0756
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	21/63 (33,33)	24,35 [16,79; NE]	11/73 (15,07)	NE [NE; NE]	2,26 [1,09; 4,70] 0,0245	
Nichtraucher (niemals)	34/132 (25,76)	NE [25,82; NE]	35/139 (25,18)	NE [24,41; NE]	0,99 [0,62; 1,58] 0,9560	
Unbekannt	10/26 (38,46)	NE [7,06; NE]	1/13 (7,69)	NE [7,89; NE]	5,19 [0,66; 40,75] 0,0807	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,0527
Stadium IV	57/193 (29,53)	NE [25,82; NE]	45/189 (23,81)	NE [24,41; NE]	1,19 [0,80; 1,76] 0,3898	
Andere	8/28 (28,57)	NE [15,18; NE]	2/34 (5,88)	NE [NE; NE]	5,31 [1,13; 25,04] 0,0182	
Lebermetastasen zu Baseline						0,6170
Ja	7/21 (33,33)	24,35 [13,21; NE]	4/24 (16,67)	NE [17,77; NE]	1,57 [0,45; 5,47] 0,4784	
Nein	58/200 (29,00)	NE [25,82; NE]	43/201 (21,39)	NE [NE; NE]	1,36 [0,92; 2,02] 0,1269	
EGFR-Mutation						0,0266
Exon 19 Deletion	38/122 (31,15)	26,68 [24,35; NE]	19/120 (15,83)	NE [NE; NE]	2,14 [1,23; 3,72] 0,0056	
Exon 21 Substitution	26/97 (26,80)	NE [23,79; NE]	28/105 (26,67)	25,53 [20,53; NE]	0,86 [0,51; 1,48] 0,5925	
EGFR-Testmethode						0,8260
Therascreen/Cobas	24/94 (25,53)	NE [26,68; NE]	17/101 (16,83)	NE [25,53; NE]	1,36 [0,73; 2,54] 0,3352	
Andere	41/127 (32,28)	NE [23,79; NE]	30/124 (24,19)	NE [23,98; NE]	1,45 [0,90; 2,32] 0,1216	

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3)						
Geschlecht						0,3505
Männlich	56/82 (68,29)	5,82 [3,22; 8,90]	43/83 (51,81)	12,68 [4,63; 23,89]	1,37 [0,92; 2,04] 0,1194	
Weiblich	103/139 (74,10)	2,86 [1,48; 4,14]	78/142 (54,93)	10,55 [4,86; 20,93]	1,72 [1,28; 2,31] 0,0003	
Altersgruppe 1						0,9235
< 65 Jahre	69/102 (67,65)	4,21 [2,50; 7,69]	54/114 (47,37)	17,05 [7,03; NE]	1,58 [1,11; 2,26] 0,0110	
>= 65 Jahre	90/119 (75,63)	3,06 [1,64; 4,17]	67/111 (60,36)	6,51 [3,45; 14,59]	1,59 [1,15; 2,18] 0,0042	
Altersgruppe 2						0,0910
< 70 Jahre	107/157 (68,15)	4,21 [2,86; 6,44]	88/166 (53,01)	12,68 [5,09; 21,19]	1,39 [1,05; 1,84] 0,0224	
>= 70 Jahre	52/64 (81,25)	2,25 [1,22; 3,38]	33/59 (55,93)	10,55 [4,57; NE]	2,28 [1,46; 3,56] 0,0002	
Altersgruppe 3						0,2934
< 75 Jahre	137/192 (71,35)	4,07 [2,40; 4,57]	100/196 (51,02)	14,75 [6,64; 23,89]	1,65 [1,28; 2,14] 0,0001	
>= 75 Jahre	22/29 (75,86)	2,79 [1,28; 9,40]	21/29 (72,41)	4,30 [1,41; 10,19]	1,23 [0,67; 2,24] 0,5053	
Geographische Region						0,4472
Ostasien	116/164 (70,73)	3,38 [2,20; 5,36]	84/170 (49,41)	16,26 [6,47; 24,41]	1,65 [1,25; 2,19] 0,0004	
Andere	43/57 (75,44)	4,11 [2,33; 5,09]	37/55 (67,27)	6,51 [4,14; 12,91]	1,41 [0,91; 2,20] 0,1252	
ECOG PS zu Baseline						0,6947

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	82/114 (71,93)	4,11 [2,20; 5,36]	66/119 (55,46)	12,68 [4,57; 20,93]	1,50 [1,09; 2,08] 0,0129	
ECOG PS: 1	77/107 (71,96)	3,06 [2,33; 5,09]	55/106 (51,89)	10,19 [4,86; NE]	1,66 [1,17; 2,35] 0,0039	
Raucherstatus						0,9940
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	43/63 (68,25)	4,21 [2,63; 8,90]	36/73 (49,32)	16,26 [5,13; 23,89]	1,60 [1,03; 2,49] 0,0369	
Nichtraucher (niemals)	96/132 (72,73)	2,92 [1,64; 4,24]	78/139 (56,12)	10,19 [4,30; 20,93]	1,54 [1,14; 2,08] 0,0044	
Unbekannt	20/26 (76,92)	4,21 [0,95; 6,44]	7/13 (53,85)	5,09 [1,41; NE]	1,58 [0,67; 3,74] 0,2938	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,2436
Stadium IV	140/193 (72,54)	3,61 [2,33; 4,34]	107/189 (56,61)	10,19 [4,57; 16,26]	1,46 [1,13; 1,88] 0,0032	
Andere	19/28 (67,86)	4,04 [1,41; 12,55]	14/34 (41,18)	25,27 [7,03; NE]	2,32 [1,16; 4,66] 0,0147	
Lebermetastasen zu Baseline						0,8675
Ja	14/21 (66,67)	3,02 [1,84; NE]	11/24 (45,83)	17,94 [2,07; NE]	1,64 [0,74; 3,62] 0,2160	
Nein	145/200 (72,50)	3,94 [2,33; 4,57]	110/201 (54,73)	11,04 [5,16; 20,93]	1,57 [1,22; 2,01] 0,0003	
EGFR-Mutation						0,9342
Exon 19 Deletion	86/122 (70,49)	4,17 [2,63; 7,16]	62/120 (51,67)	14,59 [5,16; 23,89]	1,60 [1,16; 2,22] 0,0042	
Exon 21 Substitution	72/97 (74,23)	2,86 [2,04; 4,21]	59/105 (56,19)	10,19 [4,30; 21,19]	1,58 [1,12; 2,23] 0,0089	
EGFR-Testmethode						0,5300
Therascreen/Cobas	66/94 (70,21)	4,21 [2,33; 7,26]	53/101 (52,48)	17,05 [5,13; 25,27]	1,44 [1,00; 2,07] 0,0462	
Andere	93/127 (73,23)	3,06 [2,04; 4,24]	68/124 (54,84)	11,96 [4,63; 17,94]	1,68 [1,23; 2,31] 0,0010	

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben						
Geschlecht						0,6471
Männlich	7/82 (8,54)	NE [26,91; NE]	7/83 (8,43)	NE [NE; NE]	0,91 [0,32; 2,60] 0,8561	
Weiblich	21/139 (15,11)	NE [NE; NE]	17/142 (11,97)	NE [NE; NE]	1,25 [0,66; 2,37] 0,4956	
Altersgruppe 1						0,1038
< 65 Jahre	13/102 (12,75)	NE [NE; NE]	7/114 (6,14)	NE [NE; NE]	1,96 [0,78; 4,92] 0,1447	
>= 65 Jahre	15/119 (12,61)	NE [NE; NE]	17/111 (15,32)	NE [NE; NE]	0,78 [0,39; 1,56] 0,4849	
Altersgruppe 2						0,6450
< 70 Jahre	18/157 (11,46)	NE [NE; NE]	17/166 (10,24)	NE [NE; NE]	1,03 [0,53; 2,00] 0,9286	
>= 70 Jahre	10/64 (15,63)	NE [NE; NE]	7/59 (11,86)	NE [NE; NE]	1,37 [0,52; 3,59] 0,5234	
Altersgruppe 3						0,8503
< 75 Jahre	23/192 (11,98)	NE [NE; NE]	19/196 (9,69)	NE [NE; NE]	1,17 [0,64; 2,15] 0,6121	
>= 75 Jahre	5/29 (17,24)	NE [NE; NE]	5/29 (17,24)	NE [20,11; NE]	1,00 [0,29; 3,47] 0,9970	
Geographische Region						0,2444
Ostasien	22/164 (13,41)	NE [NE; NE]	22/170 (12,94)	NE [NE; NE]	1,01 [0,56; 1,82] 0,9788	
Andere	6/57 (10,53)	NE [NE; NE]	2/55 (3,64)	NE [NE; NE]	2,55 [0,51; 12,65] 0,2363	
ECOG PS zu Baseline						0,8107

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	15/114 (13,16)	NE [NE; NE]	14/119 (11,76)	NE [NE; NE]	1,06 [0,51; 2,20] 0,8676	
ECOG PS: 1	13/107 (12,15)	NE [NE; NE]	10/106 (9,43)	NE [NE; NE]	1,18 [0,51; 2,70] 0,6972	
Raucherstatus						0,1064
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	8/63 (12,70)	NE [NE; NE]	4/73 (5,48)	NE [NE; NE]	2,15 [0,64; 7,14] 0,2032	
Nichtraucher (niemals)	19/132 (14,39)	NE [NE; NE]	17/139 (12,23)	NE [NE; NE]	1,12 [0,58; 2,16] 0,7254	
Unbekannt	1/26 (3,85)	NE [NE; NE]	3/13 (23,08)	NE [7,89; NE]	0,13 [0,01; 1,30] 0,0435	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,1720
Stadium IV	22/193 (11,40)	NE [NE; NE]	21/189 (11,11)	NE [NE; NE]	0,96 [0,53; 1,74] 0,8896	
Andere	6/28 (21,43)	NE [24,87; NE]	3/34 (8,82)	NE [NE; NE]	2,90 [0,72; 11,60] 0,1154	
Lebermetastasen zu Baseline						0,5298
Ja	2/21 (9,52)	NE [NE; NE]	3/24 (12,50)	NE [NE; NE]	0,69 [0,12; 4,12] 0,6789	
Nein	26/200 (13,00)	NE [NE; NE]	21/201 (10,45)	NE [NE; NE]	1,20 [0,68; 2,14] 0,5317	
EGFR-Mutation						0,2486
Exon 19 Deletion	15/122 (12,30)	NE [NE; NE]	9/120 (7,50)	NE [NE; NE]	1,62 [0,71; 3,71] 0,2470	
Exon 21 Substitution	13/97 (13,40)	NE [NE; NE]	15/105 (14,29)	NE [NE; NE]	0,86 [0,41; 1,81] 0,6970	
EGFR-Testmethode						0,5612
Therascreen/Cobas	11/94 (11,70)	NE [NE; NE]	11/101 (10,89)	NE [NE; NE]	0,89 [0,38; 2,07] 0,7897	
Andere	17/127 (13,39)	NE [NE; NE]	13/124 (10,48)	NE [NE; NE]	1,32 [0,64; 2,71] 0,4537	

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Anhang 4-G4.8: Sicherheit - Jegliche UE

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Hypertonie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Hypertonie						
Geschlecht						0,0190
Männlich	32/82 (39,02)	NE [10,58; NE]	14/83 (16,87)	NE [NE; NE]	2,39 [1,28; 4,49] 0,0052	
Weiblich	68/139 (48,92)	14,03 [6,47; NE]	13/142 (9,15)	NE [NE; NE]	6,80 [3,75; 12,32] 0,0000	
Altersgruppe 1						0,1648
< 65 Jahre	41/102 (40,20)	NE [15,15; NE]	8/114 (7,02)	NE [NE; NE]	6,65 [3,11; 14,18] 0,0000	
>= 65 Jahre	59/119 (49,58)	10,25 [6,31; NE]	19/111 (17,12)	NE [NE; NE]	3,43 [2,05; 5,76] 0,0000	
Altersgruppe 2						0,0791
< 70 Jahre	70/157 (44,59)	18,04 [10,58; NE]	14/166 (8,43)	NE [NE; NE]	6,06 [3,41; 10,75] 0,0000	
>= 70 Jahre	30/64 (46,88)	15,38 [3,22; NE]	13/59 (22,03)	NE [NE; NE]	2,64 [1,37; 5,07] 0,0025	
Altersgruppe 3						0,0545
< 75 Jahre	89/192 (46,35)	15,47 [10,25; NE]	20/196 (10,20)	NE [NE; NE]	5,34 [3,29; 8,68] 0,0000	
>= 75 Jahre	11/29 (37,93)	NE [1,87; NE]	7/29 (24,14)	NE [10,88; NE]	1,87 [0,73; 4,84] 0,1903	
Geographische Region						0,6965
Ostasien	70/164 (42,68)	NE [10,32; NE]	20/170 (11,76)	NE [NE; NE]	4,23 [2,57; 6,96] 0,0000	
Andere	30/57 (52,63)	12,85 [5,55; 18,04]	7/55 (12,73)	NE [15,54; NE]	5,05 [2,22; 11,51] 0,0000	
ECOG PS zu Baseline						0,9693

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Hypertonie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	54/114 (47,37)	15,47 [9,43; NE]	15/119 (12,61)	NE [NE; NE]	4,46 [2,52; 7,90] 0,0000	
ECOG PS: 1	46/107 (42,99)	NE [7,00; NE]	12/106 (11,32)	NE [NE; NE]	4,56 [2,42; 8,62] 0,0000	
Raucherstatus						0,7242
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	28/63 (44,44)	16,20 [10,25; NE]	9/73 (12,33)	NE [NE; NE]	3,88 [1,83; 8,22] 0,0001	
Nichtraucher (niemals)	61/132 (46,21)	18,04 [7,00; NE]	16/139 (11,51)	NE [NE; NE]	5,00 [2,88; 8,68] 0,0000	
Unbekannt	11/26 (42,31)	NE [2,14; NE]	2/13 (15,38)	NE [11,40; NE]	3,08 [0,68; 13,99] 0,1259	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,8320
Stadium IV	92/193 (47,67)	15,38 [9,43; NE]	23/189 (12,17)	NE [NE; NE]	4,57 [2,89; 7,22] 0,0000	
Andere	8/28 (28,57)	NE [6,44; NE]	3/34 (8,82)	NE [NE; NE]	3,95 [1,04; 14,91] 0,0292	
Lebermetastasen zu Baseline						0,1987
Ja	8/21 (38,10)	NE [4,14; NE]	4/24 (16,67)	NE [NE; NE]	2,12 [0,63; 7,09] 0,2138	
Nein	92/200 (46,00)	15,38 [9,43; NE]	23/201 (11,44)	NE [NE; NE]	4,91 [3,11; 7,76] 0,0000	
EGFR-Mutation						0,8973
Exon 19 Deletion	50/122 (40,98)	NE [12,85; NE]	13/120 (10,83)	NE [NE; NE]	4,31 [2,34; 7,94] 0,0000	
Exon 21 Substitution	50/97 (51,55)	10,25 [3,65; NE]	14/105 (13,33)	NE [NE; NE]	4,78 [2,64; 8,65] 0,0000	
EGFR-Testmethode						0,0695
Therascreen/Cobas	42/94 (44,68)	NE [10,25; NE]	16/101 (15,84)	NE [NE; NE]	2,97 [1,67; 5,28] 0,0001	
Andere	58/127 (45,67)	15,47 [7,00; NE]	11/124 (8,87)	NE [NE; NE]	6,75 [3,54; 12,88] 0,0000	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Hypertonie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Alaninaminotransferase erhöht aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Alaninaminotransferase erhöht						
Geschlecht						0,0357
Männlich	29/82 (35,37)	NE [NE; NE]	29/83 (34,94)	NE [11,99; NE]	0,97 [0,58; 1,62] 0,8887	
Weiblich	65/139 (46,76)	19,12 [3,68; NE]	41/142 (28,87)	NE [NE; NE]	1,95 [1,32; 2,89] 0,0007	
Altersgruppe 1						0,1954
< 65 Jahre	36/102 (35,29)	NE [NE; NE]	36/114 (31,58)	NE [NE; NE]	1,20 [0,76; 1,91] 0,4403	
>= 65 Jahre	58/119 (48,74)	11,07 [4,14; NE]	34/111 (30,63)	NE [NE; NE]	1,84 [1,21; 2,81] 0,0042	
Altersgruppe 2						0,9828
< 70 Jahre	68/157 (43,31)	NE [6,93; NE]	52/166 (31,33)	NE [NE; NE]	1,51 [1,05; 2,17] 0,0243	
>= 70 Jahre	26/64 (40,63)	NE [4,14; NE]	18/59 (30,51)	NE [11,99; NE]	1,54 [0,85; 2,82] 0,1574	
Altersgruppe 3						0,3715
< 75 Jahre	85/192 (44,27)	NE [6,93; NE]	61/196 (31,12)	NE [NE; NE]	1,60 [1,15; 2,22] 0,0052	
>= 75 Jahre	9/29 (31,03)	NE [1,48; NE]	9/29 (31,03)	NE [10,15; NE]	1,04 [0,41; 2,61] 0,9417	
Geographische Region						0,6589
Ostasien	76/164 (46,34)	NE [3,88; NE]	60/170 (35,29)	NE [NE; NE]	1,51 [1,07; 2,11] 0,0178	
Andere	18/57 (31,58)	NE [19,12; NE]	10/55 (18,18)	NE [NE; NE]	1,82 [0,84; 3,95] 0,1245	
ECOG PS zu Baseline						0,4516

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Alaninaminotransferase erhöht aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	52/114 (45,61)	19,12 [3,88; NE]	44/119 (36,97)	NE [13,77; NE]	1,39 [0,93; 2,07] 0,1134	
ECOG PS: 1	42/107 (39,25)	NE [6,93; NE]	26/106 (24,53)	NE [NE; NE]	1,78 [1,09; 2,90] 0,0199	
Raucherstatus						0,8169
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	21/63 (33,33)	NE [19,12; NE]	19/73 (26,03)	NE [NE; NE]	1,26 [0,68; 2,35] 0,4641	
Nichtraucher (niemals)	61/132 (46,21)	NE [3,68; NE]	47/139 (33,81)	NE [NE; NE]	1,61 [1,10; 2,35] 0,0145	
Unbekannt	12/26 (46,15)	NE [1,38; NE]	4/13 (30,77)	NE [1,87; NE]	1,78 [0,57; 5,52] 0,3123	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,4426
Stadium IV	89/193 (46,11)	NE [6,14; NE]	61/189 (32,28)	NE [NE; NE]	1,58 [1,14; 2,20] 0,0055	
Andere	5/28 (17,86)	NE [NE; NE]	7/34 (20,59)	NE [NE; NE]	0,96 [0,30; 3,04] 0,9418	
Lebermetastasen zu Baseline						0,2986
Ja	6/21 (28,57)	NE [1,38; NE]	8/24 (33,33)	NE [1,64; NE]	0,95 [0,33; 2,75] 0,9281	
Nein	88/200 (44,00)	NE [6,93; NE]	62/201 (30,85)	NE [NE; NE]	1,60 [1,16; 2,21] 0,0044	
EGFR-Mutation						0,4723
Exon 19 Deletion	48/122 (39,34)	NE [19,12; NE]	39/120 (32,50)	NE [NE; NE]	1,35 [0,88; 2,06] 0,1721	
Exon 21 Substitution	45/97 (46,39)	11,47 [4,14; NE]	31/105 (29,52)	NE [NE; NE]	1,74 [1,10; 2,76] 0,0157	
EGFR-Testmethode						0,4204
Therascreen/Cobas	41/94 (43,62)	NE [6,80; NE]	35/101 (34,65)	NE [13,77; NE]	1,32 [0,84; 2,07] 0,2277	
Andere	53/127 (41,73)	NE [6,51; NE]	35/124 (28,23)	NE [NE; NE]	1,71 [1,11; 2,62] 0,0135	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Alaninaminotransferase erhöht aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Aspartataminotransferase erhöht aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Aspartataminotransferase erhöht						
Geschlecht						0,1129
Männlich	29/82 (35,37)	NE [14,32; NE]	23/83 (27,71)	NE [16,23; NE]	1,28 [0,74; 2,21] 0,3830	
Weiblich	63/139 (45,32)	19,12 [6,14; NE]	35/142 (24,65)	NE [NE; NE]	2,28 [1,51; 3,45] 0,0001	
Altersgruppe 1						0,0818
< 65 Jahre	34/102 (33,33)	NE [NE; NE]	31/114 (27,19)	NE [NE; NE]	1,34 [0,83; 2,18] 0,2367	
>= 65 Jahre	58/119 (48,74)	8,71 [6,01; NE]	27/111 (24,32)	NE [NE; NE]	2,44 [1,54; 3,85] 0,0001	
Altersgruppe 2						0,4188
< 70 Jahre	65/157 (41,40)	NE [9,23; NE]	45/166 (27,11)	NE [NE; NE]	1,72 [1,17; 2,51] 0,0049	
>= 70 Jahre	27/64 (42,19)	NE [2,27; NE]	13/59 (22,03)	NE [NE; NE]	2,34 [1,20; 4,54] 0,0098	
Altersgruppe 3						0,2130
< 75 Jahre	85/192 (44,27)	NE [6,77; NE]	51/196 (26,02)	NE [NE; NE]	2,01 [1,42; 2,84] 0,0001	
>= 75 Jahre	7/29 (24,14)	NE [14,32; NE]	7/29 (24,14)	NE [10,15; NE]	0,96 [0,34; 2,75] 0,9449	
Geographische Region						0,3137
Ostasien	73/164 (44,51)	NE [6,01; NE]	51/170 (30,00)	NE [NE; NE]	1,75 [1,23; 2,51] 0,0019	
Andere	19/57 (33,33)	19,12 [19,12; NE]	7/55 (12,73)	NE [NE; NE]	3,01 [1,26; 7,19] 0,0095	
ECOG PS zu Baseline						0,9601

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Aspartataminotransferase erhöht aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	54/114 (47,37)	19,12 [3,88; NE]	36/119 (30,25)	NE [NE; NE]	1,87 [1,23; 2,85] 0,0033
ECOG PS: 1	38/107 (35,51)	NE [NE; NE]	22/106 (20,75)	NE [NE; NE]	1,92 [1,14; 3,25] 0,0129
Raucherstatus					0,7889
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	22/63 (34,92)	NE [14,32; NE]	17/73 (23,29)	NE [NE; NE]	1,54 [0,82; 2,91] 0,1754
Nichtraucher (niemals)	59/132 (44,70)	NE [6,01; NE]	38/139 (27,34)	NE [NE; NE]	1,99 [1,32; 3,00] 0,0008
Unbekannt	11/26 (42,31)	NE [1,91; NE]	3/13 (23,08)	NE [6,28; NE]	2,12 [0,59; 7,66] 0,2419
Krankheitsstadium bei Diagnose					0,3728
Stadium IV	86/193 (44,56)	NE [6,77; NE]	49/189 (25,93)	NE [NE; NE]	1,99 [1,40; 2,82] 0,0001
Andere	6/28 (21,43)	NE [NE; NE]	7/34 (20,59)	NE [NE; NE]	1,15 [0,39; 3,45] 0,7974
Lebermetastasen zu Baseline					0,9394
Ja	6/21 (28,57)	NE [1,38; NE]	4/24 (16,67)	NE [NE; NE]	2,00 [0,57; 7,11] 0,2890
Nein	86/200 (43,00)	NE [6,93; NE]	54/201 (26,87)	NE [NE; NE]	1,86 [1,32; 2,61] 0,0003
EGFR-Mutation					0,8335
Exon 19 Deletion	45/122 (36,89)	NE [19,12; NE]	29/120 (24,17)	NE [NE; NE]	1,76 [1,10; 2,81] 0,0169
Exon 21 Substitution	46/97 (47,42)	9,23 [5,52; NE]	29/105 (27,62)	NE [NE; NE]	1,98 [1,24; 3,16] 0,0032
EGFR-Testmethode					0,8876
Therascreen/Cobas	44/94 (46,81)	19,12 [6,01; NE]	28/101 (27,72)	NE [NE; NE]	1,91 [1,19; 3,08] 0,0062
Andere	48/127 (37,80)	NE [14,32; NE]	30/124 (24,19)	NE [NE; NE]	1,81 [1,15; 2,86] 0,0098

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Aspartataminotransferase erhöht aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Alopezie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Alopezie						
Geschlecht						0,3553
Männlich	15/82 (18,29)	NE [NE; NE]	11/83 (13,25)	NE [NE; NE]	1,34 [0,62; 2,92] 0,4616	
Weiblich	60/139 (43,17)	NE [4,63; NE]	33/142 (23,24)	NE [NE; NE]	2,11 [1,38; 3,22] 0,0004	
Altersgruppe 1						0,1976
< 65 Jahre	34/102 (33,33)	NE [18,60; NE]	27/114 (23,68)	NE [NE; NE]	1,45 [0,88; 2,41] 0,1477	
>= 65 Jahre	41/119 (34,45)	NE [NE; NE]	17/111 (15,32)	NE [NE; NE]	2,43 [1,38; 4,27] 0,0015	
Altersgruppe 2						0,6030
< 70 Jahre	58/157 (36,94)	NE [18,60; NE]	33/166 (19,88)	NE [NE; NE]	1,93 [1,26; 2,96] 0,0021	
>= 70 Jahre	17/64 (26,56)	NE [NE; NE]	11/59 (18,64)	NE [NE; NE]	1,57 [0,73; 3,35] 0,2408	
Altersgruppe 3						0,1754
< 75 Jahre	69/192 (35,94)	NE [NE; NE]	37/196 (18,88)	NE [NE; NE]	2,01 [1,35; 3,00] 0,0005	
>= 75 Jahre	6/29 (20,69)	NE [NE; NE]	7/29 (24,14)	NE [12,75; NE]	0,89 [0,30; 2,65] 0,8327	
Geographische Region						0,0029
Ostasien	58/164 (35,37)	NE [NE; NE]	25/170 (14,71)	NE [NE; NE]	2,67 [1,67; 4,28] 0,0000	
Andere	17/57 (29,82)	NE [NE; NE]	19/55 (34,55)	NE [5,55; NE]	0,79 [0,41; 1,51] 0,4667	
ECOG PS zu Baseline						0,4842

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Alopezie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	42/114 (36,84)	NE [18,60; NE]	22/119 (18,49)	NE [NE; NE]	2,09 [1,25; 3,50] 0,0042	
ECOG PS: 1	33/107 (30,84)	NE [NE; NE]	22/106 (20,75)	NE [NE; NE]	1,58 [0,92; 2,72] 0,0925	
Raucherstatus						0,3486
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	16/63 (25,40)	NE [NE; NE]	13/73 (17,81)	NE [NE; NE]	1,49 [0,72; 3,10] 0,2846	
Nichtraucher (niemals)	53/132 (40,15)	NE [4,73; NE]	28/139 (20,14)	NE [NE; NE]	2,21 [1,40; 3,49] 0,0005	
Unbekannt	6/26 (23,08)	NE [18,60; NE]	3/13 (23,08)	NE [2,33; NE]	0,81 [0,20; 3,25] 0,7596	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,7611
Stadium IV	67/193 (34,72)	NE [NE; NE]	37/189 (19,58)	NE [NE; NE]	1,86 [1,24; 2,77] 0,0022	
Andere	8/28 (28,57)	NE [4,44; NE]	7/34 (20,59)	NE [NE; NE]	1,55 [0,56; 4,27] 0,4000	
Lebermetastasen zu Baseline						0,3843
Ja	7/21 (33,33)	NE [3,45; NE]	6/24 (25,00)	NE [11,07; NE]	1,14 [0,38; 3,39] 0,8190	
Nein	68/200 (34,00)	NE [NE; NE]	38/201 (18,91)	NE [NE; NE]	1,95 [1,31; 2,90] 0,0008	
EGFR-Mutation						0,7967
Exon 19 Deletion	41/122 (33,61)	NE [NE; NE]	24/120 (20,00)	NE [NE; NE]	1,78 [1,07; 2,94] 0,0234	
Exon 21 Substitution	34/97 (35,05)	NE [NE; NE]	20/105 (19,05)	NE [NE; NE]	1,95 [1,12; 3,39] 0,0160	
EGFR-Testmethode						0,6072
Therascreen/Cobas	31/94 (32,98)	NE [NE; NE]	20/101 (19,80)	NE [NE; NE]	1,65 [0,94; 2,90] 0,0758	
Andere	44/127 (34,65)	NE [NE; NE]	24/124 (19,35)	NE [NE; NE]	1,96 [1,19; 3,23] 0,0070	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Alopezie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Proteinurie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Proteinurie						
Geschlecht						0,6702
Männlich	27/82 (32,93)	NE [16,49; NE]	7/83 (8,43)	NE [NE; NE]	3,87 [1,69; 8,91] 0,0006	
Weiblich	48/139 (34,53)	23,95 [14,29; NE]	12/142 (8,45)	NE [NE; NE]	4,83 [2,56; 9,09] 0,0000	
Altersgruppe 1						0,3883
< 65 Jahre	31/102 (30,39)	NE [19,09; NE]	10/114 (8,77)	NE [NE; NE]	3,43 [1,68; 7,00] 0,0003	
>= 65 Jahre	44/119 (36,97)	20,14 [14,10; NE]	9/111 (8,11)	NE [NE; NE]	5,27 [2,57; 10,80] 0,0000	
Altersgruppe 2						0,8103
< 70 Jahre	48/157 (30,57)	NE [22,97; NE]	12/166 (7,23)	NE [NE; NE]	4,27 [2,27; 8,04] 0,0000	
>= 70 Jahre	27/64 (42,19)	15,67 [8,05; NE]	7/59 (11,86)	NE [NE; NE]	4,82 [2,09; 11,12] 0,0000	
Altersgruppe 3						0,4358
< 75 Jahre	67/192 (34,90)	23,95 [16,49; NE]	18/196 (9,18)	NE [NE; NE]	4,09 [2,43; 6,88] 0,0000	
>= 75 Jahre	8/29 (27,59)	NE [7,36; NE]	1/29 (3,45)	NE [13,90; NE]	9,11 [1,14; 72,87] 0,0114	
Geographische Region						0,0807
Ostasien	62/164 (37,80)	20,14 [14,29; NE]	13/170 (7,65)	NE [NE; NE]	5,61 [3,09; 10,21] 0,0000	
Andere	13/57 (22,81)	22,97 [15,67; NE]	6/55 (10,91)	NE [21,65; NE]	2,05 [0,78; 5,42] 0,1381	
ECOG PS zu Baseline						0,6924

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Proteinurie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	42/114 (36,84)	22,97 [14,26; NE]	12/119 (10,08)	NE [NE; NE]	4,04 [2,13; 7,68] 0,0000	
ECOG PS: 1	33/107 (30,84)	NE [16,49; NE]	7/106 (6,60)	NE [NE; NE]	5,00 [2,21; 11,32] 0,0000	
Raucherstatus						0,3776
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	22/63 (34,92)	NE [14,10; NE]	6/73 (8,22)	NE [NE; NE]	4,82 [1,95; 11,94] 0,0002	
Nichtraucher (niemals)	46/132 (34,85)	22,97 [14,92; NE]	11/139 (7,91)	NE [NE; NE]	4,96 [2,57; 9,58] 0,0000	
Unbekannt	7/26 (26,92)	NE [11,60; NE]	2/13 (15,38)	NE [6,47; NE]	1,54 [0,32; 7,50] 0,5926	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,1322
Stadium IV	64/193 (33,16)	23,95 [17,58; NE]	17/189 (8,99)	NE [NE; NE]	3,84 [2,25; 6,56] 0,0000	
Andere	11/28 (39,29)	NE [3,25; NE]	1/34 (2,94)	NE [NE; NE]	16,36 [2,11; 126,9] 0,0003	
Lebermetastasen zu Baseline						0,3266
Ja	7/21 (33,33)	NE [8,61; NE]	3/24 (12,50)	NE [NE; NE]	2,41 [0,62; 9,39] 0,1901	
Nein	68/200 (34,00)	23,95 [16,49; NE]	16/201 (7,96)	NE [NE; NE]	4,79 [2,78; 8,26] 0,0000	
EGFR-Mutation						0,1530
Exon 19 Deletion	43/122 (35,25)	22,97 [16,49; NE]	14/120 (11,67)	NE [NE; NE]	3,29 [1,80; 6,02] 0,0000	
Exon 21 Substitution	32/97 (32,99)	23,95 [14,06; NE]	5/105 (4,76)	NE [NE; NE]	7,43 [2,89; 19,07] 0,0000	
EGFR-Testmethode						0,0384
Therascreen/Cobas	37/94 (39,36)	23,95 [14,92; NE]	14/101 (13,86)	NE [NE; NE]	2,74 [1,48; 5,08] 0,0008	
Andere	38/127 (29,92)	NE [17,58; NE]	5/124 (4,03)	NE [NE; NE]	8,94 [3,52; 22,74] 0,0000	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Proteinurie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Epistaxis aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Epistaxis						
Geschlecht						0,5983
Männlich	30/82 (36,59)	NE [15,18; NE]	12/83 (14,46)	NE [22,54; NE]	2,59 [1,33; 5,06] 0,0039	
Weiblich	44/139 (31,65)	NE [17,51; NE]	15/142 (10,56)	NE [NE; NE]	3,32 [1,85; 5,97] 0,0000	
Altersgruppe 1						0,1217
< 65 Jahre	33/102 (32,35)	21,68 [18,43; NE]	17/114 (14,91)	NE [NE; NE]	2,14 [1,19; 3,85] 0,0090	
>= 65 Jahre	41/119 (34,45)	NE [13,57; NE]	10/111 (9,01)	NE [NE; NE]	4,37 [2,19; 8,73] 0,0000	
Altersgruppe 2						0,5255
< 70 Jahre	61/157 (38,85)	21,19 [16,43; NE]	21/166 (12,65)	NE [NE; NE]	3,20 [1,95; 5,26] 0,0000	
>= 70 Jahre	13/64 (20,31)	NE [NE; NE]	6/59 (10,17)	NE [NE; NE]	2,28 [0,87; 6,02] 0,0856	
Altersgruppe 3						0,3037
< 75 Jahre	70/192 (36,46)	21,68 [17,51; NE]	24/196 (12,24)	NE [NE; NE]	3,17 [2,00; 5,05] 0,0000	
>= 75 Jahre	4/29 (13,79)	NE [NE; NE]	3/29 (10,34)	NE [17,48; NE]	1,44 [0,32; 6,46] 0,6314	
Geographische Region						0,8872
Ostasien	58/164 (35,37)	NE [17,51; NE]	22/170 (12,94)	NE [NE; NE]	2,94 [1,80; 4,81] 0,0000	
Andere	16/57 (28,07)	18,43 [16,49; NE]	5/55 (9,09)	NE [NE; NE]	3,40 [1,24; 9,36] 0,0120	
ECOG PS zu Baseline						0,9761

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Epistaxis aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	42/114 (36,84)	21,19 [15,18; NE]	16/119 (13,45)	NE [NE; NE]	3,01 [1,69; 5,35] 0,0001	
ECOG PS: 1	32/107 (29,91)	NE [21,68; NE]	11/106 (10,38)	NE [NE; NE]	3,05 [1,54; 6,04] 0,0008	
Raucherstatus						0,5728
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	18/63 (28,57)	NE [NE; NE]	10/73 (13,70)	NE [22,54; NE]	2,21 [1,02; 4,80] 0,0401	
Nichtraucher (niemals)	42/132 (31,82)	NE [17,51; NE]	16/139 (11,51)	NE [NE; NE]	3,02 [1,70; 5,38] 0,0001	
Unbekannt	14/26 (53,85)	10,55 [5,52; 21,19]	1/13 (7,69)	NE [NE; NE]	5,61 [0,73; 43,18] 0,0623	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,5185
Stadium IV	65/193 (33,68)	NE [18,43; NE]	23/189 (12,17)	NE [NE; NE]	2,88 [1,79; 4,64] 0,0000	
Andere	9/28 (32,14)	NE [6,44; NE]	3/34 (8,82)	NE [NE; NE]	4,23 [1,14; 15,65] 0,0190	
Lebermetastasen zu Baseline						0,5684
Ja	5/21 (23,81)	NE [14,65; NE]	1/24 (4,17)	NE [NE; NE]	5,32 [0,62; 45,80] 0,0893	
Nein	69/200 (34,50)	NE [18,43; NE]	26/201 (12,94)	NE [NE; NE]	2,89 [1,84; 4,54] 0,0000	
EGFR-Mutation						0,9365
Exon 19 Deletion	37/122 (30,33)	NE [20,30; NE]	13/120 (10,83)	NE [NE; NE]	3,08 [1,63; 5,79] 0,0002	
Exon 21 Substitution	36/97 (37,11)	NE [13,57; NE]	14/105 (13,33)	NE [NE; NE]	2,86 [1,54; 5,30] 0,0005	
EGFR-Testmethode						0,7217
Therascreen/Cobas	35/94 (37,23)	21,68 [16,49; NE]	13/101 (12,87)	NE [NE; NE]	2,70 [1,43; 5,11] 0,0015	
Andere	39/127 (30,71)	NE [21,19; NE]	14/124 (11,29)	NE [NE; NE]	3,23 [1,75; 5,97] 0,0001	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Epistaxis aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Ödem peripher aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Ödem peripher						
Geschlecht						0,8548
Männlich	13/82 (15,85)	NE [NE; NE]	2/83 (2,41)	NE [NE; NE]	5,50 [1,24; 24,42] 0,0118	
Weiblich	37/139 (26,62)	33,08 [33,08; NE]	8/142 (5,63)	NE [NE; NE]	5,21 [2,43; 11,19] 0,0000	
Altersgruppe 1						0,1115
< 65 Jahre	18/102 (17,65)	NE [NE; NE]	1/114 (0,88)	NE [NE; NE]	19,13 [2,55; 143,4] 0,0001	
>= 65 Jahre	32/119 (26,89)	33,08 [21,22; 33,08]	9/111 (8,11)	NE [NE; NE]	3,54 [1,69; 7,42] 0,0004	
Altersgruppe 2						0,4042
< 70 Jahre	30/157 (19,11)	33,08 [33,08; NE]	4/166 (2,41)	NE [NE; NE]	7,41 [2,61; 21,06] 0,0000	
>= 70 Jahre	20/64 (31,25)	NE [12,19; NE]	6/59 (10,17)	NE [21,13; NE]	3,87 [1,55; 9,64] 0,0018	
Altersgruppe 3						0,7124
< 75 Jahre	43/192 (22,40)	33,08 [33,08; NE]	8/196 (4,08)	NE [NE; NE]	5,57 [2,62; 11,86] 0,0000	
>= 75 Jahre	7/29 (24,14)	NE [14,00; NE]	2/29 (6,90)	NE [NE; NE]	3,50 [0,73; 16,87] 0,0960	
Geographische Region						0,7152
Ostasien	37/164 (22,56)	33,08 [33,08; NE]	8/170 (4,71)	NE [NE; NE]	4,87 [2,27; 10,47] 0,0000	
Andere	13/57 (22,81)	NE [NE; NE]	2/55 (3,64)	NE [NE; NE]	6,36 [1,44; 28,22] 0,0052	
ECOG PS zu Baseline						0,9538

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Ödem peripher aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	25/114 (21,93)	NE [NE; NE]	5/119 (4,20)	NE [NE; NE]	5,18 [1,98; 13,53] 0,0002	
ECOG PS: 1	25/107 (23,36)	33,08 [21,22; 33,08]	5/106 (4,72)	NE [NE; NE]	5,07 [1,94; 13,25] 0,0002	
Raucherstatus						0,6258
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	10/63 (15,87)	NE [20,21; NE]	1/73 (1,37)	NE [NE; NE]	11,13 [1,42; 87,27] 0,0040	
Nichtraucher (niemals)	33/132 (25,00)	33,08 [33,08; NE]	9/139 (6,47)	NE [NE; NE]	4,02 [1,92; 8,39] 0,0001	
Unbekannt	7/26 (26,92)	NE [8,54; NE]	0/13 (0,00)	NE [NE; NE]	175E5 [0,00; NE] 0,0626	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,9871
Stadium IV	42/193 (21,76)	33,08 [33,08; NE]	10/189 (5,29)	NE [NE; NE]	4,04 [2,02; 8,06] 0,0000	
Andere	8/28 (28,57)	NE [10,25; NE]	0/34 (0,00)	NE [NE; NE]	144E6 [0,00; NE] 0,0004	
Lebermetastasen zu Baseline						0,5381
Ja	3/21 (14,29)	NE [20,24; NE]	1/24 (4,17)	NE [19,81; NE]	2,39 [0,25; 23,17] 0,4395	
Nein	47/200 (23,50)	33,08 [33,08; NE]	9/201 (4,48)	NE [NE; NE]	5,56 [2,72; 11,34] 0,0000	
EGFR-Mutation						0,4177
Exon 19 Deletion	22/122 (18,03)	NE [NE; NE]	3/120 (2,50)	NE [NE; NE]	7,68 [2,30; 25,66] 0,0001	
Exon 21 Substitution	28/97 (28,87)	33,08 [20,24; 33,08]	7/105 (6,67)	NE [NE; NE]	4,25 [1,85; 9,75] 0,0002	
EGFR-Testmethode						0,3029
Therascreen/Cobas	30/94 (31,91)	NE [20,21; NE]	4/101 (3,96)	NE [NE; NE]	7,66 [2,70; 21,77] 0,0000	
Andere	20/127 (15,75)	33,08 [NE; NE]	6/124 (4,84)	NE [NE; NE]	3,68 [1,47; 9,26] 0,0030	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Ödem peripher aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus; Anmerkungen: *a - Kaplan-Meier-Schätzer *b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung. *c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test *d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Fieber aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Fieber						
Geschlecht						0,6681
Männlich	17/82 (20,73)	NE [25,82; NE]	8/83 (9,64)	NE [NE; NE]	1,93 [0,83; 4,50] 0,1215	
Weiblich	30/139 (21,58)	33,02 [NE; NE]	20/142 (14,08)	NE [25,53; NE]	1,58 [0,90; 2,79] 0,1101	
Altersgruppe 1						0,6455
< 65 Jahre	20/102 (19,61)	NE [26,58; NE]	15/114 (13,16)	NE [25,53; NE]	1,38 [0,70; 2,70] 0,3501	
>= 65 Jahre	27/119 (22,69)	33,02 [NE; NE]	13/111 (11,71)	NE [NE; NE]	1,86 [0,95; 3,62] 0,0657	
Altersgruppe 2						0,9822
< 70 Jahre	33/157 (21,02)	33,02 [26,58; 33,02]	20/166 (12,05)	NE [25,53; NE]	1,65 [0,94; 2,88] 0,0779	
>= 70 Jahre	14/64 (21,88)	NE [NE; NE]	8/59 (13,56)	NE [NE; NE]	1,69 [0,71; 4,04] 0,2324	
Altersgruppe 3						0,4583
< 75 Jahre	40/192 (20,83)	33,02 [NE; NE]	22/196 (11,22)	NE [NE; NE]	1,82 [1,08; 3,06] 0,0229	
>= 75 Jahre	7/29 (24,14)	NE [18,76; NE]	6/29 (20,69)	NE [20,67; NE]	1,15 [0,39; 3,43] 0,8056	
Geographische Region						0,1941
Ostasien	36/164 (21,95)	33,02 [26,58; 33,02]	25/170 (14,71)	NE [NE; NE]	1,46 [0,87; 2,43] 0,1496	
Andere	11/57 (19,30)	NE [NE; NE]	3/55 (5,45)	NE [25,43; NE]	3,81 [1,06; 13,74] 0,0279	
ECOG PS zu Baseline						0,8262

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Fieber aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	23/114 (20,18)	NE [25,82; NE]	14/119 (11,76)	NE [25,53; NE]	1,73 [0,89; 3,38] 0,1023	
ECOG PS: 1	24/107 (22,43)	33,02 [NE; NE]	14/106 (13,21)	NE [NE; NE]	1,68 [0,87; 3,24] 0,1230	
Raucherstatus						0,5016
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	16/63 (25,40)	25,82 [25,82; NE]	8/73 (10,96)	NE [25,43; NE]	2,48 [1,06; 5,83] 0,0311	
Nichtraucher (niemals)	25/132 (18,94)	33,02 [NE; NE]	20/139 (14,39)	NE [NE; NE]	1,28 [0,71; 2,30] 0,4165	
Unbekannt	6/26 (23,08)	NE [18,43; NE]	0/13 (0,00)	NE [NE; NE]	167E5 [0,00; NE] 0,1247	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,8746
Stadium IV	45/193 (23,32)	33,02 [26,58; 33,02]	26/189 (13,76)	NE [25,53; NE]	1,61 [0,99; 2,62] 0,0517	
Andere	2/28 (7,14)	NE [NE; NE]	2/34 (5,88)	NE [NE; NE]	1,26 [0,18; 8,96] 0,8155	
Lebermetastasen zu Baseline						0,6944
Ja	5/21 (23,81)	NE [12,22; NE]	4/24 (16,67)	NE [NE; NE]	1,31 [0,35; 4,90] 0,6808	
Nein	42/200 (21,00)	33,02 [NE; NE]	24/201 (11,94)	NE [NE; NE]	1,73 [1,05; 2,87] 0,0307	
EGFR-Mutation						0,1090
Exon 19 Deletion	20/122 (16,39)	NE [NE; NE]	17/120 (14,17)	NE [NE; NE]	1,14 [0,60; 2,18] 0,6846	
Exon 21 Substitution	27/97 (27,84)	33,02 [25,82; 33,02]	11/105 (10,48)	NE [25,53; NE]	2,53 [1,25; 5,11] 0,0076	
EGFR-Testmethode						0,1373
Therascreen/Cobas	27/94 (28,72)	NE [25,82; NE]	11/101 (10,89)	NE [25,43; NE]	2,46 [1,22; 4,97] 0,0098	
Andere	20/127 (15,75)	33,02 [NE; NE]	17/124 (13,71)	NE [NE; NE]	1,16 [0,61; 2,23] 0,6459	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Fieber aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus; Anmerkungen: *a - Kaplan-Meier-Schätzer *b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung. *c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test *d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Kopfschmerzen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Kopfschmerzen						
Geschlecht						0,8082
Männlich	8/82 (9,76)	NE [NE; NE]	4/83 (4,82)	NE [23,59; NE]	1,72 [0,52; 5,74] 0,3713	
Weiblich	25/139 (17,99)	NE [NE; NE]	12/142 (8,45)	NE [NE; NE]	2,22 [1,12; 4,42] 0,0197	
Altersgruppe 1						0,4736
< 65 Jahre	18/102 (17,65)	NE [NE; NE]	11/114 (9,65)	NE [NE; NE]	1,80 [0,85; 3,81] 0,1221	
>= 65 Jahre	15/119 (12,61)	NE [NE; NE]	5/111 (4,50)	NE [NE; NE]	2,79 [1,01; 7,68] 0,0384	
Altersgruppe 2						0,0240
< 70 Jahre	31/157 (19,75)	NE [NE; NE]	11/166 (6,63)	NE [NE; NE]	2,94 [1,48; 5,86] 0,0013	
>= 70 Jahre	2/64 (3,13)	NE [NE; NE]	5/59 (8,47)	NE [23,59; NE]	0,39 [0,08; 2,00] 0,2409	
Altersgruppe 3						0,0365
< 75 Jahre	32/192 (16,67)	NE [NE; NE]	12/196 (6,12)	NE [NE; NE]	2,72 [1,40; 5,28] 0,0021	
>= 75 Jahre	1/29 (3,45)	NE [NE; NE]	4/29 (13,79)	NE [15,64; NE]	0,22 [0,03; 1,99] 0,1404	
Geographische Region						0,6148
Ostasien	22/164 (13,41)	NE [NE; NE]	12/170 (7,06)	NE [NE; NE]	1,85 [0,91; 3,74] 0,0826	
Andere	11/57 (19,30)	NE [NE; NE]	4/55 (7,27)	NE [19,12; NE]	2,66 [0,85; 8,36] 0,0814	
ECOG PS zu Baseline						0,3064

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Kopfschmerzen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	19/114 (16,67)	NE [NE; NE]	7/119 (5,88)	NE [NE; NE]	2,83 [1,19; 6,73] 0,0139	
ECOG PS: 1	14/107 (13,08)	NE [NE; NE]	9/106 (8,49)	NE [NE; NE]	1,50 [0,65; 3,47] 0,3413	
Raucherstatus						0,9534
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	7/63 (11,11)	NE [NE; NE]	4/73 (5,48)	NE [23,59; NE]	2,02 [0,59; 6,96] 0,2545	
Nichtraucher (niemals)	22/132 (16,67)	NE [NE; NE]	11/139 (7,91)	NE [NE; NE]	2,14 [1,03; 4,41] 0,0359	
Unbekannt	4/26 (15,38)	NE [16,92; NE]	1/13 (7,69)	NE [NE; NE]	1,32 [0,14; 12,66] 0,8094	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,9485
Stadium IV	30/193 (15,54)	NE [NE; NE]	14/189 (7,41)	NE [NE; NE]	2,01 [1,07; 3,80] 0,0277	
Andere	3/28 (10,71)	NE [NE; NE]	2/34 (5,88)	NE [NE; NE]	2,25 [0,37; 13,61] 0,3644	
Lebermetastasen zu Baseline						0,5118
Ja	6/21 (28,57)	NE [9,66; NE]	2/24 (8,33)	NE [15,64; NE]	3,24 [0,65; 16,06] 0,1284	
Nein	27/200 (13,50)	NE [NE; NE]	14/201 (6,97)	NE [NE; NE]	1,92 [1,01; 3,67] 0,0434	
EGFR-Mutation						0,7537
Exon 19 Deletion	19/122 (15,57)	NE [NE; NE]	10/120 (8,33)	NE [NE; NE]	1,96 [0,91; 4,21] 0,0798	
Exon 21 Substitution	14/97 (14,43)	NE [NE; NE]	6/105 (5,71)	NE [NE; NE]	2,36 [0,90; 6,15] 0,0715	
EGFR-Testmethode						0,2677
Therascreen/Cobas	20/94 (21,28)	NE [NE; NE]	12/101 (11,88)	NE [23,59; NE]	1,64 [0,80; 3,37] 0,1759	
Andere	13/127 (10,24)	NE [NE; NE]	4/124 (3,23)	NE [NE; NE]	3,39 [1,11; 10,40] 0,0233	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Kopfschmerzen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Thrombozytenzahl vermindert aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Thrombozytenzahl vermindert						
Geschlecht						0,0773
Männlich	19/82 (23,17)	NE [22,57; NE]	1/83 (1,20)	NE [NE; NE]	17,93 [2,40; 134,0] 0,0001	
Weiblich	12/139 (8,63)	NE [NE; NE]	5/142 (3,52)	NE [NE; NE]	2,38 [0,84; 6,77] 0,0924	
Altersgruppe 1						0,2001
< 65 Jahre	13/102 (12,75)	NE [NE; NE]	1/114 (0,88)	NE [NE; NE]	13,36 [1,75; 102,3] 0,0012	
>= 65 Jahre	18/119 (15,13)	NE [NE; NE]	5/111 (4,50)	NE [NE; NE]	3,19 [1,19; 8,61] 0,0152	
Altersgruppe 2						0,9680
< 70 Jahre	21/157 (13,38)	NE [NE; NE]	4/166 (2,41)	NE [NE; NE]	5,09 [1,75; 14,84] 0,0009	
>= 70 Jahre	10/64 (15,63)	NE [NE; NE]	2/59 (3,39)	NE [NE; NE]	4,89 [1,07; 22,30] 0,0232	
Altersgruppe 3						0,0375
< 75 Jahre	30/192 (15,63)	NE [NE; NE]	4/196 (2,04)	NE [NE; NE]	7,39 [2,60; 20,97] 0,0000	
>= 75 Jahre	1/29 (3,45)	NE [NE; NE]	2/29 (6,90)	NE [NE; NE]	0,53 [0,05; 5,79] 0,5927	
Geographische Region						0,7319
Ostasien	27/164 (16,46)	NE [NE; NE]	5/170 (2,94)	NE [NE; NE]	5,43 [2,09; 14,12] 0,0001	
Andere	4/57 (7,02)	NE [NE; NE]	1/55 (1,82)	NE [NE; NE]	3,32 [0,37; 29,88] 0,2563	
ECOG PS zu Baseline						0,5336

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Thrombozytenzahl vermindert aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	19/114 (16,67)	NE [NE; NE]	3/119 (2,52)	NE [NE; NE]	6,56 [1,94; 22,17] 0,0005	
ECOG PS: 1	12/107 (11,21)	NE [NE; NE]	3/106 (2,83)	NE [NE; NE]	3,64 [1,03; 12,92] 0,0322	
Raucherstatus						0,9999
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	8/63 (12,70)	NE [NE; NE]	0/73 (0,00)	NE [NE; NE]	35E6 [0,00; NE] 0,0023	
Nichtraucher (niemals)	16/132 (12,12)	NE [NE; NE]	6/139 (4,32)	NE [NE; NE]	2,72 [1,06; 6,95] 0,0296	
Unbekannt	7/26 (26,92)	NE [12,16; NE]	0/13 (0,00)	NE [NE; NE]	142E5 [0,00; NE] 0,1545	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,5434
Stadium IV	25/193 (12,95)	NE [NE; NE]	5/189 (2,65)	NE [NE; NE]	4,49 [1,72; 11,73] 0,0008	
Andere	6/28 (21,43)	NE [22,57; NE]	1/34 (2,94)	NE [NE; NE]	9,01 [1,08; 75,16] 0,0140	
Lebermetastasen zu Baseline						0,4234
Ja	2/21 (9,52)	NE [15,64; NE]	1/24 (4,17)	NE [NE; NE]	1,81 [0,16; 20,46] 0,6282	
Nein	29/200 (14,50)	NE [NE; NE]	5/201 (2,49)	NE [NE; NE]	5,70 [2,21; 14,72] 0,0000	
EGFR-Mutation						0,1151
Exon 19 Deletion	16/122 (13,11)	NE [NE; NE]	1/120 (0,83)	NE [NE; NE]	16,25 [2,16; 122,5] 0,0002	
Exon 21 Substitution	14/97 (14,43)	NE [NE; NE]	5/105 (4,76)	NE [NE; NE]	2,61 [0,94; 7,26] 0,0561	
EGFR-Testmethode						0,0427
Therascreen/Cobas	8/94 (8,51)	NE [NE; NE]	4/101 (3,96)	NE [NE; NE]	1,74 [0,52; 5,81] 0,3626	
Andere	23/127 (18,11)	NE [NE; NE]	2/124 (1,61)	NE [NE; NE]	12,34 [2,91; 52,37] 0,0000	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Thrombozytenzahl vermindert aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Untersuchungen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Untersuchungen						
Geschlecht						0.4303
Männlich	62/82 (75.61)	2.99 [1.84; 4.34]	53/83 (63.86)	2.33 [1.54; 10.12]	1.12 [0.78; 1.62] 0.5401	
Weiblich	99/139 (71.22)	1.41 [0.95; 2.50]	86/142 (60.56)	2.76 [1.48; 6.93]	1.35 [1.01; 1.81] 0.0416	
Altersgruppe 1						0.1666
< 65 Jahre	68/102 (66.67)	3.25 [1.41; 5.55]	69/114 (60.53)	2.37 [1.48; 10.15]	1.06 [0.76; 1.49] 0.7289	
>= 65 Jahre	93/119 (78.15)	1.41 [0.95; 2.07]	70/111 (63.06)	3.75 [1.64; 6.93]	1.50 [1.10; 2.05] 0.0105	
Altersgruppe 2						0.6075
< 70 Jahre	114/157 (72.61)	2.50 [1.38; 3.84]	102/166 (61.45)	2.33 [1.87; 6.93]	1.22 [0.93; 1.60] 0.1462	
>= 70 Jahre	47/64 (73.44)	1.41 [0.95; 2.30]	37/59 (62.71)	6.37 [1.22; 10.65]	1.38 [0.89; 2.13] 0.1473	
Altersgruppe 3						0.2564
< 75 Jahre	142/192 (73.96)	1.51 [1.12; 2.99]	120/196 (61.22)	2.76 [1.87; 6.93]	1.34 [1.05; 1.71] 0.0198	
>= 75 Jahre	19/29 (65.52)	3.75 [1.38; 8.18]	19/29 (65.52)	3.75 [0.56; 10.12]	0.90 [0.48; 1.71] 0.7544	
Geographische Region						0.4010
Ostasien	129/164 (78.66)	1.38 [0.95; 1.84]	110/170 (64.71)	1.94 [1.41; 5.09]	1.35 [1.05; 1.75] 0.0203	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Untersuchungen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Andere	32/57 (56.14)	6.01 [2.86; NE]	29/55 (52.73)	10.15 [2.30; NE]	1.08 [0.65; 1.78] 0.7842	
ECOG PS zu Baseline						0.8731
ECOG PS: 0	87/114 (76.32)	1.38 [0.95; 2.76]	77/119 (64.71)	1.91 [1.41; 5.55]	1.25 [0.92; 1.70] 0.1584	
ECOG PS: 1	74/107 (69.16)	2.99 [1.41; 4.63]	62/106 (58.49)	7.39 [1.87; 11.04]	1.32 [0.94; 1.86] 0.1060	
Raucherstatus						0.9889
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	42/63 (66.67)	4.11 [2.07; 6.47]	40/73 (54.79)	8.31 [1.97; 16.69]	1.27 [0.82; 1.96] 0.2836	
Nichtraucher (niemals)	97/132 (73.48)	1.38 [0.95; 2.27]	90/139 (64.75)	1.87 [1.41; 5.55]	1.26 [0.94; 1.68] 0.1210	
Unbekannt	22/26 (84.62)	1.41 [0.53; 5.55]	9/13 (69.23)	1.87 [0.49; NE]	1.18 [0.54; 2.59] 0.6718	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0.8088
Stadium IV	144/193 (74.61)	1.51 [1.38; 2.76]	118/189 (62.43)	2.33 [1.84; 6.93]	1.28 [1.01; 1.64] 0.0458	
Andere	17/28 (60.71)	4.63 [0.95; 22.57]	19/34 (55.88)	5.55 [0.99; NE]	1.21 [0.63; 2.33] 0.5687	
Lebermetastasen zu Baseline						0.0192
Ja	12/21 (57.14)	3.78 [0.46; NE]	18/24 (75.00)	1.20 [0.33; 10.12]	0.57 [0.27; 1.20] 0.1253	
Nein	149/200 (74.50)	1.84 [1.38; 3.15]	121/201 (60.20)	3.12 [1.87; 8.31]	1.40 [1.10; 1.78] 0.0058	
EGFR-Mutation						0.9981
Exon 19 Deletion	88/122 (72.13)	2.07 [0.95; 4.17]	73/120 (60.83)	2.76 [1.41; 10.65]	1.27 [0.93; 1.74] 0.1358	
Exon 21 Substitution	72/97 (74.23)	1.84 [1.38; 3.68]	66/105 (62.86)	2.37 [1.64; 8.31]	1.30 [0.93; 1.81] 0.1246	
EGFR-Testmethode						0.0696
Therascreen/Cobas	66/94 (70.21)	2.30 [1.22; 4.60]	68/101 (67.33)	2.07 [1.38; 6.37]	1.01 [0.72; 1.42] 0.9815	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Untersuchungen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Andere	95/127 (74.80)	1.45 [0.95; 3.22]	71/124 (57.26)	5.55 [1.87; 11.04]	1.55 [1.14; 2.12] 0.0048

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Geschlecht						0,5819
Männlich	53/82 (64,63)	7,52 [3,81; 13,47]	34/83 (40,96)	17,08 [7,23; NE]	1,77 [1,15; 2,72] 0,0089	
Weiblich	97/139 (69,78)	4,63 [3,02; 7,66]	77/142 (54,23)	11,14 [7,10; 12,88]	1,54 [1,14; 2,08] 0,0042	
Altersgruppe 1						0,8806
< 65 Jahre	66/102 (64,71)	9,63 [5,59; 12,88]	54/114 (47,37)	14,98 [11,30; 22,37]	1,57 [1,10; 2,25] 0,0134	
>= 65 Jahre	84/119 (70,59)	3,71 [2,37; 5,32]	57/111 (51,35)	9,40 [6,34; 21,13]	1,63 [1,16; 2,28] 0,0043	
Altersgruppe 2						0,9953
< 70 Jahre	106/157 (67,52)	5,95 [3,65; 9,69]	80/166 (48,19)	12,88 [8,87; 19,58]	1,61 [1,21; 2,16] 0,0011	
>= 70 Jahre	44/64 (68,75)	4,76 [2,30; 7,52]	31/59 (52,54)	9,40 [5,22; NE]	1,57 [0,99; 2,49] 0,0521	
Altersgruppe 3						0,7327
< 75 Jahre	130/192 (67,71)	5,59 [3,75; 9,00]	95/196 (48,47)	12,88 [8,87; 19,58]	1,65 [1,26; 2,15] 0,0002	
>= 75 Jahre	20/29 (68,97)	4,76 [0,53; 14,19]	16/29 (55,17)	7,16 [2,99; NE]	1,37 [0,71; 2,64] 0,3516	
Geographische Region						0,0574
Ostasien	107/164 (65,24)	7,46 [4,14; 10,58]	72/170 (42,35)	17,08 [11,30; NE]	1,85 [1,37; 2,50] 0,0000	
Andere	43/57 (75,44)	3,71 [1,87; 6,28]	39/55 (70,91)	4,40 [2,27; 7,03]	1,10 [0,71; 1,69] 0,6835	
ECOG PS zu Baseline						0,1579

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	80/114 (70,18)	5,52 [3,06; 9,63]	51/119 (42,86)	16,89 [11,80; NE]	1,94 [1,36; 2,75] 0,0002	
ECOG PS: 1	70/107 (65,42)	5,59 [3,06; 10,58]	60/106 (56,60)	9,40 [6,37; 14,98]	1,34 [0,95; 1,90] 0,0945	
Raucherstatus						0,3417
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	44/63 (69,84)	5,09 [2,99; 10,58]	34/73 (46,58)	12,88 [6,93; NE]	1,76 [1,12; 2,75] 0,0128	
Nichtraucher (niemals)	89/132 (67,42)	6,24 [3,22; 9,46]	74/139 (53,24)	11,30 [7,16; 14,98]	1,46 [1,07; 1,99] 0,0157	
Unbekannt	17/26 (65,38)	4,76 [1,64; 9,63]	3/13 (23,08)	NE [4,14; NE]	3,76 [1,10; 12,87] 0,0234	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,8613
Stadium IV	131/193 (67,88)	5,59 [3,48; 8,12]	92/189 (48,68)	11,80 [8,51; 21,13]	1,62 [1,24; 2,12] 0,0003	
Andere	19/28 (67,86)	5,09 [1,68; 15,97]	19/34 (55,88)	14,98 [4,21; 22,37]	1,64 [0,85; 3,16] 0,1346	
Lebermetastasen zu Baseline						0,4836
Ja	14/21 (66,67)	9,00 [1,15; 10,78]	13/24 (54,17)	9,95 [0,66; NE]	1,22 [0,57; 2,60] 0,6089	
Nein	136/200 (68,00)	5,52 [3,68; 7,95]	98/201 (48,76)	11,99 [8,84; 19,58]	1,67 [1,29; 2,16] 0,0001	
EGFR-Mutation						0,9919
Exon 19 Deletion	83/122 (68,03)	7,26 [4,21; 9,46]	60/120 (50,00)	13,14 [7,16; 25,43]	1,62 [1,16; 2,25] 0,0043	
Exon 21 Substitution	66/97 (68,04)	3,75 [2,07; 10,48]	51/105 (48,57)	11,14 [7,16; 21,13]	1,61 [1,12; 2,33] 0,0100	
EGFR-Testmethode						0,6218
Therascreen/Cobas	71/94 (75,53)	3,68 [1,91; 7,29]	54/101 (53,47)	9,49 [6,34; 25,43]	1,75 [1,23; 2,50] 0,0018	
Andere	79/127 (62,20)	7,52 [4,17; 10,91]	57/124 (45,97)	13,14 [9,40; 22,37]	1,54 [1,09; 2,16] 0,0128	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Geschlecht						0,7226
Männlich	58/82 (70,73)	4,96 [2,76; 9,00]	39/83 (46,99)	13,60 [8,31; NE]	1,80 [1,20; 2,70] 0,0042	
Weiblich	89/139 (64,03)	7,79 [4,83; 9,23]	64/142 (45,07)	17,48 [10,15; NE]	1,66 [1,20; 2,29] 0,0019	
Altersgruppe 1						0,0216
< 65 Jahre	68/102 (66,67)	6,87 [4,83; 9,20]	63/114 (55,26)	10,15 [6,87; 17,48]	1,29 [0,92; 1,82] 0,1395	
>= 65 Jahre	79/119 (66,39)	5,78 [3,02; 9,00]	40/111 (36,04)	19,58 [13,70; NE]	2,38 [1,62; 3,49] 0,0000	
Altersgruppe 2						0,5373
< 70 Jahre	106/157 (67,52)	5,88 [4,17; 9,00]	77/166 (46,39)	13,60 [8,87; NE]	1,62 [1,21; 2,17] 0,0012	
>= 70 Jahre	41/64 (64,06)	7,79 [3,19; 10,15]	26/59 (44,07)	17,48 [11,07; NE]	2,02 [1,23; 3,31] 0,0045	
Altersgruppe 3						0,3108
< 75 Jahre	127/192 (66,15)	6,37 [4,63; 9,13]	91/196 (46,43)	13,70 [10,15; 19,65]	1,62 [1,24; 2,12] 0,0004	
>= 75 Jahre	20/29 (68,97)	5,78 [2,40; 8,77]	12/29 (41,38)	17,48 [7,72; NE]	2,57 [1,24; 5,31] 0,0085	
Geographische Region						0,6571
Ostasien	104/164 (63,41)	7,95 [5,49; 9,23]	73/170 (42,94)	18,79 [11,70; NE]	1,78 [1,32; 2,40] 0,0001	
Andere	43/57 (75,44)	3,02 [1,87; 6,24]	30/55 (54,55)	6,47 [3,32; NE]	1,59 [0,99; 2,54] 0,0514	
ECOG PS zu Baseline						0,6438

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	69/114 (60,53)	8,94 [5,88; 10,58]	50/119 (42,02)	18,79 [11,53; NE]	1,61 [1,12; 2,31] 0,0100	
ECOG PS: 1	78/107 (72,90)	4,60 [3,02; 6,24]	53/106 (50,00)	11,70 [7,75; 19,58]	1,85 [1,30; 2,63] 0,0005	
Raucherstatus						0,9136
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	45/63 (71,43)	4,34 [1,68; 8,77]	39/73 (53,42)	9,63 [5,06; NE]	1,62 [1,05; 2,49] 0,0275	
Nichtraucher (niemals)	84/132 (63,64)	7,95 [5,13; 10,15]	58/139 (41,73)	18,83 [12,91; NE]	1,82 [1,30; 2,54] 0,0004	
Unbekannt	18/26 (69,23)	4,93 [2,79; 13,57]	6/13 (46,15)	8,87 [1,87; NE]	1,48 [0,58; 3,78] 0,4089	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,6909
Stadium IV	131/193 (67,88)	6,28 [4,67; 8,94]	86/189 (45,50)	17,48 [11,07; 19,58]	1,76 [1,34; 2,32] 0,0000	
Andere	16/28 (57,14)	8,12 [1,35; NE]	16/34 (47,06)	13,34 [4,17; NE]	1,41 [0,70; 2,82] 0,3373	
Lebermetastasen zu Baseline						0,3426
Ja	16/21 (76,19)	5,78 [0,95; 11,50]	10/24 (41,67)	13,60 [8,31; NE]	2,62 [1,16; 5,96] 0,0168	
Nein	131/200 (65,50)	6,37 [4,60; 9,00]	93/201 (46,27)	17,48 [9,66; 19,58]	1,64 [1,25; 2,13] 0,0003	
EGFR-Mutation						0,2600
Exon 19 Deletion	84/122 (68,85)	5,78 [3,25; 9,00]	54/120 (45,00)	17,48 [11,07; NE]	1,93 [1,37; 2,73] 0,0001	
Exon 21 Substitution	62/97 (63,92)	7,72 [4,60; 10,15]	49/105 (46,67)	11,80 [8,15; 19,58]	1,45 [1,00; 2,12] 0,0492	
EGFR-Testmethode						0,6699
Therascreen/Cobas	70/94 (74,47)	5,13 [2,76; 8,94]	52/101 (51,49)	10,09 [6,47; NE]	1,60 [1,12; 2,29] 0,0096	
Andere	77/127 (60,63)	7,43 [4,93; 10,15]	51/124 (41,13)	18,79 [11,80; NE]	1,83 [1,28; 2,61] 0,0007	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gefäßerkrankungen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Gefäßerkrankungen						
Geschlecht						0,0044
Männlich	34/82 (41,46)	NE [10,32; NE]	21/83 (25,30)	NE [15,54; NE]	1,66 [0,96; 2,86] 0,0692	
Weiblich	76/139 (54,68)	12,72 [6,31; 15,38]	21/142 (14,79)	NE [NE; NE]	4,74 [2,92; 7,70] 0,0000	
Altersgruppe 1						0,4972
< 65 Jahre	43/102 (42,16)	29,47 [12,85; NE]	15/114 (13,16)	NE [NE; NE]	3,63 [2,02; 6,55] 0,0000	
>= 65 Jahre	67/119 (56,30)	7,95 [3,65; 14,72]	27/111 (24,32)	NE [NE; NE]	2,79 [1,78; 4,36] 0,0000	
Altersgruppe 2						0,1663
< 70 Jahre	76/157 (48,41)	14,72 [10,32; NE]	24/166 (14,46)	NE [NE; NE]	3,81 [2,40; 6,03] 0,0000	
>= 70 Jahre	34/64 (53,13)	9,26 [1,87; NE]	18/59 (30,51)	NE [12,22; NE]	2,23 [1,25; 3,95] 0,0051	
Altersgruppe 3						0,0503
< 75 Jahre	98/192 (51,04)	14,03 [7,06; 19,52]	32/196 (16,33)	NE [NE; NE]	3,65 [2,45; 5,44] 0,0000	
>= 75 Jahre	12/29 (41,38)	NE [1,87; NE]	10/29 (34,48)	NE [10,35; NE]	1,47 [0,63; 3,41] 0,3723	
Geographische Region						0,4275
Ostasien	79/164 (48,17)	14,72 [9,59; NE]	28/170 (16,47)	NE [NE; NE]	3,43 [2,23; 5,28] 0,0000	
Andere	31/57 (54,39)	12,85 [3,71; 18,04]	14/55 (25,45)	NE [15,54; NE]	2,49 [1,32; 4,68] 0,0036	
ECOG PS zu Baseline						0,2945

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gefäßerkrankungen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	56/114 (49,12)	14,72 [9,26; NE]	26/119 (21,85)	NE [NE; NE]	2,65 [1,66; 4,22] 0,0000	
ECOG PS: 1	54/107 (50,47)	12,72 [6,08; NE]	16/106 (15,09)	NE [NE; NE]	4,02 [2,30; 7,03] 0,0000	
Raucherstatus						0,3044
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	32/63 (50,79)	12,91 [6,93; 19,52]	13/73 (17,81)	NE [NE; NE]	3,08 [1,61; 5,86] 0,0003	
Nichtraucher (niemals)	67/132 (50,76)	14,49 [6,31; NE]	25/139 (17,99)	NE [NE; NE]	3,53 [2,23; 5,59] 0,0000	
Unbekannt	11/26 (42,31)	NE [2,14; NE]	4/13 (30,77)	11,40 [7,89; NE]	1,54 [0,49; 4,88] 0,4615	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,9091
Stadium IV	100/193 (51,81)	12,91 [7,06; 18,04]	36/189 (19,05)	NE [NE; NE]	3,17 [2,16; 4,64] 0,0000	
Andere	10/28 (35,71)	NE [6,44; NE]	5/34 (14,71)	NE [NE; NE]	2,87 [0,98; 8,40] 0,0449	
Lebermetastasen zu Baseline						0,1012
Ja	8/21 (38,10)	NE [4,14; NE]	6/24 (25,00)	NE [14,98; NE]	1,29 [0,44; 3,79] 0,6449	
Nein	102/200 (51,00)	12,91 [7,06; 16,79]	36/201 (17,91)	NE [NE; NE]	3,48 [2,38; 5,09] 0,0000	
EGFR-Mutation						0,4652
Exon 19 Deletion	54/122 (44,26)	16,79 [10,32; NE]	22/120 (18,33)	NE [NE; NE]	2,77 [1,68; 4,54] 0,0000	
Exon 21 Substitution	56/97 (57,73)	7,89 [3,22; 14,72]	20/105 (19,05)	NE [NE; NE]	3,72 [2,23; 6,20] 0,0000	
EGFR-Testmethode						0,0780
Therascreen/Cobas	47/94 (50,00)	15,38 [9,26; 29,47]	23/101 (22,77)	NE [NE; NE]	2,17 [1,31; 3,59] 0,0020	
Andere	63/127 (49,61)	12,72 [6,47; NE]	19/124 (15,32)	NE [NE; NE]	4,31 [2,58; 7,21] 0,0000	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gefäßerkrankungen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Geschlecht						0,3540
Männlich	33/82 (40,24)	21,26 [11,04; NE]	27/83 (32,53)	29,47 [20,27; 29,47]	1,15 [0,69; 1,91] 0,6018	
Weiblich	64/139 (46,04)	19,38 [8,64; NE]	44/142 (30,99)	NE [NE; NE]	1,57 [1,07; 2,31] 0,0197	
Altersgruppe 1						0,5902
< 65 Jahre	37/102 (36,27)	29,08 [15,18; NE]	27/114 (23,68)	29,47 [29,47; NE]	1,52 [0,92; 2,49] 0,0987	
>= 65 Jahre	60/119 (50,42)	14,10 [4,99; NE]	44/111 (39,64)	NE [10,19; NE]	1,31 [0,89; 1,94] 0,1704	
Altersgruppe 2						0,3612
< 70 Jahre	68/157 (43,31)	21,26 [11,04; NE]	48/166 (28,92)	29,47 [29,47; NE]	1,55 [1,07; 2,24] 0,0197	
>= 70 Jahre	29/64 (45,31)	14,52 [6,70; NE]	23/59 (38,98)	NE [9,23; NE]	1,15 [0,66; 1,99] 0,6199	
Altersgruppe 3						0,0126
< 75 Jahre	88/192 (45,83)	17,51 [11,04; NE]	56/196 (28,57)	29,47 [29,47; NE]	1,66 [1,19; 2,33] 0,0027	
>= 75 Jahre	9/29 (31,03)	NE [1,84; NE]	15/29 (51,72)	8,18 [1,87; NE]	0,58 [0,25; 1,33] 0,1931	
Geographische Region						0,4959
Ostasien	69/164 (42,07)	29,08 [14,29; NE]	49/170 (28,82)	29,47 [29,47; NE]	1,51 [1,04; 2,17] 0,0274	
Andere	28/57 (49,12)	14,10 [6,87; NE]	22/55 (40,00)	16,59 [9,69; NE]	1,20 [0,69; 2,11] 0,5149	
ECOG PS zu Baseline						0,5330

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	40/114 (35,09)	NE [17,51; NE]	32/119 (26,89)	29,47 [29,47; NE]	1,28 [0,80; 2,04] 0,2988	
ECOG PS: 1	57/107 (53,27)	11,53 [5,13; 21,26]	39/106 (36,79)	NE [11,11; NE]	1,54 [1,03; 2,32] 0,0356	
Raucherstatus						0,8754
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	31/63 (49,21)	14,52 [8,64; NE]	24/73 (32,88)	29,47 [16,59; 29,47]	1,60 [0,94; 2,72] 0,0842	
Nichtraucher (niemals)	55/132 (41,67)	29,08 [14,10; NE]	43/139 (30,94)	NE [NE; NE]	1,39 [0,93; 2,08] 0,1034	
Unbekannt	11/26 (42,31)	NE [4,90; NE]	4/13 (30,77)	NE [3,25; NE]	1,21 [0,38; 3,83] 0,7486	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,6024
Stadium IV	85/193 (44,04)	21,26 [12,91; NE]	61/189 (32,28)	29,47 [20,27; NE]	1,38 [0,99; 1,91] 0,0568	
Andere	12/28 (42,86)	NE [3,55; NE]	9/34 (26,47)	NE [NE; NE]	1,64 [0,69; 3,90] 0,2588	
Lebermetastasen zu Baseline						0,1037
Ja	9/21 (42,86)	21,26 [9,59; NE]	12/24 (50,00)	11,53 [0,49; NE]	0,70 [0,29; 1,67] 0,4276	
Nein	88/200 (44,00)	19,38 [11,53; NE]	59/201 (29,35)	29,47 [29,47; NE]	1,57 [1,13; 2,19] 0,0069	
EGFR-Mutation						0,9584
Exon 19 Deletion	54/122 (44,26)	19,38 [9,59; NE]	39/120 (32,50)	29,47 [17,64; NE]	1,44 [0,95; 2,17] 0,0857	
Exon 21 Substitution	43/97 (44,33)	29,08 [10,58; NE]	32/105 (30,48)	NE [NE; NE]	1,41 [0,89; 2,23] 0,1367	
EGFR-Testmethode						0,8118
Therascreen/Cobas	48/94 (51,06)	14,52 [8,64; NE]	34/101 (33,66)	NE [15,93; NE]	1,43 [0,92; 2,23] 0,1119	
Andere	49/127 (38,58)	NE [14,29; NE]	37/124 (29,84)	29,47 [29,47; NE]	1,37 [0,89; 2,10] 0,1509	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Geschlecht						0,5098
Männlich	31/82 (37,80)	20,96 [15,67; NE]	13/83 (15,66)	NE [NE; NE]	2,39 [1,25; 4,57] 0,0067	
Weiblich	55/139 (39,57)	14,69 [11,93; NE]	22/142 (15,49)	NE [NE; NE]	3,08 [1,88; 5,06] 0,0000	
Altersgruppe 1						0,9869
< 65 Jahre	36/102 (35,29)	22,97 [14,26; NE]	15/114 (13,16)	NE [NE; NE]	2,72 [1,49; 4,97] 0,0007	
>= 65 Jahre	50/119 (42,02)	15,67 [10,35; NE]	20/111 (18,02)	NE [NE; NE]	2,74 [1,63; 4,60] 0,0001	
Altersgruppe 2						0,9202
< 70 Jahre	56/157 (35,67)	23,95 [14,69; NE]	22/166 (13,25)	NE [NE; NE]	2,79 [1,70; 4,57] 0,0000	
>= 70 Jahre	30/64 (46,88)	12,22 [6,54; 20,14]	13/59 (22,03)	NE [NE; NE]	2,77 [1,44; 5,33] 0,0015	
Altersgruppe 3						0,8223
< 75 Jahre	77/192 (40,10)	20,96 [14,06; NE]	31/196 (15,82)	NE [NE; NE]	2,83 [1,86; 4,30] 0,0000	
>= 75 Jahre	9/29 (31,03)	NE [7,36; NE]	4/29 (13,79)	NE [NE; NE]	2,40 [0,74; 7,81] 0,1329	
Geographische Region						0,1710
Ostasien	70/164 (42,68)	16,49 [12,22; 26,68]	26/170 (15,29)	NE [NE; NE]	3,23 [2,06; 5,06] 0,0000	
Andere	16/57 (28,07)	22,97 [13,80; NE]	9/55 (16,36)	NE [21,65; NE]	1,71 [0,75; 3,88] 0,1978	
ECOG PS zu Baseline						0,1116

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	47/114 (41,23)	20,14 [13,37; NE]	15/119 (12,61)	NE [NE; NE]	3,75 [2,10; 6,71] 0,0000	
ECOG PS: 1	39/107 (36,45)	20,96 [13,80; NE]	20/106 (18,87)	NE [NE; NE]	2,04 [1,19; 3,50] 0,0082	
Raucherstatus						0,4016
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	24/63 (38,10)	20,96 [13,18; NE]	10/73 (13,70)	NE [NE; NE]	3,16 [1,50; 6,65] 0,0014	
Nichtraucher (niemals)	54/132 (40,91)	20,14 [12,95; 26,68]	22/139 (15,83)	NE [NE; NE]	3,00 [1,83; 4,93] 0,0000	
Unbekannt	8/26 (30,77)	NE [7,66; NE]	3/13 (23,08)	NE [4,17; NE]	1,27 [0,33; 4,80] 0,7261	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,2711
Stadium IV	74/193 (38,34)	20,96 [14,26; 26,68]	30/189 (15,87)	NE [NE; NE]	2,61 [1,71; 3,99] 0,0000	
Andere	12/28 (42,86)	NE [3,25; NE]	4/34 (11,76)	NE [NE; NE]	4,65 [1,50; 14,47] 0,0035	
Lebermetastasen zu Baseline						0,7851
Ja	11/21 (52,38)	14,06 [6,44; 20,96]	5/24 (20,83)	NE [7,85; NE]	2,35 [0,81; 6,83] 0,1033	
Nein	75/200 (37,50)	22,97 [14,26; NE]	30/201 (14,93)	NE [NE; NE]	2,84 [1,86; 4,34] 0,0000	
EGFR-Mutation						0,9205
Exon 19 Deletion	51/122 (41,80)	20,14 [13,80; NE]	21/120 (17,50)	NE [NE; NE]	2,76 [1,66; 4,60] 0,0000	
Exon 21 Substitution	35/97 (36,08)	23,95 [11,53; NE]	14/105 (13,33)	NE [NE; NE]	2,82 [1,51; 5,24] 0,0006	
EGFR-Testmethode						0,0825
Therascreen/Cobas	44/94 (46,81)	16,49 [13,80; 26,68]	23/101 (22,77)	NE [22,08; NE]	2,04 [1,23; 3,38] 0,0047	
Andere	42/127 (33,07)	NE [13,37; NE]	12/124 (9,68)	NE [NE; NE]	4,05 [2,13; 7,71] 0,0000	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Geschlecht						0,7749
Männlich	7/82 (8,54)	NE [NE; NE]	3/83 (3,61)	NE [NE; NE]	2,02 [0,52; 7,87] 0,2988	
Weiblich	26/139 (18,71)	NE [30,82; NE]	10/142 (7,04)	NE [NE; NE]	2,62 [1,26; 5,45] 0,0073	
Altersgruppe 1						0,9758
< 65 Jahre	14/102 (13,73)	NE [NE; NE]	6/114 (5,26)	NE [NE; NE]	2,49 [0,96; 6,50] 0,0534	
>= 65 Jahre	19/119 (15,97)	NE [30,82; NE]	7/111 (6,31)	NE [NE; NE]	2,40 [1,01; 5,71] 0,0418	
Altersgruppe 2						0,4665
< 70 Jahre	22/157 (14,01)	NE [NE; NE]	10/166 (6,02)	NE [NE; NE]	2,12 [1,00; 4,48] 0,0443	
>= 70 Jahre	11/64 (17,19)	NE [30,82; NE]	3/59 (5,08)	NE [NE; NE]	3,56 [0,99; 12,78] 0,0376	
Altersgruppe 3						0,7137
< 75 Jahre	27/192 (14,06)	NE [30,82; NE]	11/196 (5,61)	NE [NE; NE]	2,35 [1,16; 4,74] 0,0142	
>= 75 Jahre	6/29 (20,69)	NE [15,28; NE]	2/29 (6,90)	NE [NE; NE]	3,08 [0,62; 15,29] 0,1471	
Geographische Region						0,3132
Ostasien	18/164 (10,98)	NE [30,82; NE]	5/170 (2,94)	NE [NE; NE]	3,63 [1,35; 9,80] 0,0065	
Andere	15/57 (26,32)	23,85 [15,28; NE]	8/55 (14,55)	NE [NE; NE]	1,81 [0,76; 4,30] 0,1721	
ECOG PS zu Baseline						0,6849

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	17/114 (14,91)	NE [30,82; NE]	6/119 (5,04)	NE [NE; NE]	2,77 [1,09; 7,04] 0,0254	
ECOG PS: 1	16/107 (14,95)	NE [NE; NE]	7/106 (6,60)	NE [NE; NE]	2,18 [0,90; 5,32] 0,0776	
Raucherstatus						0,1753
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	9/63 (14,29)	NE [NE; NE]	6/73 (8,22)	NE [NE; NE]	1,58 [0,56; 4,45] 0,3832	
Nichtraucher (niemals)	20/132 (15,15)	NE [30,82; NE]	5/139 (3,60)	NE [NE; NE]	4,06 [1,52; 10,85] 0,0025	
Unbekannt	4/26 (15,38)	NE [NE; NE]	2/13 (15,38)	NE [3,19; NE]	0,76 [0,14; 4,25] 0,7549	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,4058
Stadium IV	29/193 (15,03)	NE [30,82; NE]	12/189 (6,35)	NE [NE; NE]	2,18 [1,11; 4,28] 0,0202	
Andere	4/28 (14,29)	NE [15,28; NE]	1/34 (2,94)	NE [NE; NE]	5,69 [0,64; 51,03] 0,0792	
Lebermetastasen zu Baseline						0,7952
Ja	2/21 (9,52)	NE [22,11; NE]	1/24 (4,17)	NE [NE; NE]	1,22 [0,11; 14,05] 0,8714	
Nein	31/200 (15,50)	NE [30,82; NE]	12/201 (5,97)	NE [NE; NE]	2,54 [1,31; 4,96] 0,0045	
EGFR-Mutation						0,6296
Exon 19 Deletion	18/122 (14,75)	NE [30,82; NE]	8/120 (6,67)	NE [NE; NE]	2,13 [0,92; 4,90] 0,0701	
Exon 21 Substitution	15/97 (15,46)	NE [NE; NE]	5/105 (4,76)	NE [NE; NE]	3,05 [1,11; 8,42] 0,0232	
EGFR-Testmethode						0,1911
Therascreen/Cobas	19/94 (20,21)	NE [30,82; NE]	10/101 (9,90)	NE [NE; NE]	1,74 [0,80; 3,78] 0,1568	
Andere	14/127 (11,02)	NE [NE; NE]	3/124 (2,42)	NE [NE; NE]	4,70 [1,35; 16,38] 0,0073	

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Anhang 4-G4.9: Sicherheit - SUE

Tabelle 4-15: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)						
Geschlecht						0,4269
Männlich	8/82 (9,76)	NE [26,68; NE]	1/83 (1,20)	NE [NE; NE]	6,92 [0,86; 55,57] 0,0347	
Weiblich	14/139 (10,07)	NE [NE; NE]	5/142 (3,52)	NE [NE; NE]	2,79 [1,01; 7,76] 0,0395	
Altersgruppe 1						0,7897
< 65 Jahre	9/102 (8,82)	NE [NE; NE]	3/114 (2,63)	NE [NE; NE]	3,00 [0,81; 11,13] 0,0846	
>= 65 Jahre	13/119 (10,92)	NE [26,68; NE]	3/111 (2,70)	NE [NE; NE]	3,89 [1,11; 13,67] 0,0223	
Altersgruppe 2						0,8036
< 70 Jahre	16/157 (10,19)	NE [NE; NE]	4/166 (2,41)	NE [NE; NE]	3,65 [1,22; 10,93] 0,0134	
>= 70 Jahre	6/64 (9,38)	NE [NE; NE]	2/59 (3,39)	NE [NE; NE]	2,87 [0,58; 14,25] 0,1761	
Altersgruppe 3						0,3111
< 75 Jahre	19/192 (9,90)	NE [NE; NE]	4/196 (2,04)	NE [NE; NE]	4,46 [1,52; 13,13] 0,0029	
>= 75 Jahre	3/29 (10,34)	NE [NE; NE]	2/29 (6,90)	NE [NE; NE]	1,50 [0,25; 8,99] 0,6572	
Geographische Region						0,5983
Ostasien	16/164 (9,76)	NE [NE; NE]	5/170 (2,94)	NE [NE; NE]	3,03 [1,11; 8,29] 0,0231	
Andere	6/57 (10,53)	NE [23,79; NE]	1/55 (1,82)	NE [NE; NE]	5,52 [0,66; 46,00] 0,0754	
ECOG PS zu Baseline						0,3280

Tabelle 4-15: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	8/114 (7,02)	NE [NE; NE]	1/119 (0,84)	NE [NE; NE]	7,48 [0,94; 59,90] 0,0257	
ECOG PS: 1	14/107 (13,08)	NE [26,68; NE]	5/106 (4,72)	NE [NE; NE]	2,46 [0,88; 6,87] 0,0766	
Raucherstatus						0,9999
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	6/63 (9,52)	NE [24,35; NE]	0/73 (0,00)	NE [NE; NE]	333E5 [0,00; NE] 0,0103	
Nichtraucher (niemals)	12/132 (9,09)	NE [NE; NE]	6/139 (4,32)	NE [NE; NE]	1,93 [0,72; 5,14] 0,1834	
Unbekannt	4/26 (15,38)	NE [NE; NE]	0/13 (0,00)	NE [NE; NE]	18E6 [0,00; NE] 0,1458	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,8133
Stadium IV	20/193 (10,36)	NE [NE; NE]	5/189 (2,65)	NE [NE; NE]	3,57 [1,34; 9,52] 0,0066	
Andere	2/28 (7,14)	NE [NE; NE]	1/34 (2,94)	NE [NE; NE]	2,19 [0,20; 24,31] 0,5124	
Lebermetastasen zu Baseline						0,5842
Ja	2/21 (9,52)	NE [24,35; NE]	1/24 (4,17)	NE [NE; NE]	1,76 [0,15; 20,04] 0,6464	
Nein	20/200 (10,00)	NE [NE; NE]	5/201 (2,49)	NE [NE; NE]	3,80 [1,43; 10,13] 0,0041	
EGFR-Mutation						0,0605
Exon 19 Deletion	14/122 (11,48)	NE [NE; NE]	1/120 (0,83)	NE [NE; NE]	13,41 [1,76; 102,0] 0,0011	
Exon 21 Substitution	8/97 (8,25)	NE [NE; NE]	5/105 (4,76)	NE [NE; NE]	1,52 [0,50; 4,66] 0,4597	
EGFR-Testmethode						0,5579
Therascreen/Cobas	9/94 (9,57)	NE [26,68; NE]	3/101 (2,97)	NE [NE; NE]	2,50 [0,67; 9,35] 0,1585	
Andere	13/127 (10,24)	NE [NE; NE]	3/124 (2,42)	NE [NE; NE]	4,33 [1,23; 15,21] 0,0125	

Tabelle 4-15: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Anhang 4-G4.10: Sicherheit - Schwere UE

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Hypertonie (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Hypertonie (CTCAE-Grad ≥3)						
Geschlecht						0,2111
Männlich	17/82 (20,73)	NE [NE; NE]	6/83 (7,23)	NE [NE; NE]	2,79 [1,10; 7,08] 0,0245	
Weiblich	35/139 (25,18)	NE [NE; NE]	6/142 (4,23)	NE [NE; NE]	6,38 [2,68; 15,18] 0,0000	
Altersgruppe 1						0,2415
< 65 Jahre	21/102 (20,59)	NE [NE; NE]	3/114 (2,63)	NE [NE; NE]	7,82 [2,33; 26,24] 0,0001	
>= 65 Jahre	31/119 (26,05)	NE [NE; NE]	9/111 (8,11)	NE [NE; NE]	3,38 [1,61; 7,11] 0,0006	
Altersgruppe 2						0,4381
< 70 Jahre	33/157 (21,02)	NE [NE; NE]	6/166 (3,61)	NE [NE; NE]	5,74 [2,40; 13,71] 0,0000	
>= 70 Jahre	19/64 (29,69)	NE [15,38; NE]	6/59 (10,17)	NE [NE; NE]	3,43 [1,36; 8,60] 0,0054	
Altersgruppe 3						0,1648
< 75 Jahre	47/192 (24,48)	NE [NE; NE]	9/196 (4,59)	NE [NE; NE]	5,52 [2,70; 11,26] 0,0000	
>= 75 Jahre	5/29 (17,24)	NE [NE; NE]	3/29 (10,34)	NE [17,64; NE]	1,81 [0,43; 7,59] 0,4091	
Geographische Region						0,9448
Ostasien	35/164 (21,34)	NE [NE; NE]	8/170 (4,71)	NE [NE; NE]	4,74 [2,20; 10,23] 0,0000	
Andere	17/57 (29,82)	NE [16,20; NE]	4/55 (7,27)	NE [17,64; NE]	4,30 [1,45; 12,79] 0,0043	
ECOG PS zu Baseline						0,8383

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Hypertonie (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	31/114 (27,19)	NE [NE; NE]	7/119 (5,88)	NE [NE; NE]	4,80 [2,11; 10,90] 0,0000	
ECOG PS: 1	21/107 (19,63)	NE [NE; NE]	5/106 (4,72)	NE [NE; NE]	4,35 [1,64; 11,54] 0,0013	
Raucherstatus						0,8483
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	11/63 (17,46)	NE [19,52; NE]	4/73 (5,48)	NE [NE; NE]	3,34 [1,06; 10,49] 0,0287	
Nichtraucher (niemals)	35/132 (26,52)	NE [NE; NE]	8/139 (5,76)	NE [NE; NE]	4,89 [2,27; 10,55] 0,0000	
Unbekannt	6/26 (23,08)	NE [NE; NE]	0/13 (0,00)	NE [NE; NE]	495E5 [0,00; NE] 0,0713	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,9903
Stadium IV	46/193 (23,83)	NE [NE; NE]	10/189 (5,29)	NE [NE; NE]	4,52 [2,28; 8,96] 0,0000	
Andere	6/28 (21,43)	NE [NE; NE]	2/34 (5,88)	NE [NE; NE]	4,49 [0,90; 22,34] 0,0443	
Lebermetastasen zu Baseline						0,8915
Ja	4/21 (19,05)	NE [18,04; NE]	1/24 (4,17)	NE [NE; NE]	3,78 [0,42; 34,05] 0,2031	
Nein	48/200 (24,00)	NE [NE; NE]	11/201 (5,47)	NE [NE; NE]	4,63 [2,40; 8,92] 0,0000	
EGFR-Mutation						0,9373
Exon 19 Deletion	31/122 (25,41)	NE [NE; NE]	7/120 (5,83)	NE [NE; NE]	4,59 [2,02; 10,42] 0,0001	
Exon 21 Substitution	21/97 (21,65)	NE [NE; NE]	5/105 (4,76)	NE [NE; NE]	4,69 [1,77; 12,44] 0,0006	
EGFR-Testmethode						0,3777
Therascreen/Cobas	20/94 (21,28)	NE [NE; NE]	6/101 (5,94)	NE [NE; NE]	3,31 [1,33; 8,28] 0,0065	
Andere	32/127 (25,20)	NE [NE; NE]	6/124 (4,84)	NE [NE; NE]	5,86 [2,45; 14,01] 0,0000	

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Hypertonie (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Diarrhö (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Diarrhö (CTCAE-Grad ≥3)						
Geschlecht						0,5340
Männlich	3/82 (3,66)	NE [NE; NE]	1/83 (1,20)	NE [NE; NE]	2,68 [0,28; 26,02] 0,3762	
Weiblich	13/139 (9,35)	NE [NE; NE]	2/142 (1,41)	NE [NE; NE]	6,83 [1,54; 30,26] 0,0033	
Altersgruppe 1						0,7832
< 65 Jahre	6/102 (5,88)	NE [NE; NE]	1/114 (0,88)	NE [NE; NE]	6,91 [0,83; 57,40] 0,0373	
>= 65 Jahre	10/119 (8,40)	NE [NE; NE]	2/111 (1,80)	NE [NE; NE]	4,55 [1,00; 20,79] 0,0318	
Altersgruppe 2						0,4730
< 70 Jahre	7/157 (4,46)	NE [NE; NE]	2/166 (1,20)	NE [NE; NE]	3,47 [0,72; 16,71] 0,0992	
>= 70 Jahre	9/64 (14,06)	NE [NE; NE]	1/59 (1,69)	NE [NE; NE]	8,90 [1,13; 70,29] 0,0120	
Altersgruppe 3						0,4079
< 75 Jahre	14/192 (7,29)	NE [NE; NE]	2/196 (1,02)	NE [NE; NE]	6,94 [1,58; 30,57] 0,0029	
>= 75 Jahre	2/29 (6,90)	NE [NE; NE]	1/29 (3,45)	NE [NE; NE]	2,19 [0,20; 24,14] 0,5125	
Geographische Region						0,7572
Ostasien	9/164 (5,49)	NE [NE; NE]	2/170 (1,18)	NE [NE; NE]	4,43 [0,96; 20,57] 0,0374	
Andere	7/57 (12,28)	NE [NE; NE]	1/55 (1,82)	NE [NE; NE]	6,98 [0,86; 56,72] 0,0343	
ECOG PS zu Baseline						0,3590

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Diarrhö (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	6/114 (5,26)	NE [NE; NE]	2/119 (1,68)	NE [NE; NE]	2,86 [0,58; 14,20] 0,1780	
ECOG PS: 1	10/107 (9,35)	NE [NE; NE]	1/106 (0,94)	NE [NE; NE]	10,38 [1,33; 81,10] 0,0055	
Raucherstatus						0,9793
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	3/63 (4,76)	NE [NE; NE]	1/73 (1,37)	NE [NE; NE]	3,73 [0,39; 35,85] 0,2215	
Nichtraucher (niemals)	9/132 (6,82)	NE [NE; NE]	2/139 (1,44)	NE [NE; NE]	4,73 [1,02; 21,89] 0,0284	
Unbekannt	4/26 (15,38)	NE [NE; NE]	0/13 (0,00)	NE [NE; NE]	179E5 [0,00; NE] 0,1462	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,9910
Stadium IV	12/193 (6,22)	NE [NE; NE]	3/189 (1,59)	NE [NE; NE]	3,72 [1,05; 13,22] 0,0290	
Andere	4/28 (14,29)	NE [NE; NE]	0/34 (0,00)	NE [NE; NE]	118E6 [0,00; NE] 0,0183	
Lebermetastasen zu Baseline						0,9921
Ja	3/21 (14,29)	NE [NE; NE]	0/24 (0,00)	NE [NE; NE]	874E5 [0,00; NE] 0,0714	
Nein	13/200 (6,50)	NE [NE; NE]	3/201 (1,49)	NE [NE; NE]	4,31 [1,23; 15,14] 0,0129	
EGFR-Mutation						0,9885
Exon 19 Deletion	6/122 (4,92)	NE [NE; NE]	0/120 (0,00)	NE [NE; NE]	303E5 [0,00; NE] 0,0132	
Exon 21 Substitution	10/97 (10,31)	NE [NE; NE]	3/105 (2,86)	NE [NE; NE]	3,38 [0,93; 12,33] 0,0498	
EGFR-Testmethode						0,4809
Therascreen/Cobas	9/94 (9,57)	NE [NE; NE]	1/101 (0,99)	NE [NE; NE]	8,66 [1,09; 68,64] 0,0141	
Andere	7/127 (5,51)	NE [NE; NE]	2/124 (1,61)	NE [NE; NE]	3,56 [0,74; 17,14] 0,0907	

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Diarrhö (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gefäßerkrankungen (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Gefäßerkrankungen (CTCAE-Grad ≥3)						
Geschlecht						0,0804
Männlich	18/82 (21,95)	NE [NE; NE]	8/83 (9,64)	NE [NE; NE]	2,23 [0,97; 5,14] 0,0530	
Weiblich	36/139 (25,90)	NE [NE; NE]	6/142 (4,23)	NE [NE; NE]	6,57 [2,77; 15,58] 0,0000	
Altersgruppe 1						0,1658
< 65 Jahre	21/102 (20,59)	NE [NE; NE]	3/114 (2,63)	NE [NE; NE]	7,80 [2,32; 26,18] 0,0001	
>= 65 Jahre	33/119 (27,73)	NE [NE; NE]	11/111 (9,91)	NE [NE; NE]	2,97 [1,50; 5,88] 0,0010	
Altersgruppe 2						0,7544
< 70 Jahre	34/157 (21,66)	NE [NE; NE]	8/166 (4,82)	NE [NE; NE]	4,46 [2,06; 9,65] 0,0000	
>= 70 Jahre	20/64 (31,25)	NE [15,38; NE]	6/59 (10,17)	NE [NE; NE]	3,61 [1,44; 9,00] 0,0034	
Altersgruppe 3						0,2214
< 75 Jahre	49/192 (25,52)	NE [NE; NE]	11/196 (5,61)	NE [NE; NE]	4,73 [2,46; 9,11] 0,0000	
>= 75 Jahre	5/29 (17,24)	NE [NE; NE]	3/29 (10,34)	NE [17,64; NE]	1,81 [0,43; 7,59] 0,4091	
Geographische Region						0,8623
Ostasien	37/164 (22,56)	NE [NE; NE]	10/170 (5,88)	NE [NE; NE]	4,03 [2,01; 8,11] 0,0000	
Andere	17/57 (29,82)	NE [16,20; NE]	4/55 (7,27)	NE [17,64; NE]	4,30 [1,45; 12,79] 0,0043	
ECOG PS zu Baseline						0,8882

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gefäßerkrankungen (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	31/114 (27,19)	NE [NE; NE]	8/119 (6,72)	NE [NE; NE]	4,21 [1,94; 9,16] 0,0001	
ECOG PS: 1	23/107 (21,50)	NE [NE; NE]	6/106 (5,66)	NE [NE; NE]	3,99 [1,63; 9,81] 0,0011	
Raucherstatus						0,6485
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	12/63 (19,05)	NE [19,52; NE]	5/73 (6,85)	NE [NE; NE]	2,92 [1,03; 8,28] 0,0353	
Nichtraucher (niemals)	36/132 (27,27)	NE [NE; NE]	8/139 (5,76)	NE [NE; NE]	5,03 [2,34; 10,83] 0,0000	
Unbekannt	6/26 (23,08)	NE [NE; NE]	1/13 (7,69)	NE [7,89; NE]	3,30 [0,40; 27,38] 0,2427	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,7157
Stadium IV	47/193 (24,35)	NE [NE; NE]	12/189 (6,35)	NE [NE; NE]	3,86 [2,05; 7,29] 0,0000	
Andere	7/28 (25,00)	NE [6,44; NE]	2/34 (5,88)	NE [NE; NE]	5,17 [1,07; 24,96] 0,0226	
Lebermetastasen zu Baseline						0,9765
Ja	4/21 (19,05)	NE [18,04; NE]	1/24 (4,17)	NE [NE; NE]	3,78 [0,42; 34,05] 0,2031	
Nein	50/200 (25,00)	NE [NE; NE]	13/201 (6,47)	NE [NE; NE]	4,10 [2,23; 7,55] 0,0000	
EGFR-Mutation						0,7814
Exon 19 Deletion	33/122 (27,05)	NE [NE; NE]	8/120 (6,67)	NE [NE; NE]	4,31 [1,99; 9,34] 0,0001	
Exon 21 Substitution	21/97 (21,65)	NE [NE; NE]	6/105 (5,71)	NE [NE; NE]	3,90 [1,57; 9,66] 0,0015	
EGFR-Testmethode						0,5765
Therascreen/Cobas	20/94 (21,28)	NE [NE; NE]	6/101 (5,94)	NE [NE; NE]	3,32 [1,33; 8,28] 0,0065	
Andere	34/127 (26,77)	NE [NE; NE]	8/124 (6,45)	NE [NE; NE]	4,70 [2,17; 10,15] 0,0000	

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gefäßerkrankungen (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥3)						
Geschlecht						0,6425
Männlich	13/82 (15,85)	NE [NE; NE]	6/83 (7,23)	NE [NE; NE]	2,00 [0,76; 5,27] 0,1542	
Weiblich	25/139 (17,99)	33,38 [33,38; NE]	9/142 (6,34)	NE [NE; NE]	2,82 [1,31; 6,03] 0,0054	
Altersgruppe 1						0,4156
< 65 Jahre	17/102 (16,67)	NE [NE; NE]	9/114 (7,89)	NE [NE; NE]	2,04 [0,91; 4,59] 0,0777	
>= 65 Jahre	21/119 (17,65)	33,38 [NE; NE]	6/111 (5,41)	NE [NE; NE]	3,30 [1,33; 8,21] 0,0065	
Altersgruppe 2						0,5205
< 70 Jahre	28/157 (17,83)	33,38 [33,38; NE]	12/166 (7,23)	NE [NE; NE]	2,23 [1,13; 4,40] 0,0171	
>= 70 Jahre	10/64 (15,63)	NE [NE; NE]	3/59 (5,08)	NE [NE; NE]	3,36 [0,92; 12,20] 0,0507	
Altersgruppe 3						0,8741
< 75 Jahre	33/192 (17,19)	33,38 [33,38; NE]	13/196 (6,63)	NE [NE; NE]	2,48 [1,30; 4,71] 0,0042	
>= 75 Jahre	5/29 (17,24)	NE [NE; NE]	2/29 (6,90)	NE [NE; NE]	2,73 [0,53; 14,12] 0,2115	
Geographische Region						0,8662
Ostasien	29/164 (17,68)	33,38 [33,38; NE]	12/170 (7,06)	NE [NE; NE]	2,44 [1,25; 4,79] 0,0073	
Andere	9/57 (15,79)	NE [23,79; NE]	3/55 (5,45)	NE [NE; NE]	2,77 [0,75; 10,26] 0,1110	
ECOG PS zu Baseline						0,3610

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	15/114 (13,16)	NE [NE; NE]	8/119 (6,72)	NE [NE; NE]	1,79 [0,76; 4,22] 0,1794	
ECOG PS: 1	23/107 (21,50)	33,38 [NE; NE]	7/106 (6,60)	NE [NE; NE]	3,32 [1,42; 7,74] 0,0033	
Raucherstatus						0,8994
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	10/63 (15,87)	NE [NE; NE]	4/73 (5,48)	NE [NE; NE]	2,84 [0,89; 9,09] 0,0658	
Nichtraucher (niemals)	23/132 (17,42)	33,38 [33,38; NE]	10/139 (7,19)	NE [NE; NE]	2,30 [1,09; 4,83] 0,0241	
Unbekannt	5/26 (19,23)	NE [23,49; NE]	1/13 (7,69)	NE [NE; NE]	2,12 [0,24; 19,04] 0,4906	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,2223
Stadium IV	36/193 (18,65)	33,38 [33,38; NE]	12/189 (6,35)	NE [NE; NE]	2,83 [1,47; 5,45] 0,0011	
Andere	2/28 (7,14)	NE [NE; NE]	3/34 (8,82)	NE [NE; NE]	0,82 [0,14; 4,93] 0,8255	
Lebermetastasen zu Baseline						0,1443
Ja	1/21 (4,76)	NE [NE; NE]	2/24 (8,33)	NE [NE; NE]	0,55 [0,05; 6,04] 0,6172	
Nein	37/200 (18,50)	33,38 [33,38; NE]	13/201 (6,47)	NE [NE; NE]	2,86 [1,52; 5,38] 0,0007	
EGFR-Mutation						0,4530
Exon 19 Deletion	19/122 (15,57)	NE [NE; NE]	9/120 (7,50)	NE [NE; NE]	2,05 [0,93; 4,52] 0,0709	
Exon 21 Substitution	19/97 (19,59)	33,38 [23,79; 33,38]	6/105 (5,71)	NE [NE; NE]	3,36 [1,34; 8,43] 0,0062	
EGFR-Testmethode						0,0440
Therascreen/Cobas	13/94 (13,83)	NE [NE; NE]	9/101 (8,91)	NE [NE; NE]	1,36 [0,58; 3,19] 0,4835	
Andere	25/127 (19,69)	33,38 [23,79; 33,38]	6/124 (4,84)	NE [NE; NE]	4,60 [1,88; 11,27] 0,0002	

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥3)						
Geschlecht						0,6132
Männlich	5/82 (6,10)	NE [NE; NE]	2/83 (2,41)	NE [NE; NE]	2,30 [0,45; 11,92] 0,3058	
Weiblich	25/139 (17,99)	NE [NE; NE]	7/142 (4,93)	NE [NE; NE]	3,75 [1,62; 8,68] 0,0009	
Altersgruppe 1						0,4609
< 65 Jahre	13/102 (12,75)	NE [NE; NE]	3/114 (2,63)	NE [NE; NE]	4,85 [1,38; 17,05] 0,0064	
>= 65 Jahre	17/119 (14,29)	NE [NE; NE]	6/111 (5,41)	NE [NE; NE]	2,59 [1,02; 6,58] 0,0375	
Altersgruppe 2						0,5032
< 70 Jahre	17/157 (10,83)	NE [NE; NE]	4/166 (2,41)	NE [NE; NE]	4,36 [1,47; 12,95] 0,0038	
>= 70 Jahre	13/64 (20,31)	NE [NE; NE]	5/59 (8,47)	NE [NE; NE]	2,52 [0,90; 7,09] 0,0682	
Altersgruppe 3						0,0134
< 75 Jahre	26/192 (13,54)	NE [NE; NE]	4/196 (2,04)	NE [NE; NE]	6,58 [2,29; 18,85] 0,0001	
>= 75 Jahre	4/29 (13,79)	NE [NE; NE]	5/29 (17,24)	NE [14,10; NE]	0,79 [0,21; 2,93] 0,7185	
Geographische Region						0,9750
Ostasien	20/164 (12,20)	NE [NE; NE]	6/170 (3,53)	NE [NE; NE]	3,35 [1,35; 8,36] 0,0058	
Andere	10/57 (17,54)	NE [NE; NE]	3/55 (5,45)	NE [NE; NE]	3,27 [0,90; 11,90] 0,0565	
ECOG PS zu Baseline						0,9334

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	16/114 (14,04)	NE [NE; NE]	5/119 (4,20)	NE [NE; NE]	3,21 [1,18; 8,78] 0,0160	
ECOG PS: 1	14/107 (13,08)	NE [NE; NE]	4/106 (3,77)	NE [NE; NE]	3,54 [1,16; 10,75] 0,0175	
Raucherstatus						0,7767
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	5/63 (7,94)	NE [NE; NE]	3/73 (4,11)	NE [NE; NE]	1,97 [0,47; 8,25] 0,3440	
Nichtraucher (niemals)	20/132 (15,15)	NE [NE; NE]	6/139 (4,32)	NE [NE; NE]	3,49 [1,40; 8,69] 0,0043	
Unbekannt	5/26 (19,23)	NE [NE; NE]	0/13 (0,00)	NE [NE; NE]	179E5 [0,00; NE] 0,1042	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,9892
Stadium IV	25/193 (12,95)	NE [NE; NE]	9/189 (4,76)	NE [NE; NE]	2,60 [1,21; 5,58] 0,0107	
Andere	5/28 (17,86)	NE [NE; NE]	0/34 (0,00)	NE [NE; NE]	115E6 [0,00; NE] 0,0090	
Lebermetastasen zu Baseline						0,9871
Ja	4/21 (19,05)	NE [NE; NE]	0/24 (0,00)	NE [NE; NE]	926E5 [0,00; NE] 0,0325	
Nein	26/200 (13,00)	NE [NE; NE]	9/201 (4,48)	NE [NE; NE]	2,87 [1,35; 6,14] 0,0043	
EGFR-Mutation						0,2100
Exon 19 Deletion	14/122 (11,48)	NE [NE; NE]	2/120 (1,67)	NE [NE; NE]	7,11 [1,62; 31,29] 0,0024	
Exon 21 Substitution	16/97 (16,49)	NE [NE; NE]	7/105 (6,67)	NE [NE; NE]	2,30 [0,95; 5,61] 0,0590	
EGFR-Testmethode						0,8012
Therascreen/Cobas	15/94 (15,96)	NE [NE; NE]	4/101 (3,96)	NE [NE; NE]	3,68 [1,22; 11,14] 0,0136	
Andere	15/127 (11,81)	NE [NE; NE]	5/124 (4,03)	NE [NE; NE]	3,02 [1,10; 8,31] 0,0244	

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Anhang 4-G4.11: Sicherheit - UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Infusionsreaktionen (IRR) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Infusionsreaktionen (IRR)						
Geschlecht						0,4851
Männlich	68/82 (82,93)	0,30 [0,26; 0,36]	69/83 (83,13)	0,26 [0,20; 0,30]	0,85 [0,61; 1,19] 0,3486	
Weiblich	118/139 (84,89)	0,30 [0,23; 0,36]	119/142 (83,80)	0,30 [0,26; 0,36]	0,99 [0,77; 1,28] 0,9266	
Altersgruppe 1						0,5360
< 65 Jahre	82/102 (80,39)	0,30 [0,23; 0,36]	95/114 (83,33)	0,26 [0,20; 0,30]	0,88 [0,66; 1,18] 0,3813	
>= 65 Jahre	104/119 (87,39)	0,30 [0,26; 0,36]	93/111 (83,78)	0,26 [0,23; 0,36]	1,00 [0,75; 1,32] 0,9897	
Altersgruppe 2						0,5760
< 70 Jahre	130/157 (82,80)	0,26 [0,23; 0,30]	140/166 (84,34)	0,26 [0,23; 0,30]	0,91 [0,72; 1,16] 0,4346	
>= 70 Jahre	56/64 (87,50)	0,36 [0,26; 0,39]	48/59 (81,36)	0,30 [0,26; 0,39]	1,04 [0,71; 1,53] 0,8322	
Altersgruppe 3						0,5361
< 75 Jahre	162/192 (84,38)	0,26 [0,26; 0,30]	164/196 (83,67)	0,26 [0,23; 0,30]	0,97 [0,78; 1,20] 0,7348	
>= 75 Jahre	24/29 (82,76)	0,36 [0,26; 2,40]	24/29 (82,76)	0,26 [0,23; 0,39]	0,81 [0,46; 1,43] 0,4800	
Geographische Region						0,5445
Ostasien	143/164 (87,20)	0,26 [0,23; 0,30]	146/170 (85,88)	0,26 [0,23; 0,26]	0,99 [0,78; 1,25] 0,8870	
Andere	43/57 (75,44)	0,46 [0,36; 1,48]	42/55 (76,36)	0,36 [0,26; 0,49]	0,85 [0,55; 1,30] 0,4540	
ECOG PS zu Baseline						0,3836

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Infusionsreaktionen (IRR) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	96/114 (84,21)	0,26 [0,23; 0,36]	98/119 (82,35)	0,23 [0,20; 0,26]	0,86 [0,65; 1,14] 0,2820	
ECOG PS: 1	90/107 (84,11)	0,30 [0,26; 0,39]	90/106 (84,91)	0,33 [0,26; 0,39]	1,03 [0,77; 1,39] 0,8380	
Raucherstatus						0,6916
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	51/63 (80,95)	0,30 [0,26; 0,36]	60/73 (82,19)	0,23 [0,20; 0,26]	0,81 [0,56; 1,18] 0,3000	
Nichtraucher (niemals)	111/132 (84,09)	0,30 [0,26; 0,39]	117/139 (84,17)	0,30 [0,26; 0,36]	0,94 [0,73; 1,22] 0,6173	
Unbekannt	24/26 (92,31)	0,25 [0,16; 0,30]	11/13 (84,62)	0,26 [0,13; 0,36]	1,19 [0,58; 2,43] 0,6438	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,5961
Stadium IV	163/193 (84,46)	0,30 [0,26; 0,33]	156/189 (82,54)	0,26 [0,23; 0,30]	0,97 [0,78; 1,21] 0,7931	
Andere	23/28 (82,14)	0,30 [0,23; 0,43]	30/34 (88,24)	0,26 [0,20; 0,36]	0,85 [0,50; 1,47] 0,5748	
Lebermetastasen zu Baseline						0,8547
Ja	20/21 (95,24)	0,39 [0,26; 0,53]	19/24 (79,17)	0,28 [0,20; 0,46]	1,00 [0,53; 1,88] 0,9992	
Nein	166/200 (83,00)	0,26 [0,26; 0,30]	169/201 (84,08)	0,26 [0,23; 0,30]	0,94 [0,76; 1,16] 0,5306	
EGFR-Mutation						0,1615
Exon 19 Deletion	99/122 (81,15)	0,30 [0,26; 0,43]	100/120 (83,33)	0,26 [0,23; 0,33]	0,83 [0,63; 1,09] 0,1802	
Exon 21 Substitution	86/97 (88,66)	0,26 [0,23; 0,30]	88/105 (83,81)	0,26 [0,23; 0,30]	1,11 [0,82; 1,49] 0,4987	
EGFR-Testmethode						0,5433
Therascreen/Cobas	78/94 (82,98)	0,35 [0,26; 0,46]	85/101 (84,16)	0,30 [0,23; 0,36]	0,88 [0,65; 1,20] 0,4038	
Andere	108/127 (85,04)	0,26 [0,23; 0,30]	103/124 (83,06)	0,26 [0,23; 0,30]	0,99 [0,76; 1,30] 0,9444	

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Infusionsreaktionen (IRR) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Hypertonie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Hypertonie						
Geschlecht						0,0190
Männlich	32/82 (39,02)	NE [10,58; NE]	14/83 (16,87)	NE [NE; NE]	2,39 [1,28; 4,49] 0,0052	
Weiblich	68/139 (48,92)	14,03 [6,47; NE]	13/142 (9,15)	NE [NE; NE]	6,80 [3,75; 12,32] 0,0000	
Altersgruppe 1						0,1648
< 65 Jahre	41/102 (40,20)	NE [15,15; NE]	8/114 (7,02)	NE [NE; NE]	6,65 [3,11; 14,18] 0,0000	
>= 65 Jahre	59/119 (49,58)	10,25 [6,31; NE]	19/111 (17,12)	NE [NE; NE]	3,43 [2,05; 5,76] 0,0000	
Altersgruppe 2						0,0791
< 70 Jahre	70/157 (44,59)	18,04 [10,58; NE]	14/166 (8,43)	NE [NE; NE]	6,06 [3,41; 10,75] 0,0000	
>= 70 Jahre	30/64 (46,88)	15,38 [3,22; NE]	13/59 (22,03)	NE [NE; NE]	2,64 [1,37; 5,07] 0,0025	
Altersgruppe 3						0,0545
< 75 Jahre	89/192 (46,35)	15,47 [10,25; NE]	20/196 (10,20)	NE [NE; NE]	5,34 [3,29; 8,68] 0,0000	
>= 75 Jahre	11/29 (37,93)	NE [1,87; NE]	7/29 (24,14)	NE [10,88; NE]	1,87 [0,73; 4,84] 0,1903	
Geographische Region						0,6965
Ostasien	70/164 (42,68)	NE [10,32; NE]	20/170 (11,76)	NE [NE; NE]	4,23 [2,57; 6,96] 0,0000	
Andere	30/57 (52,63)	12,85 [5,55; 18,04]	7/55 (12,73)	NE [15,54; NE]	5,05 [2,22; 11,51] 0,0000	
ECOG PS zu Baseline						0,9693

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Hypertonie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	54/114 (47,37)	15,47 [9,43; NE]	15/119 (12,61)	NE [NE; NE]	4,46 [2,52; 7,90] 0,0000	
ECOG PS: 1	46/107 (42,99)	NE [7,00; NE]	12/106 (11,32)	NE [NE; NE]	4,56 [2,42; 8,62] 0,0000	
Raucherstatus						0,7242
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	28/63 (44,44)	16,20 [10,25; NE]	9/73 (12,33)	NE [NE; NE]	3,88 [1,83; 8,22] 0,0001	
Nichtraucher (niemals)	61/132 (46,21)	18,04 [7,00; NE]	16/139 (11,51)	NE [NE; NE]	5,00 [2,88; 8,68] 0,0000	
Unbekannt	11/26 (42,31)	NE [2,14; NE]	2/13 (15,38)	NE [11,40; NE]	3,08 [0,68; 13,99] 0,1259	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,8320
Stadium IV	92/193 (47,67)	15,38 [9,43; NE]	23/189 (12,17)	NE [NE; NE]	4,57 [2,89; 7,22] 0,0000	
Andere	8/28 (28,57)	NE [6,44; NE]	3/34 (8,82)	NE [NE; NE]	3,95 [1,04; 14,91] 0,0292	
Lebermetastasen zu Baseline						0,1987
Ja	8/21 (38,10)	NE [4,14; NE]	4/24 (16,67)	NE [NE; NE]	2,12 [0,63; 7,09] 0,2138	
Nein	92/200 (46,00)	15,38 [9,43; NE]	23/201 (11,44)	NE [NE; NE]	4,91 [3,11; 7,76] 0,0000	
EGFR-Mutation						0,8973
Exon 19 Deletion	50/122 (40,98)	NE [12,85; NE]	13/120 (10,83)	NE [NE; NE]	4,31 [2,34; 7,94] 0,0000	
Exon 21 Substitution	50/97 (51,55)	10,25 [3,65; NE]	14/105 (13,33)	NE [NE; NE]	4,78 [2,64; 8,65] 0,0000	
EGFR-Testmethode						0,0695
Therascreen/Cobas	42/94 (44,68)	NE [10,25; NE]	16/101 (15,84)	NE [NE; NE]	2,97 [1,67; 5,28] 0,0001	
Andere	58/127 (45,67)	15,47 [7,00; NE]	11/124 (8,87)	NE [NE; NE]	6,75 [3,54; 12,88] 0,0000	

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Hypertonie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Proteinurie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Proteinurie						
Geschlecht						0,7273
Männlich	28/82 (34,15)	NE [16,49; NE]	7/83 (8,43)	NE [NE; NE]	4,03 [1,76; 9,23] 0,0004	
Weiblich	48/139 (34,53)	23,95 [14,29; NE]	12/142 (8,45)	NE [NE; NE]	4,83 [2,56; 9,09] 0,0000	
Altersgruppe 1						0,4301
< 65 Jahre	32/102 (31,37)	NE [16,49; NE]	10/114 (8,77)	NE [NE; NE]	3,57 [1,76; 7,27] 0,0002	
>= 65 Jahre	44/119 (36,97)	20,14 [14,10; NE]	9/111 (8,11)	NE [NE; NE]	5,27 [2,57; 10,80] 0,0000	
Altersgruppe 2						0,8425
< 70 Jahre	49/157 (31,21)	NE [22,97; NE]	12/166 (7,23)	NE [NE; NE]	4,38 [2,33; 8,23] 0,0000	
>= 70 Jahre	27/64 (42,19)	15,67 [8,05; NE]	7/59 (11,86)	NE [NE; NE]	4,82 [2,09; 11,12] 0,0000	
Altersgruppe 3						0,4451
< 75 Jahre	68/192 (35,42)	23,95 [15,67; NE]	18/196 (9,18)	NE [NE; NE]	4,17 [2,48; 7,01] 0,0000	
>= 75 Jahre	8/29 (27,59)	NE [7,36; NE]	1/29 (3,45)	NE [13,90; NE]	9,11 [1,14; 72,87] 0,0114	
Geographische Region						0,0738
Ostasien	63/164 (38,41)	20,14 [14,26; NE]	13/170 (7,65)	NE [NE; NE]	5,73 [3,15; 10,41] 0,0000	
Andere	13/57 (22,81)	22,97 [15,67; NE]	6/55 (10,91)	NE [21,65; NE]	2,05 [0,78; 5,42] 0,1381	
ECOG PS zu Baseline						0,7356

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Proteinurie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	43/114 (37,72)	20,14 [14,10; NE]	12/119 (10,08)	NE [NE; NE]	4,18 [2,20; 7,93] 0,0000	
ECOG PS: 1	33/107 (30,84)	NE [16,49; NE]	7/106 (6,60)	NE [NE; NE]	5,00 [2,21; 11,32] 0,0000	
Raucherstatus						0,4716
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	22/63 (34,92)	NE [14,10; NE]	6/73 (8,22)	NE [NE; NE]	4,82 [1,95; 11,94] 0,0002	
Nichtraucher (niemals)	46/132 (34,85)	22,97 [14,92; NE]	11/139 (7,91)	NE [NE; NE]	4,96 [2,57; 9,58] 0,0000	
Unbekannt	8/26 (30,77)	NE [11,60; NE]	2/13 (15,38)	NE [6,47; NE]	1,68 [0,35; 8,02] 0,5120	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,1366
Stadium IV	65/193 (33,68)	23,95 [16,49; NE]	17/189 (8,99)	NE [NE; NE]	3,92 [2,30; 6,69] 0,0000	
Andere	11/28 (39,29)	NE [3,25; NE]	1/34 (2,94)	NE [NE; NE]	16,36 [2,11; 126,9] 0,0003	
Lebermetastasen zu Baseline						0,3124
Ja	7/21 (33,33)	NE [8,61; NE]	3/24 (12,50)	NE [NE; NE]	2,41 [0,62; 9,39] 0,1901	
Nein	69/200 (34,50)	22,97 [16,49; NE]	16/201 (7,96)	NE [NE; NE]	4,89 [2,84; 8,42] 0,0000	
EGFR-Mutation						0,1326
Exon 19 Deletion	43/122 (35,25)	22,97 [16,49; NE]	14/120 (11,67)	NE [NE; NE]	3,29 [1,80; 6,02] 0,0000	
Exon 21 Substitution	33/97 (34,02)	23,95 [14,06; NE]	5/105 (4,76)	NE [NE; NE]	7,70 [3,01; 19,73] 0,0000	
EGFR-Testmethode						0,0436
Therascreen/Cobas	38/94 (40,43)	22,97 [14,69; NE]	14/101 (13,86)	NE [NE; NE]	2,83 [1,53; 5,22] 0,0005	
Andere	38/127 (29,92)	NE [17,58; NE]	5/124 (4,03)	NE [NE; NE]	8,94 [3,52; 22,74] 0,0000	

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Proteinurie aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATEs) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATEs)						
Geschlecht						
Männlich	0/82 (0,00)		0/83 (0,00)			
Weiblich	2/139 (1,44)		0/142 (0,00)			
Altersgruppe 1						
< 65 Jahre	1/102 (0,98)		0/114 (0,00)			
>= 65 Jahre	1/119 (0,84)		0/111 (0,00)			
Altersgruppe 2						
< 70 Jahre	1/157 (0,64)		0/166 (0,00)			
>= 70 Jahre	1/64 (1,56)		0/59 (0,00)			
Altersgruppe 3						
< 75 Jahre	2/192 (1,04)		0/196 (0,00)			
>= 75 Jahre	0/29 (0,00)		0/29 (0,00)			
Geographische Region						
Ostasien	1/164 (0,61)		0/170 (0,00)			
Andere	1/57 (1,75)		0/55 (0,00)			
ECOG PS zu Baseline						
ECOG PS: 0	1/114 (0,88)		0/119 (0,00)			
ECOG PS: 1	1/107 (0,93)		0/106 (0,00)			
Raucherstatus						
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	2/63 (3,17)		0/73 (0,00)			
Nichtraucher (niemals)	0/132 (0,00)		0/139 (0,00)			
Unbekannt	0/26 (0,00)		0/13 (0,00)			

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATEs) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Krankheitsstadium bei Diagnose			
Stadium IV	2/193 (1,04)	0/189 (0,00)	
Andere	0/28 (0,00)	0/34 (0,00)	
Lebermetastasen zu Baseline			
Ja	0/21 (0,00)	0/24 (0,00)	
Nein	2/200 (1,00)	0/201 (0,00)	
EGFR-Mutation			
Exon 19 Deletion	2/122 (1,64)	0/120 (0,00)	
Exon 21 Substitution	0/97 (0,00)	0/105 (0,00)	
EGFR-Testmethode			
Therascreen/Cobas	2/94 (2,13)	0/101 (0,00)	
Andere	0/127 (0,00)	0/124 (0,00)	

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Venöse Thromboembolische Ereignisse (VTEs) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Venöse Thromboembolische Ereignisse (VTEs)						
Geschlecht						0,9886
Männlich	0/82 (0,00)	NE [NE; NE]	6/83 (7,23)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,0100	
Weiblich	7/139 (5,04)	NE [NE; NE]	3/142 (2,11)	NE [NE; NE]	2,36 [0,61; 9,11] 0,2008	
Altersgruppe 1						0,2721
< 65 Jahre	1/102 (0,98)	NE [NE; NE]	4/114 (3,51)	NE [NE; NE]	0,25 [0,03; 2,25] 0,1814	
>= 65 Jahre	6/119 (5,04)	NE [NE; NE]	5/111 (4,50)	NE [NE; NE]	1,04 [0,32; 3,41] 0,9502	
Altersgruppe 2						
< 70 Jahre	2/157 (1,27)		6/166 (3,61)			
>= 70 Jahre	5/64 (7,81)		3/59 (5,08)			
Altersgruppe 3						0,6608
< 75 Jahre	4/192 (2,08)	NE [NE; NE]	6/196 (3,06)	NE [NE; NE]	0,63 [0,18; 2,24] 0,4729	
>= 75 Jahre	3/29 (10,34)	NE [NE; NE]	3/29 (10,34)	NE [NE; NE]	1,03 [0,21; 5,08] 0,9757	
Geographische Region						
Ostasien	4/164 (2,44)		4/170 (2,35)			
Andere	3/57 (5,26)		5/55 (9,09)			
ECOG PS zu Baseline						0,5296
ECOG PS: 0	2/114 (1,75)	NE [NE; NE]	4/119 (3,36)	NE [NE; NE]	0,47 [0,09; 2,57] 0,3711	

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Venöse Thromboembolische Ereignisse (VTEs) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 1	5/107 (4,67)	NE [NE; NE]	5/106 (4,72)	NE [NE; NE]	1,00 [0,29; 3,44] 0,9935	
Raucherstatus						0,9999
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	0/63 (0,00)	NE [NE; NE]	3/73 (4,11)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,1060	
Nichtraucher (niemals)	7/132 (5,30)	NE [NE; NE]	5/139 (3,60)	NE [NE; NE]	1,40 [0,44; 4,42] 0,5631	
Unbekannt	0/26 (0,00)	NE [NE; NE]	1/13 (7,69)	NE [7,89; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,1462	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,9922
Stadium IV	5/193 (2,59)	NE [NE; NE]	9/189 (4,76)	NE [NE; NE]	0,50 [0,17; 1,48] 0,1996	
Andere	2/28 (7,14)	NE [NE; NE]	0/34 (0,00)	NE [NE; NE]	115E6 [0,00; NE] 0,0984	
Lebermetastasen zu Baseline						0,9999
Ja	0/21 (0,00)	NE [NE; NE]	0/24 (0,00)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Nein	7/200 (3,50)	NE [NE; NE]	9/201 (4,48)	NE [NE; NE]	0,75 [0,28; 2,01] 0,5661	
EGFR-Mutation						
Exon 19 Deletion	2/122 (1,64)		5/120 (4,17)			
Exon 21 Substitution	5/97 (5,15)		4/105 (3,81)			
EGFR-Testmethode						0,4251
Therascreen/Cobas	3/94 (3,19)	NE [NE; NE]	2/101 (1,98)	NE [NE; NE]	1,30 [0,21; 7,82] 0,7775	
Andere	4/127 (3,15)	NE [NE; NE]	7/124 (5,65)	NE [NE; NE]	0,58 [0,17; 1,98] 0,3794	

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Blutungen/Hämorrhagische Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Blutungen/Hämorrhagische Ereignisse						
Geschlecht						0,3905
Männlich	40/82 (48,78)	14,92 [5,59; NE]	21/83 (25,30)	NE [22,54; NE]	2,08 [1,22; 3,52] 0,0056	
Weiblich	81/139 (58,27)	8,54 [5,78; 10,88]	38/142 (26,76)	NE [22,80; NE]	2,84 [1,92; 4,18] 0,0000	
Altersgruppe 1						0,7953
< 65 Jahre	54/102 (52,94)	10,88 [6,80; 21,19]	26/114 (22,81)	NE [NE; NE]	2,61 [1,63; 4,17] 0,0000	
>= 65 Jahre	67/119 (56,30)	8,54 [5,59; 12,45]	33/111 (29,73)	23,03 [19,58; NE]	2,45 [1,60; 3,73] 0,0000	
Altersgruppe 2						0,3270
< 70 Jahre	91/157 (57,96)	9,43 [5,78; 12,49]	41/166 (24,70)	NE [22,80; NE]	2,74 [1,90; 3,97] 0,0000	
>= 70 Jahre	30/64 (46,88)	9,69 [8,05; NE]	18/59 (30,51)	NE [19,35; NE]	2,00 [1,11; 3,60] 0,0195	
Altersgruppe 3						0,0197
< 75 Jahre	112/192 (58,33)	8,25 [5,75; 11,70]	49/196 (25,00)	NE [23,03; NE]	2,84 [2,03; 3,99] 0,0000	
>= 75 Jahre	9/29 (31,03)	14,92 [9,10; NE]	10/29 (34,48)	19,58 [7,72; NE]	0,94 [0,38; 2,33] 0,8937	
Geographische Region						0,9694
Ostasien	91/164 (55,49)	9,43 [6,80; 13,57]	46/170 (27,06)	NE [22,80; NE]	2,51 [1,75; 3,58] 0,0000	
Andere	30/57 (52,63)	10,15 [5,75; NE]	13/55 (23,64)	NE [19,58; NE]	2,51 [1,31; 4,84] 0,0043	
ECOG PS zu Baseline						0,6251

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Blutungen/Hämorrhagische Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	66/114 (57,89)	8,54 [5,95; 13,57]	32/119 (26,89)	NE [22,54; NE]	2,77 [1,81; 4,25] 0,0000	
ECOG PS: 1	55/107 (51,40)	10,15 [5,78; 21,68]	27/106 (25,47)	NE [NE; NE]	2,30 [1,45; 3,65] 0,0003	
Raucherstatus						0,5598
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	30/63 (47,62)	14,92 [6,80; NE]	18/73 (24,66)	NE [22,54; NE]	2,08 [1,16; 3,73] 0,0125	
Nichtraucher (niemals)	73/132 (55,30)	9,10 [5,95; 13,64]	36/139 (25,90)	NE [22,80; NE]	2,75 [1,84; 4,11] 0,0000	
Unbekannt	18/26 (69,23)	6,44 [1,97; 13,57]	5/13 (38,46)	NE [2,23; NE]	1,50 [0,54; 4,18] 0,4314	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,8880
Stadium IV	108/193 (55,96)	9,46 [7,10; 12,49]	50/189 (26,46)	NE [22,80; NE]	2,55 [1,82; 3,57] 0,0000	
Andere	13/28 (46,43)	15,97 [3,38; NE]	8/34 (23,53)	NE [19,58; NE]	2,31 [0,95; 5,63] 0,0581	
Lebermetastasen zu Baseline						0,9225
Ja	11/21 (52,38)	7,43 [2,04; NE]	6/24 (25,00)	22,80 [18,43; 22,80]	2,43 [0,89; 6,62] 0,0730	
Nein	110/200 (55,00)	9,46 [7,39; 13,57]	53/201 (26,37)	NE [23,03; NE]	2,51 [1,80; 3,48] 0,0000	
EGFR-Mutation						0,4923
Exon 19 Deletion	61/122 (50,00)	11,70 [7,39; 21,19]	27/120 (22,50)	NE [22,80; NE]	2,82 [1,79; 4,45] 0,0000	
Exon 21 Substitution	59/97 (60,82)	8,25 [5,06; 10,25]	32/105 (30,48)	NE [18,43; NE]	2,19 [1,43; 3,38] 0,0003	
EGFR-Testmethode						0,7156
Therascreen/Cobas	60/94 (63,83)	9,33 [5,09; 13,57]	27/101 (26,73)	NE [23,03; NE]	2,61 [1,66; 4,12] 0,0000	
Andere	61/127 (48,03)	9,69 [6,44; NE]	32/124 (25,81)	NE [22,54; NE]	2,37 [1,54; 3,66] 0,0001	

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Blutungen/Hämorrhagische Ereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gastrointestinale Blutungsereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Gastrointestinale Blutungsereignisse						
Geschlecht						0,9504
Männlich	8/82 (9,76)	NE [NE; NE]	2/83 (2,41)	NE [NE; NE]	3,90 [0,83; 18,36] 0,0639	
Weiblich	15/139 (10,79)	NE [NE; NE]	4/142 (2,82)	NE [NE; NE]	3,80 [1,26; 11,45] 0,0108	
Altersgruppe 1						0,9175
< 65 Jahre	10/102 (9,80)	NE [NE; NE]	3/114 (2,63)	NE [NE; NE]	3,53 [0,97; 12,84] 0,0415	
>= 65 Jahre	13/119 (10,92)	NE [NE; NE]	3/111 (2,70)	NE [NE; NE]	3,84 [1,09; 13,48] 0,0239	
Altersgruppe 2						0,5095
< 70 Jahre	16/157 (10,19)	NE [NE; NE]	5/166 (3,01)	NE [NE; NE]	3,19 [1,17; 8,73] 0,0167	
>= 70 Jahre	7/64 (10,94)	NE [NE; NE]	1/59 (1,69)	NE [NE; NE]	6,58 [0,81; 53,56] 0,0420	
Altersgruppe 3						0,5726
< 75 Jahre	21/192 (10,94)	NE [NE; NE]	5/196 (2,55)	NE [NE; NE]	4,17 [1,57; 11,07] 0,0018	
>= 75 Jahre	2/29 (6,90)	NE [NE; NE]	1/29 (3,45)	NE [14,10; NE]	1,59 [0,14; 17,75] 0,7041	
Geographische Region						0,6518
Ostasien	17/164 (10,37)	NE [NE; NE]	4/170 (2,35)	NE [NE; NE]	4,33 [1,46; 12,88] 0,0040	
Andere	6/57 (10,53)	NE [NE; NE]	2/55 (3,64)	NE [NE; NE]	2,37 [0,48; 11,78] 0,2770	
ECOG PS zu Baseline						0,5602

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gastrointestinale Blutungsereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	14/114 (12,28)	NE [NE; NE]	3/119 (2,52)	NE [NE; NE]	4,76 [1,37; 16,57] 0,0068	
ECOG PS: 1	9/107 (8,41)	NE [NE; NE]	3/106 (2,83)	NE [NE; NE]	2,74 [0,74; 10,15] 0,1158	
Raucherstatus						0,7457
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	6/63 (9,52)	NE [NE; NE]	1/73 (1,37)	NE [NE; NE]	6,51 [0,78; 54,10] 0,0457	
Nichtraucher (niemals)	11/132 (8,33)	NE [NE; NE]	4/139 (2,88)	NE [NE; NE]	2,75 [0,88; 8,66] 0,0707	
Unbekannt	6/26 (23,08)	NE [23,29; NE]	1/13 (7,69)	NE [NE; NE]	2,27 [0,26; 19,63] 0,4460	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,9908
Stadium IV	19/193 (9,84)	NE [NE; NE]	6/189 (3,17)	NE [NE; NE]	2,90 [1,16; 7,27] 0,0174	
Andere	4/28 (14,29)	NE [15,18; NE]	0/34 (0,00)	NE [NE; NE]	125E6 [0,00; NE] 0,0161	
Lebermetastasen zu Baseline						0,9891
Ja	3/21 (14,29)	NE [18,73; NE]	0/24 (0,00)	NE [NE; NE]	8E7 [0,00; NE] 0,0851	
Nein	20/200 (10,00)	NE [NE; NE]	6/201 (2,99)	NE [NE; NE]	3,26 [1,31; 8,12] 0,0072	
EGFR-Mutation						0,9064
Exon 19 Deletion	12/122 (9,84)	NE [NE; NE]	3/120 (2,50)	NE [NE; NE]	3,98 [1,12; 14,12] 0,0206	
Exon 21 Substitution	11/97 (11,34)	NE [NE; NE]	3/105 (2,86)	NE [NE; NE]	3,55 [0,99; 12,76] 0,0388	
EGFR-Testmethode						0,2869
Therascreen/Cobas	10/94 (10,64)	NE [NE; NE]	1/101 (0,99)	NE [NE; NE]	8,47 [1,08; 66,40] 0,0150	
Andere	13/127 (10,24)	NE [NE; NE]	5/124 (4,03)	NE [NE; NE]	2,62 [0,94; 7,36] 0,0571	

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gastrointestinale Blutungsereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Pulmonale Blutungsereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Pulmonale Blutungsereignisse						
Geschlecht						0,9905
Männlich	5/82 (6,10)	NE [NE; NE]	4/83 (4,82)	NE [NE; NE]	1,23 [0,33; 4,60] 0,7536	
Weiblich	10/139 (7,19)	NE [NE; NE]	0/142 (0,00)	NE [NE; NE]	285E5 [0,00; NE] 0,0020	
Altersgruppe 1						0,1704
< 65 Jahre	9/102 (8,82)	NE [NE; NE]	1/114 (0,88)	NE [NE; NE]	9,98 [1,26; 78,80] 0,0071	
>= 65 Jahre	6/119 (5,04)	NE [NE; NE]	3/111 (2,70)	NE [NE; NE]	1,70 [0,42; 6,81] 0,4489	
Altersgruppe 2						0,9751
< 70 Jahre	11/157 (7,01)	NE [NE; NE]	3/166 (1,81)	NE [NE; NE]	3,72 [1,04; 13,35] 0,0306	
>= 70 Jahre	4/64 (6,25)	NE [NE; NE]	1/59 (1,69)	NE [NE; NE]	3,71 [0,41; 33,29] 0,2085	
Altersgruppe 3						0,5943
< 75 Jahre	13/192 (6,77)	NE [NE; NE]	3/196 (1,53)	NE [NE; NE]	4,32 [1,23; 15,16] 0,0128	
>= 75 Jahre	2/29 (6,90)	NE [17,22; NE]	1/29 (3,45)	NE [NE; NE]	1,87 [0,17; 20,74] 0,6036	
Geographische Region						0,8060
Ostasien	10/164 (6,10)	NE [NE; NE]	3/170 (1,76)	NE [NE; NE]	3,29 [0,90; 11,98] 0,0556	
Andere	5/57 (8,77)	NE [NE; NE]	1/55 (1,82)	NE [NE; NE]	4,44 [0,52; 38,08] 0,1372	
ECOG PS zu Baseline						0,2433

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Pulmonale Blutungsereignisse aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	6/114 (5,26)	NE [NE; NE]	3/119 (2,52)	NE [NE; NE]	1,97 [0,49; 7,89] 0,3286	
ECOG PS: 1	9/107 (8,41)	NE [NE; NE]	1/106 (0,94)	NE [NE; NE]	8,45 [1,07; 66,81] 0,0153	
Raucherstatus						
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	6/63 (9,52)		3/73 (4,11)			
Nichtraucher (niemals)	8/132 (6,06)		0/139 (0,00)			
Unbekannt	1/26 (3,85)		1/13 (7,69)			
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,9895
Stadium IV	14/193 (7,25)	NE [NE; NE]	4/189 (2,12)	NE [NE; NE]	3,18 [1,05; 9,67] 0,0314	
Andere	1/28 (3,57)	NE [NE; NE]	0/34 (0,00)	NE [NE; NE]	104E6 [0,00; NE] 0,2618	
Lebermetastasen zu Baseline						0,9897
Ja	4/21 (19,05)	NE [NE; NE]	0/24 (0,00)	NE [NE; NE]	899E5 [0,00; NE] 0,0350	
Nein	11/200 (5,50)	NE [NE; NE]	4/201 (1,99)	NE [NE; NE]	2,60 [0,83; 8,19] 0,0895	
EGFR-Mutation						0,7078
Exon 19 Deletion	9/122 (7,38)	NE [NE; NE]	2/120 (1,67)	NE [NE; NE]	4,36 [0,94; 20,22] 0,0397	
Exon 21 Substitution	6/97 (6,19)	NE [NE; NE]	2/105 (1,90)	NE [NE; NE]	2,88 [0,58; 14,31] 0,1766	
EGFR-Testmethode						0,7071
Therascreen/Cobas	6/94 (6,38)	NE [NE; NE]	2/101 (1,98)	NE [NE; NE]	3,13 [0,63; 15,51] 0,1408	
Andere	9/127 (7,09)	NE [NE; NE]	2/124 (1,61)	NE [NE; NE]	4,36 [0,94; 20,19] 0,0397	

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gastrointestinale (GI) Perforation aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Gastrointestinale (GI) Perforation						
Geschlecht						
Männlich	0/82 (0,00)		0/83 (0,00)			
Weiblich	1/139 (0,72)		0/142 (0,00)			
Altersgruppe 1						
< 65 Jahre	0/102 (0,00)		0/114 (0,00)			
>= 65 Jahre	1/119 (0,84)		0/111 (0,00)			
Altersgruppe 2						
< 70 Jahre	0/157 (0,00)		0/166 (0,00)			
>= 70 Jahre	1/64 (1,56)		0/59 (0,00)			
Altersgruppe 3						
< 75 Jahre	0/192 (0,00)		0/196 (0,00)			
>= 75 Jahre	1/29 (3,45)		0/29 (0,00)			
Geographische Region						
Ostasien	1/164 (0,61)		0/170 (0,00)			
Andere	0/57 (0,00)		0/55 (0,00)			
ECOG PS zu Baseline						
ECOG PS: 0	1/114 (0,88)		0/119 (0,00)			
ECOG PS: 1	0/107 (0,00)		0/106 (0,00)			
Raucherstatus						
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	0/63 (0,00)		0/73 (0,00)			
Nichtraucher (niemals)	1/132 (0,76)		0/139 (0,00)			
Unbekannt	0/26 (0,00)		0/13 (0,00)			

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gastrointestinale (GI) Perforation aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Krankheitsstadium bei Diagnose			
Stadium IV	0/193 (0,00)	0/189 (0,00)	
Andere	1/28 (3,57)	0/34 (0,00)	
Lebermetastasen zu Baseline			
Ja	0/21 (0,00)	0/24 (0,00)	
Nein	1/200 (0,50)	0/201 (0,00)	
EGFR-Mutation			
Exon 19 Deletion	0/122 (0,00)	0/120 (0,00)	
Exon 21 Substitution	1/97 (1,03)	0/105 (0,00)	
EGFR-Testmethode			
Therascreen/Cobas	0/94 (0,00)	0/101 (0,00)	
Andere	1/127 (0,79)	0/124 (0,00)	

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Kongestive Herzinsuffizienz (CHF) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Kongestive Herzinsuffizienz (CHF)						
Geschlecht						
Männlich	1/82 (1,22)		1/83 (1,20)			
Weiblich	3/139 (2,16)		0/142 (0,00)			
Altersgruppe 1						
< 65 Jahre	2/102 (1,96)		0/114 (0,00)			
>= 65 Jahre	2/119 (1,68)		1/111 (0,90)			
Altersgruppe 2						
< 70 Jahre	2/157 (1,27)		0/166 (0,00)			
>= 70 Jahre	2/64 (3,13)		1/59 (1,69)			
Altersgruppe 3						
< 75 Jahre	3/192 (1,56)		0/196 (0,00)			
>= 75 Jahre	1/29 (3,45)		1/29 (3,45)			
Geographische Region						
Ostasien	4/164 (2,44)		1/170 (0,59)			
Andere	0/57 (0,00)		0/55 (0,00)			
ECOG PS zu Baseline						
ECOG PS: 0	1/114 (0,88)		1/119 (0,84)			
ECOG PS: 1	3/107 (2,80)		0/106 (0,00)			
Raucherstatus						
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	1/63 (1,59)		1/73 (1,37)			
Nichtraucher (niemals)	2/132 (1,52)		0/139 (0,00)			
Unbekannt	1/26 (3,85)		0/13 (0,00)			

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Kongestive Herzinsuffizienz (CHF) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Krankheitsstadium bei Diagnose			
Stadium IV	3/193 (1,55)	1/189 (0,53)	
Andere	1/28 (3,57)	0/34 (0,00)	
Lebermetastasen zu Baseline			
Ja	0/21 (0,00)	0/24 (0,00)	
Nein	4/200 (2,00)	1/201 (0,50)	
EGFR-Mutation			
Exon 19 Deletion	3/122 (2,46)	1/120 (0,83)	
Exon 21 Substitution	1/97 (1,03)	0/105 (0,00)	
EGFR-Testmethode			
Therascreen/Cobas	2/94 (2,13)	0/101 (0,00)	
Andere	2/127 (1,57)	1/124 (0,81)	

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Wundheilungskomplikationen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Wundheilungskomplikationen						
Geschlecht						
Männlich	2/82 (2,44)		0/83 (0,00)			
Weiblich	0/139 (0,00)		1/142 (0,70)			
Altersgruppe 1						
< 65 Jahre	0/102 (0,00)		0/114 (0,00)			
>= 65 Jahre	2/119 (1,68)		1/111 (0,90)			
Altersgruppe 2						
< 70 Jahre	1/157 (0,64)		0/166 (0,00)			
>= 70 Jahre	1/64 (1,56)		1/59 (1,69)			
Altersgruppe 3						
< 75 Jahre	1/192 (0,52)		1/196 (0,51)			
>= 75 Jahre	1/29 (3,45)		0/29 (0,00)			
Geographische Region						
Ostasien	2/164 (1,22)		1/170 (0,59)			
Andere	0/57 (0,00)		0/55 (0,00)			
ECOG PS zu Baseline						
ECOG PS: 0	1/114 (0,88)		0/119 (0,00)			
ECOG PS: 1	1/107 (0,93)		1/106 (0,94)			
Raucherstatus						
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	2/63 (3,17)		0/73 (0,00)			
Nichtraucher (niemals)	0/132 (0,00)		1/139 (0,72)			
Unbekannt	0/26 (0,00)		0/13 (0,00)			

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Wundheilungskomplikationen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Krankheitsstadium bei Diagnose			
Stadium IV	1/193 (0,52)	1/189 (0,53)	
Andere	1/28 (3,57)	0/34 (0,00)	
Lebermetastasen zu Baseline			
Ja	0/21 (0,00)	0/24 (0,00)	
Nein	2/200 (1,00)	1/201 (0,50)	
EGFR-Mutation			
Exon 19 Deletion	2/122 (1,64)	0/120 (0,00)	
Exon 21 Substitution	0/97 (0,00)	1/105 (0,95)	
EGFR-Testmethode			
Therascreen/Cobas	0/94 (0,00)	1/101 (0,99)	
Andere	2/127 (1,57)	0/124 (0,00)	

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Fistel aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Fistel						
Geschlecht						
Männlich	0/82 (0,00)		0/83 (0,00)			
Weiblich	2/139 (1,44)		0/142 (0,00)			
Altersgruppe 1						
< 65 Jahre	2/102 (1,96)		0/114 (0,00)			
>= 65 Jahre	0/119 (0,00)		0/111 (0,00)			
Altersgruppe 2						
< 70 Jahre	2/157 (1,27)		0/166 (0,00)			
>= 70 Jahre	0/64 (0,00)		0/59 (0,00)			
Altersgruppe 3						
< 75 Jahre	2/192 (1,04)		0/196 (0,00)			
>= 75 Jahre	0/29 (0,00)		0/29 (0,00)			
Geographische Region						
Ostasien	1/164 (0,61)		0/170 (0,00)			
Andere	1/57 (1,75)		0/55 (0,00)			
ECOG PS zu Baseline						
ECOG PS: 0	1/114 (0,88)		0/119 (0,00)			
ECOG PS: 1	1/107 (0,93)		0/106 (0,00)			
Raucherstatus						
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	1/63 (1,59)		0/73 (0,00)			
Nichtraucher (niemals)	0/132 (0,00)		0/139 (0,00)			
Unbekannt	1/26 (3,85)		0/13 (0,00)			

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Fistel aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Krankheitsstadium bei Diagnose			
Stadium IV	2/193 (1,04)	0/189 (0,00)	
Andere	0/28 (0,00)	0/34 (0,00)	
Lebermetastasen zu Baseline			
Ja	0/21 (0,00)	0/24 (0,00)	
Nein	2/200 (1,00)	0/201 (0,00)	
EGFR-Mutation			
Exon 19 Deletion	0/122 (0,00)	0/120 (0,00)	
Exon 21 Substitution	2/97 (2,06)	0/105 (0,00)	
EGFR-Testmethode			
Therascreen/Cobas	0/94 (0,00)	0/101 (0,00)	
Andere	2/127 (1,57)	0/124 (0,00)	

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Leberversagen/Leberverletzung aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Leberversagen/Leberverletzung						
Geschlecht						0,0869
Männlich	51/82 (62,20)	4,37 [2,07; 6,24]	48/83 (57,83)	2,53 [1,84; 12,22]	1,00 [0,68; 1,49] 0,9940	
Weiblich	89/139 (64,03)	1,48 [0,95; 3,88]	72/142 (50,70)	11,04 [2,37; NE]	1,56 [1,15; 2,14] 0,0048	
Altersgruppe 1						0,6236
< 65 Jahre	59/102 (57,84)	3,68 [1,61; 6,77]	57/114 (50,00)	12,22 [1,91; NE]	1,23 [0,85; 1,77] 0,2661	
>= 65 Jahre	81/119 (68,07)	1,51 [0,95; 4,63]	63/111 (56,76)	4,73 [1,87; 11,14]	1,41 [1,02; 1,96] 0,0426	
Altersgruppe 2						0,8564
< 70 Jahre	101/157 (64,33)	2,86 [1,41; 4,63]	87/166 (52,41)	9,66 [1,87; NE]	1,34 [1,01; 1,79] 0,0427	
>= 70 Jahre	39/64 (60,94)	1,48 [0,95; 6,47]	33/59 (55,93)	9,69 [1,87; 18,89]	1,28 [0,80; 2,04] 0,3079	
Altersgruppe 3						0,1304
< 75 Jahre	126/192 (65,63)	2,07 [1,22; 4,34]	104/196 (53,06)	9,66 [1,94; 18,89]	1,43 [1,10; 1,85] 0,0070	
>= 75 Jahre	14/29 (48,28)	14,32 [1,45; NE]	16/29 (55,17)	8,31 [0,89; NE]	0,77 [0,38; 1,59] 0,4774	
Geographische Region						0,2280
Ostasien	109/164 (66,46)	1,45 [0,95; 3,15]	103/170 (60,59)	2,37 [1,84; 9,69]	1,26 [0,96; 1,65] 0,1011	
Andere	31/57 (54,39)	6,47 [4,34; NE]	17/55 (30,91)	NE [11,14; NE]	1,94 [1,07; 3,52] 0,0252	
ECOG PS zu Baseline						0,7990

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Leberversagen/Leberverletzung aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	80/114 (70,18)	1,41 [0,95; 2,86]	72/119 (60,50)	2,33 [1,64; 9,69]	1,29 [0,94; 1,78] 0,1153	
ECOG PS: 1	60/107 (56,07)	4,60 [2,07; 10,09]	48/106 (45,28)	16,69 [9,66; NE]	1,40 [0,96; 2,05] 0,0831	
Raucherstatus						0,9582
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	37/63 (58,73)	5,49 [2,73; 19,12]	32/73 (43,84)	16,69 [6,54; NE]	1,38 [0,86; 2,22] 0,1805	
Nichtraucher (niemals)	87/132 (65,91)	1,48 [0,95; 3,15]	81/139 (58,27)	4,73 [1,81; 11,14]	1,33 [0,98; 1,79] 0,0705	
Unbekannt	16/26 (61,54)	1,97 [0,53; NE]	7/13 (53,85)	2,37 [0,49; NE]	1,25 [0,51; 3,03] 0,6213	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,3925
Stadium IV	129/193 (66,84)	1,97 [1,38; 3,88]	102/189 (53,97)	6,93 [1,87; 18,89]	1,37 [1,06; 1,78] 0,0166	
Andere	11/28 (39,29)	NE [1,22; NE]	16/34 (47,06)	16,69 [4,73; NE]	0,94 [0,44; 2,03] 0,8706	
Lebermetastasen zu Baseline						0,0277
Ja	8/21 (38,10)	NE [0,46; NE]	15/24 (62,50)	2,79 [0,89; 12,22]	0,54 [0,22; 1,31] 0,1642	
Nein	132/200 (66,00)	2,27 [1,41; 4,34]	105/201 (52,24)	9,69 [2,33; 24,41]	1,46 [1,13; 1,89] 0,0038	
EGFR-Mutation						0,6408
Exon 19 Deletion	74/122 (60,66)	3,25 [1,05; 6,47]	63/120 (52,50)	10,55 [1,84; NE]	1,26 [0,90; 1,76] 0,1945	
Exon 21 Substitution	65/97 (67,01)	1,97 [1,41; 4,37]	57/105 (54,29)	8,31 [1,97; 24,41]	1,46 [1,02; 2,09] 0,0351	
EGFR-Testmethode						0,3717
Therascreen/Cobas	62/94 (65,96)	3,15 [1,45; 5,06]	59/101 (58,42)	6,54 [1,68; 11,14]	1,19 [0,83; 1,70] 0,3483	
Andere	78/127 (61,42)	2,07 [0,99; 6,05]	61/124 (49,19)	16,69 [1,94; NE]	1,47 [1,05; 2,05] 0,0245	

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Leberversagen/Leberverletzung aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Reversibles Posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Reversibles Posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)						
Geschlecht						
Männlich	0/82 (0,00)		0/83 (0,00)			
Weiblich	0/139 (0,00)		0/142 (0,00)			
Altersgruppe 1						
< 65 Jahre	0/102 (0,00)		0/114 (0,00)			
>= 65 Jahre	0/119 (0,00)		0/111 (0,00)			
Altersgruppe 2						
< 70 Jahre	0/157 (0,00)		0/166 (0,00)			
>= 70 Jahre	0/64 (0,00)		0/59 (0,00)			
Altersgruppe 3						
< 75 Jahre	0/192 (0,00)		0/196 (0,00)			
>= 75 Jahre	0/29 (0,00)		0/29 (0,00)			
Geographische Region						
Ostasien	0/164 (0,00)		0/170 (0,00)			
Andere	0/57 (0,00)		0/55 (0,00)			
ECOG PS zu Baseline						
ECOG PS: 0	0/114 (0,00)		0/119 (0,00)			
ECOG PS: 1	0/107 (0,00)		0/106 (0,00)			
Raucherstatus						
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	0/63 (0,00)		0/73 (0,00)			
Nichtraucher (niemals)	0/132 (0,00)		0/139 (0,00)			
Unbekannt	0/26 (0,00)		0/13 (0,00)			

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Reversibles Posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Krankheitsstadium bei Diagnose			
Stadium IV	0/193 (0,00)	0/189 (0,00)	
Andere	0/28 (0,00)	0/34 (0,00)	
Lebermetastasen zu Baseline			
Ja	0/21 (0,00)	0/24 (0,00)	
Nein	0/200 (0,00)	0/201 (0,00)	
EGFR-Mutation			
Exon 19 Deletion	0/122 (0,00)	0/120 (0,00)	
Exon 21 Substitution	0/97 (0,00)	0/105 (0,00)	
EGFR-Testmethode			
Therascreen/Cobas	0/94 (0,00)	0/101 (0,00)	
Andere	0/127 (0,00)	0/124 (0,00)	

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Interstitielle Lungenerkrankung aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Interstitielle Lungenerkrankung						
Geschlecht						
Männlich	0/82 (0,00)		4/83 (4,82)			
Weiblich	4/139 (2,88)		3/142 (2,11)			
Altersgruppe 1						
< 65 Jahre	0/102 (0,00)		6/114 (5,26)			
>= 65 Jahre	4/119 (3,36)		1/111 (0,90)			
Altersgruppe 2						
< 70 Jahre	1/157 (0,64)		6/166 (3,61)			
>= 70 Jahre	3/64 (4,69)		1/59 (1,69)			
Altersgruppe 3						
< 75 Jahre	2/192 (1,04)		6/196 (3,06)			
>= 75 Jahre	2/29 (6,90)		1/29 (3,45)			
Geographische Region						
Ostasien	3/164 (1,83)		6/170 (3,53)			
Andere	1/57 (1,75)		1/55 (1,82)			
ECOG PS zu Baseline						
ECOG PS: 0	0/114 (0,00)		3/119 (2,52)			
ECOG PS: 1	4/107 (3,74)		4/106 (3,77)			
Raucherstatus						
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	1/63 (1,59)		2/73 (2,74)			
Nichtraucher (niemals)	3/132 (2,27)		4/139 (2,88)			
Unbekannt	0/26 (0,00)		1/13 (7,69)			

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Interstitielle Lungenerkrankung aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Krankheitsstadium bei Diagnose					0,9902
Stadium IV	3/193 (1,55)	NE [NE; NE]	7/189 (3,70)	NE [NE; NE]	0,40 [0,10; 1,54] 0,1661
Andere	1/28 (3,57)	NE [NE; NE]	0/34 (0,00)	NE [NE; NE]	108E6 [0,00; NE] 0,2534
Lebermetastasen zu Baseline					
Ja	0/21 (0,00)		3/24 (12,50)		
Nein	4/200 (2,00)		4/201 (1,99)		
EGFR-Mutation					
Exon 19 Deletion	3/122 (2,46)		3/120 (2,50)		
Exon 21 Substitution	1/97 (1,03)		4/105 (3,81)		
EGFR-Testmethode					
Therascreen/Cobas	3/94 (3,19)		6/101 (5,94)		
Andere	1/127 (0,79)		1/124 (0,81)		

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Hautreaktionen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Hautreaktionen						
Geschlecht						0,7803
Männlich	79/82 (96,34)	0,26 [0,23; 0,30]	79/83 (95,18)	0,23 [0,20; 0,26]	0,91 [0,67; 1,25] 0,5145	
Weiblich	133/139 (95,68)	0,26 [0,23; 0,30]	137/142 (96,48)	0,26 [0,23; 0,30]	0,90 [0,71; 1,14] 0,3385	
Altersgruppe 1						0,8111
< 65 Jahre	97/102 (95,10)	0,26 [0,23; 0,30]	109/114 (95,61)	0,23 [0,20; 0,26]	0,89 [0,67; 1,17] 0,3593	
>= 65 Jahre	115/119 (96,64)	0,26 [0,23; 0,30]	107/111 (96,40)	0,26 [0,23; 0,26]	0,95 [0,73; 1,23] 0,6273	
Altersgruppe 2						0,6400
< 70 Jahre	151/157 (96,18)	0,26 [0,23; 0,26]	160/166 (96,39)	0,23 [0,20; 0,26]	0,95 [0,76; 1,18] 0,5348	
>= 70 Jahre	61/64 (95,31)	0,31 [0,26; 0,36]	56/59 (94,92)	0,26 [0,20; 0,36]	0,88 [0,61; 1,26] 0,4684	
Altersgruppe 3						0,1571
< 75 Jahre	185/192 (96,35)	0,26 [0,23; 0,26]	188/196 (95,92)	0,23 [0,20; 0,26]	0,97 [0,79; 1,19] 0,6522	
>= 75 Jahre	27/29 (93,10)	0,33 [0,23; 0,53]	28/29 (96,55)	0,26 [0,20; 0,36]	0,67 [0,39; 1,14] 0,1465	
Geographische Region						0,2287
Ostasien	158/164 (96,34)	0,23 [0,23; 0,26]	162/170 (95,29)	0,23 [0,20; 0,26]	0,97 [0,78; 1,21] 0,7440	
Andere	54/57 (94,74)	0,36 [0,30; 0,46]	54/55 (98,18)	0,26 [0,23; 0,36]	0,74 [0,51; 1,08] 0,1033	
ECOG PS zu Baseline						0,8390

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Hautreaktionen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	112/114 (98,25)	0,26 [0,23; 0,26]	116/119 (97,48)	0,23 [0,20; 0,26]	0,88 [0,68; 1,14] 0,2871	
ECOG PS: 1	100/107 (93,46)	0,30 [0,23; 0,33]	100/106 (94,34)	0,26 [0,23; 0,33]	0,92 [0,70; 1,22] 0,5208	
Raucherstatus						0,7254
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	60/63 (95,24)	0,30 [0,23; 0,36]	68/73 (93,15)	0,20 [0,16; 0,26]	0,87 [0,61; 1,24] 0,4159	
Nichtraucher (niemals)	127/132 (96,21)	0,26 [0,23; 0,30]	135/139 (97,12)	0,26 [0,23; 0,30]	0,87 [0,68; 1,11] 0,2326	
Unbekannt	25/26 (96,15)	0,23 [0,16; 0,30]	13/13 (100,0)	0,26 [0,13; 0,36]	1,24 [0,62; 2,48] 0,5512	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,6288
Stadium IV	186/193 (96,37)	0,26 [0,23; 0,30]	181/189 (95,77)	0,23 [0,23; 0,26]	0,93 [0,76; 1,14] 0,4370	
Andere	26/28 (92,86)	0,28 [0,20; 0,36]	33/34 (97,06)	0,26 [0,16; 0,36]	0,84 [0,50; 1,41] 0,5069	
Lebermetastasen zu Baseline						0,3806
Ja	21/21 (100,0)	0,36 [0,23; 0,46]	24/24 (100,0)	0,25 [0,13; 0,43]	0,65 [0,36; 1,20] 0,1479	
Nein	191/200 (95,50)	0,26 [0,23; 0,30]	192/201 (95,52)	0,23 [0,23; 0,26]	0,94 [0,76; 1,14] 0,4619	
EGFR-Mutation						0,1467
Exon 19 Deletion	117/122 (95,90)	0,30 [0,26; 0,33]	116/120 (96,67)	0,23 [0,20; 0,26]	0,80 [0,62; 1,04] 0,0722	
Exon 21 Substitution	93/97 (95,88)	0,23 [0,23; 0,26]	100/105 (95,24)	0,26 [0,20; 0,30]	1,07 [0,81; 1,42] 0,6472	
EGFR-Testmethode						0,6001
Therascreen/Cobas	91/94 (96,81)	0,28 [0,23; 0,43]	96/101 (95,05)	0,26 [0,23; 0,30]	0,97 [0,73; 1,30] 0,7999	
Andere	121/127 (95,28)	0,26 [0,23; 0,30]	120/124 (96,77)	0,23 [0,20; 0,26]	0,87 [0,67; 1,12] 0,2380	

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Hautreaktionen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Diarrhoe aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Diarrhoe						
Geschlecht						0,3613
Männlich	53/82 (64,63)	3,71 [0,95; 9,36]	58/83 (69,88)	1,22 [0,49; 3,75]	0,80 [0,55; 1,16] 0,2385	
Weiblich	102/139 (73,38)	1,31 [0,53; 1,94]	102/142 (71,83)	0,85 [0,49; 2,23]	0,99 [0,76; 1,31] 0,9621	
Altersgruppe 1						0,2515
< 65 Jahre	66/102 (64,71)	1,84 [0,95; 9,36]	80/114 (70,18)	0,82 [0,39; 2,23]	0,79 [0,57; 1,09] 0,1533	
>= 65 Jahre	89/119 (74,79)	1,38 [0,53; 2,33]	80/111 (72,07)	1,22 [0,59; 2,56]	1,03 [0,76; 1,39] 0,8770	
Altersgruppe 2						0,5384
< 70 Jahre	113/157 (71,97)	1,48 [0,76; 2,53]	116/166 (69,88)	0,95 [0,49; 1,91]	0,95 [0,73; 1,23] 0,7086	
>= 70 Jahre	42/64 (65,63)	2,20 [0,53; 7,29]	44/59 (74,58)	0,99 [0,46; 3,25]	0,81 [0,53; 1,24] 0,3315	
Altersgruppe 3						0,0969
< 75 Jahre	141/192 (73,44)	1,45 [0,76; 2,33]	137/196 (69,90)	0,94 [0,49; 1,68]	0,98 [0,77; 1,24] 0,8556	
>= 75 Jahre	14/29 (48,28)	8,35 [0,49; NE]	23/29 (79,31)	2,20 [0,39; 4,53]	0,53 [0,27; 1,04] 0,0597	
Geographische Region						0,9503
Ostasien	112/164 (68,29)	1,31 [0,49; 3,71]	118/170 (69,41)	0,66 [0,43; 1,91]	0,93 [0,72; 1,20] 0,5621	
Andere	43/57 (75,44)	2,53 [1,05; 4,67]	42/55 (76,36)	1,41 [0,89; 3,75]	0,88 [0,57; 1,35] 0,5498	
ECOG PS zu Baseline						0,8799

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Diarrhoe aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

ECOG PS: 0	83/114 (72,81)	0,95 [0,53; 1,87]	87/119 (73,11)	0,76 [0,43; 2,00]	0,93 [0,69; 1,26] 0,6349	
ECOG PS: 1	72/107 (67,29)	2,53 [1,28; 6,87]	73/106 (68,87)	1,25 [0,53; 4,11]	0,90 [0,65; 1,24] 0,5037	
Raucherstatus						0,5490
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	42/63 (66,67)	2,76 [1,28; 7,16]	50/73 (68,49)	0,85 [0,39; 4,11]	0,81 [0,54; 1,23] 0,3335	
Nichtraucher (niemals)	96/132 (72,73)	1,38 [0,49; 2,53]	100/139 (71,94)	0,99 [0,53; 2,33]	1,00 [0,76; 1,32] 0,9915	
Unbekannt	17/26 (65,38)	0,85 [0,23; NE]	10/13 (76,92)	0,49 [0,13; 2,79]	0,74 [0,34; 1,63] 0,4362	
Krankheitsstadium bei Diagnose						0,1809
Stadium IV	132/193 (68,39)	1,54 [0,92; 3,71]	138/189 (73,02)	0,99 [0,53; 1,91]	0,86 [0,68; 1,10] 0,2274	
Andere	23/28 (82,14)	1,66 [0,43; 4,63]	20/34 (58,82)	0,79 [0,30; NE]	1,34 [0,73; 2,43] 0,3390	
Lebermetastasen zu Baseline						0,8341
Ja	15/21 (71,43)	0,82 [0,16; 11,50]	18/24 (75,00)	0,94 [0,39; 7,95]	0,98 [0,49; 1,95] 0,9380	
Nein	140/200 (70,00)	1,54 [0,95; 2,76]	142/201 (70,65)	0,99 [0,53; 2,00]	0,91 [0,72; 1,15] 0,4168	
EGFR-Mutation						0,6887
Exon 19 Deletion	80/122 (65,57)	2,33 [1,28; 7,29]	77/120 (64,17)	1,38 [0,53; 4,30]	0,96 [0,70; 1,31] 0,8097	
Exon 21 Substitution	74/97 (76,29)	0,76 [0,43; 1,87]	83/105 (79,05)	0,69 [0,39; 1,41]	0,88 [0,64; 1,20] 0,4058	
EGFR-Testmethode						0,2995
Therascreen/Cobas	71/94 (75,53)	1,31 [0,56; 2,53]	83/101 (82,18)	0,53 [0,39; 0,99]	0,80 [0,58; 1,10] 0,1654	
Andere	84/127 (66,14)	1,87 [0,82; 6,24]	77/124 (62,10)	2,00 [0,82; 6,11]	1,03 [0,75; 1,40] 0,8671	

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Diarrhoe aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Nagelerkrankungen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Datenschnitt: 23.01.2019	**Ramucirumab + Erlotinib**		**Placebo + Erlotinib**		**Ramucirumab + Erlotinib vs. Placebo + Erlotinib**	
Zielgröße Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median[a] (Monate) [95%-KI]**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**	**p-Wert der nter-aktion[d]**
RCT RELAY						
Sicherheit						
Nagelerkrankungen						
Geschlecht						
Männlich	1/82 (1,22)		1/83 (1,20)			
Weiblich	2/139 (1,44)		0/142 (0,00)			
Altersgruppe 1						
< 65 Jahre	1/102 (0,98)		1/114 (0,88)			
>= 65 Jahre	2/119 (1,68)		0/111 (0,00)			
Altersgruppe 2						
< 70 Jahre	1/157 (0,64)		1/166 (0,60)			
>= 70 Jahre	2/64 (3,13)		0/59 (0,00)			
Altersgruppe 3						
< 75 Jahre	1/192 (0,52)		1/196 (0,51)			
>= 75 Jahre	2/29 (6,90)		0/29 (0,00)			
Geographische Region						
Ostasien	1/164 (0,61)		1/170 (0,59)			
Andere	2/57 (3,51)		0/55 (0,00)			
ECOG PS zu Baseline						
ECOG PS: 0	2/114 (1,75)		0/119 (0,00)			
ECOG PS: 1	1/107 (0,93)		1/106 (0,94)			
Raucherstatus						
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	1/63 (1,59)		0/73 (0,00)			
Nichtraucher (niemals)	2/132 (1,52)		1/139 (0,72)			
Unbekannt	0/26 (0,00)		0/13 (0,00)			

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Nagelerkrankungen aus RCT RELAY mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Krankheitsstadium bei Diagnose			
Stadium IV	2/193 (1,04)	1/189 (0,53)	
Andere	1/28 (3,57)	0/34 (0,00)	
Lebermetastasen zu Baseline			
Ja	0/21 (0,00)	0/24 (0,00)	
Nein	3/200 (1,50)	1/201 (0,50)	
EGFR-Mutation			
Exon 19 Deletion	0/122 (0,00)	0/120 (0,00)	
Exon 21 Substitution	3/97 (3,09)	1/105 (0,95)	
EGFR-Testmethode			
Therascreen/Cobas	1/94 (1,06)	0/101 (0,00)	
Andere	2/127 (1,57)	1/124 (0,81)	

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial; vs.: versus;
Anmerkungen:
*a - Kaplan-Meier-Schätzer
*b - Basierend auf unstratifizierter Cox-Regression mit Kovariable Behandlung.
*c - 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
*d - Basierend auf Cox-Regression