

IQWiG-Berichte – Nr. 398

**Ramucirumab  
(Lungenkarzinom) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A16-11  
Version: 1.0  
Stand: 30.05.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Ramucirumab (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

24.02.2016

**Interne Auftragsnummer:**

A16-11

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

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

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Katrin Nink
- Christiane Balg
- Catharina Brockhaus
- Gertrud Egger
- Elke Hausner
- Helmut Hörn
- Sarah Mostardt
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Ramucirumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                   | Seite       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                  | <b>vi</b>   |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                                | <b>viii</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                 | <b>x</b>    |
| <b>1 Hintergrund .....</b>                                                                                        | <b>1</b>    |
| 1.1 Verlauf des Projekts.....                                                                                     | 1           |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....                                                                    | 1           |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....                                                                  | 2           |
| <b>2 Nutzenbewertung.....</b>                                                                                     | <b>3</b>    |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....                                                                          | 3           |
| 2.2 Fragestellung .....                                                                                           | 9           |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....                                                                 | 10          |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien .....                                                                               | 10          |
| 2.3.2 Studiencharakteristika .....                                                                                | 11          |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....                                                                              | 24          |
| 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....                                                                             | 24          |
| 2.4.2 Verzerrungspotenzial.....                                                                                   | 26          |
| 2.4.3 Ergebnisse .....                                                                                            | 28          |
| 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....                                                             | 34          |
| 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....                                                         | 41          |
| 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....                                                       | 41          |
| 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....                                                                        | 45          |
| 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....                                                                       | 47          |
| 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers .....                                                | 49          |
| 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....                                  | 49          |
| 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....                                        | 49          |
| 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....                                                                  | 49          |
| 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur<br>Informationssynthese und -analyse..... | 50          |
| Meta-Analysen .....                                                                                               | 51          |
| Sensitivitätsanalysen .....                                                                                       | 51          |
| Indirekte Vergleiche.....                                                                                         | 52          |
| 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....                                                 | 52          |
| 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....                                                                            | 52          |

|                                                                                                                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.7.2.3.2 Studienpool .....                                                                                                                                                                       | 54        |
| 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                                                                                             | 55        |
| 2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....                                                                                                                                                       | 55        |
| 2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial .....                                                                                                                                                              | 56        |
| 2.7.2.4.3 Ergebnisse .....                                                                                                                                                                        | 56        |
| 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte<br>Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                                                          | 62        |
| 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht<br>randomisierte vergleichende Studien.....                                                                                      | 62        |
| 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere<br>Untersuchungen .....                                                                                                        | 62        |
| 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis<br>des Zusatznutzens .....                                                                                             | 63        |
| 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....                                                                                                                                        | 63        |
| 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen<br>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für<br>die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 63        |
| 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und<br>Surrogatendpunkte .....                                                                                               | 64        |
| 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....                                                                                                                                  | 64        |
| 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender<br>Studien und weiterer Untersuchungen .....                                                                             | 64        |
| 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren<br>Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch<br>nicht vorliegen.....                                   | 64        |
| 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....                                                                                                                                                  | 64        |
| <b>3 Kosten der Therapie .....</b>                                                                                                                                                                | <b>65</b> |
| <b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br/>Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>                                                                        | <b>65</b> |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                                                                                                                   | 65        |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....                                                                                                                                                                | 65        |
| 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                                                                                   | 65        |
| 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....                                                                                                                        | 67        |
| <b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche<br/>Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>                                                                        | <b>67</b> |
| 3.2.1 Behandlungsdauer .....                                                                                                                                                                      | 68        |
| 3.2.2 Verbrauch .....                                                                                                                                                                             | 68        |
| 3.2.3 Kosten.....                                                                                                                                                                                 | 69        |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....                                                                                                                                        | 69        |

|       |                                                                                                                                                                |     |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten.....                                                                                                                                      | 69  |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile .....                                                                                                                                       | 69  |
| 3.3   | Konsequenzen für die Bewertung.....                                                                                                                            | 70  |
| 4     | Zusammenfassung der Dossierbewertung.....                                                                                                                      | 71  |
| 4.1   | Zugelassene Anwendungsgebiete.....                                                                                                                             | 71  |
| 4.2   | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                    | 71  |
| 4.3   | Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....                                                                        | 72  |
| 4.4   | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                                                                              | 73  |
| 4.5   | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                                                                      | 74  |
| 5     | Literatur .....                                                                                                                                                | 76  |
|       | Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu eingeschlossenen Endpunkten.....                                                                                             | 80  |
|       | Anhang B – Abbildung der Meta-Analysen.....                                                                                                                    | 86  |
|       | Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....                                                                                                                  | 89  |
|       | Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen) ..... | 102 |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                              | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....                                                                                                      | 2     |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ramucirumab.....                                                                                            | 3     |
| Tabelle 3: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....                                                                               | 8     |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ramucirumab.....                                                                                            | 9     |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....                                                      | 10    |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....                   | 12    |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....                             | 13    |
| Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....                               | 17    |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....               | 19    |
| Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel..... | 20    |
| Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....                                           | 23    |
| Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....                           | 24    |
| Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....                     | 25    |
| Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....             | 26    |
| Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben und Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....                    | 28    |
| Tabelle 16: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....                                 | 29    |
| Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....                                     | 30    |
| Tabelle 18: Subgruppen (Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....                                    | 36    |
| Tabelle 19: Subgruppen (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten Auftreten) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....       | 37    |
| Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel .....                                                | 42    |
| Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Placebo + Docetaxel.....                             | 45    |
| Tabelle 22: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....                                                                              | 47    |

|                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 23: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....                                                                                                      | 71  |
| Tabelle 24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                                                     | 72  |
| Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....                                             | 73  |
| Tabelle 26: Häufige UE ( $\geq 10$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL).....                         | 89  |
| Tabelle 27: Häufige SUE ( $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL).....                         | 91  |
| Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen UE ( $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL) .....          | 91  |
| Tabelle 29: Häufige UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ( $\geq 2$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL) ..... | 92  |
| Tabelle 30: Häufige UE ( $\geq 10$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG).....                          | 94  |
| Tabelle 31: Häufige SUE ( $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG).....                          | 96  |
| Tabelle 32: Häufige Abbrüche wegen UE ( $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG) .....           | 98  |
| Tabelle 33: Häufige UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ( $\geq 2$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG) .....  | 100 |

## Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                                                | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, ITT-Population)...                                                          | 80    |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG, FAS-2-Population) .....                                                      | 80    |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik (LCSS, ASBI) – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, ITT) .....                                                         | 81    |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG, FAS-2-Population) .....                                                                  | 81    |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG, FAS-2-Population) .....                                    | 82    |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG, FAS-2-Population) .....                                             | 82    |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, Subgruppe: Alter < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, ITT-Population) .....                          | 83    |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, Subgruppe: Alter $\geq 65$ Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, ITT-Population) .....                     | 83    |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, Subgruppe: Alter < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, Safety-Population) .....                                   | 84    |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, Subgruppe: Alter $\geq 65$ Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, Safety-Population) .....                             | 84    |
| Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, Subgruppe: Nicht-Plattenepithelkarzinom, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, Safety-Population) ..... | 85    |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, Subgruppe: Plattenepithelkarzinom, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, Safety-Population) .....       | 85    |
| Abbildung 13: Meta-Analyse, Gesamtüberleben, Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Hazard Ratio, eigene Berechnung .....                                                                            | 86    |
| Abbildung 14: Meta-Analyse, SUE, Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Relatives Risiko, eigene Berechnung .....                                                                                    | 86    |
| Abbildung 15: Meta-Analyse, Abbruch wegen UE, Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Relatives Risiko, eigene Berechnung .....                                                                       | 86    |

|                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 16: Meta-Analyse, Stomatitis (CTCAE $\geq 3$ ), Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Relatives Risiko, eigene Berechnung .....          | 87 |
| Abbildung 17: Meta-Analyse, Blutungen / Hämorrhagien, Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Relatives Risiko, eigene Berechnung .....              | 87 |
| Abbildung 18: Meta-Analyse, febrile Neutropenien (CTCAE $\geq 3$ ), Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Relatives Risiko, eigene Berechnung....  | 87 |
| Abbildung 19: Meta-Analyse, Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse (Alter), Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Hazard Ratio, eigene Berechnung..... | 88 |

### Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                        |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| ALK              | Anaplastische-Lymphom-Kinase                                            |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                 |
| ASBI             | Average Symptom Burden Index                                            |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events                          |
| ECOG-PS          | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status                   |
| EGFR             | Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) |
| EMA              | European Medicines Agency                                               |
| EQ-5D            | European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions                     |
| FDA              | Food and Drug Administration                                            |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                             |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung                                         |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen        |
| ITT              | Intention to treat                                                      |
| KI               | Konfidenzintervall                                                      |
| LCSS             | Lung Cancer Symptom Scale                                               |
| NSCLC            | Non-small-cell Lung Cancer (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)          |
| PFS              | progressionsfreies Überleben                                            |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                            |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)        |
| RR               | relatives Risiko                                                        |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                        |
| SUE              | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                  |
| TKI              | Tyrosinkinase-Inhibitor                                                 |
| UE               | unerwünschtes Ereignis                                                  |
| VAS              | visuelle Analogskala                                                    |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ramucirumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.02.2016 übermittelt.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abschnitt 2.1                                                                         | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung                                                                                                                                                                                                              |
| Abschnitte 2.2 bis 2.6                                                                | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail<br>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht                                                                                               |
| Abschnitt 2.7                                                                         | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:<br>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)<br>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) |
| <b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Abschnitte 3.1 und 3.2                                                                | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:<br>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)<br>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)                      |
| Abschnitt 3.3                                                                         | ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung                                                                                                                                                                                          |
| <b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5                                                                | ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]                                                                                                                                          |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer |                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ramucirumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.02.2016 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ramucirumab

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed<br>(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)<br>oder<br>Gefitinib oder Erlotinib<br>(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden).<br>oder<br>Crizotinib<br>(nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen) |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Aus den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Docetaxel für alle Patienten im Anwendungsgebiet und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## **Ergebnisse**

### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

In die Nutzenbewertung wurden die Studien REVEL und JVCG eingeschlossen. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel. Die Zulassungsstudie REVEL wurde in 216 Zentren in 26 Ländern durchgeführt. Die Studie JVCG wurde in 28 Zentren ausschließlich in Japan durchgeführt.

Eingeschlossen wurden jeweils erwachsene Patienten mit einem metastasierten NSCLC im Krankheitsstadium IV und einer Krankheitsprogression nach einer vorausgegangenen platinhaltigen Chemotherapie. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Die Patienten wurden jeweils randomisiert und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Ramucirumab + Docetaxel (REVEL: 628 Patienten, JVCG: 94 Patienten) oder Placebo + Docetaxel (REVEL: 625 Patienten, JVCG: 98 Patienten) zugewiesen. Die Behandlung erfolgte in beiden Studien bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder dem Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder Arzt.

Der primäre Endpunkt der Studie REVEL war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse. Primärer Endpunkt der Studie JVCG war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft.

Für die Studie REVEL wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig und für alle übrigen Endpunkte als hoch eingestuft. Für die Studie JVCG wurde für das Gesamtüberleben sowie alle UE-Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig und für den Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, als hoch eingestuft. Die höhere endpunktspezifische Ergebnissicherheit der JVCG-Studie gegenüber der REVEL-Studie für die UE-Endpunkte ergab sich dabei aus den nahezu identischen Behandlungsdauern in beiden Studienarmen.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Docetaxel. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Dabei ergibt sich für Patienten < 65 Jahre ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel

gegenüber Docetaxel. In der Gruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Für Patienten  $\geq 65$  Jahre ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben damit nicht belegt.

### *Morbidität*

- Symptomatik (LCSS, ASBI)

Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, erhoben mittels ASBI des Fragebogens LCSS in der Studie REVEL, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Auswertung basiert ausschließlich auf der Studie REVEL, da in der Studie JVCG der LCSS zwar erhoben wurde, aber keine Auswertung als ASBI vorliegt. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel für die Symptomatik ableiten. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist daher nicht belegt.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

Bei dem Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des Fragebogens EQ-5D zeigte sich basierend auf den Ergebnissen der Studie JVCG für die mittlere Veränderung zum Zeitpunkt 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel, allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel für den Gesundheitszustand. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist daher nicht belegt.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht erhoben. Der pU legt in der Endpunktkategorie Lebensqualität Daten des Fragebogens LCSS sowie der VAS des EQ-5D vor. Der LCSS ist aber für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht validiert, die VAS des EQ-5D wurden der Morbidität zugeordnet. Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

- SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigte sich aber ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, basierend auf den Ergebnissen der Studie REVEL. Dabei ergibt sich für Patienten  $< 65$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. In der

Gruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel.

- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich in der Meta-Analyse bedeutsame Heterogenität zwischen beiden Studien. In dieser Situation werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Ergebnisse der Studie REVEL und nicht die der japanischen Studie JVCG herangezogen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel.

- Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel.

- Spezifische UE: Stomatitis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

Für die UE-Endpunkte Stomatitis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Damit ergibt sich für den Endpunkt Stomatitis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Hinweis auf höheren Schaden und für den Endpunkt febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Beleg für einen höheren Schaden jeweils von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel.

- Spezifische UE: Blutungen / Hämorrhagien

Für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Histologie. Dabei ergibt sich für Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. In der Gruppe der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom ist ein höherer oder geringerer Schaden für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

Die Ergebnisse zeigen für 2 Endpunkte eine relevante Effektmodifikation durch das Alter. Im Folgenden wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patienten < 65 Jahre und Patienten  $\geq 65$  Jahre getrennt abgeleitet.

#### **Patienten < 65 Jahre**

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte für die Patienten < 65 Jahre. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE). Der geringere Schaden ist mit einer zusätzlichen Unsicherheit behaftet, daraus ergibt sich aber keine Änderung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Den positiven Effekten stehen negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes und unterschiedlicher Ergebnissicherheit gegenüber. In der Kategorie s schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen findet sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden geringen Ausmaßes (schwere UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), ein Hinweis auf einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes (Stomatitis CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie ein Beleg für einen höheren Schaden ebenfalls beträchtlichen Ausmaßes (febrile Neutropenie CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Hinzu kommen weitere negative Effekte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Insgesamt sind die negativen Effekte jedoch nicht so groß, dass sie den Mortalitätsvorteil von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gänzlich infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Patienten < 65 Jahre einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Ramucirumab in der Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

#### **Patienten $\geq 65$ Jahre**

Für die Patienten  $\geq 65$  Jahre verbleiben ausschließlich negative Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jeweils geringen und beträchtlichen Ausmaßes unterschiedlicher Wahrscheinlichkeiten (Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg).

Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre damit einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in der Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

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

Tabelle 3: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Subgruppe  | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------|
| Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen). | < 65 Jahre | Beleg für einen geringen Zusatznutzen           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ≥ 65 Jahre | Beleg für einen geringeren Nutzen               |
| a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.<br>b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel.<br>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                                                 |

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

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ramucirumab

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed<br>(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)<br>oder<br>Gefitinib oder Erlotinib<br>(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden).<br>oder<br>Crizotinib<br>(nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen) |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Aus den in Tabelle 4 dargestellten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Docetaxel für alle Patienten im Anwendungsgebiet und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ramucirumab (Stand zum 06.01.2016)
- bibliografische Recherche zu Ramucirumab (letzte Suche am 19.01.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab (letzte Suche am 12.01.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ramucirumab (letzte Suche am 02.03.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Abweichend vom pU wurde jedoch die Studie JVCg als für die Fragestellung relevant selektiert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studienkategorie                                                     |                                                |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels<br>(ja / nein) | Gesponserte Studie <sup>a</sup><br>(ja / nein) | Studie Dritter<br>(ja / nein) |
| REVEL (I4T-MC-JVBA) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ja                                                                   | ja                                             | nein                          |
| I4T-JE-JVCg <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | nein                                                                 | ja                                             | nein                          |
| a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.<br>b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen und im Text mit der Kurzbezeichnung „REVEL“ benannt.<br>c: Die Studie wird in den folgenden Tabellen und im Text mit der Kurzbezeichnung „JVCg“ benannt.<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus |                                                                      |                                                |                               |

Der Studienpool für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab weicht von dem des pU ab, der ausschließlich die Studie REVEL einschließt. Die Studie I4T-JE-JVCg – nachfolgend als JVCg bezeichnet – stellt er hingegen nur deskriptiv dar und zieht sie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Bei der Studie JVCg handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, die ausschließlich in Japan durchgeführt wurde. Der pU gibt als Argumente für sein Vorgehen an, dass die JVCg-Studie eine sogenannte Bridging-Studie für Japan darstelle und das Studiendesign nicht entworfen worden sei, um statistische Unterschiede in der Wirksamkeit zu erkennen.

Abweichend von diesem Vorgehen wird die Studie JVCG als relevant für die vorliegende Fragestellung und die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Mithilfe von Subgruppenanalysen ist es dabei möglich, eventuelle Effektmodifikationen durch die Region oder die Ethnie zu identifizieren. In einer heterogenen Situation werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Ergebnisse der Studie REVEL für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

### **2.3.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studien-design             | Population                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)                 | Studiendauer                                                                                                                                                                                                                                                               | Ort und Zeitraum der Durchführung                                                                                                         | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| REVEL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene Patienten <sup>b</sup> (≥ 18 Jahre) mit einem NSCLC (Stadium IV <sup>c</sup> ) und ECOG-PS ≤ 1 mit Krankheitsprogression während oder nach nur einer einzigen platinhaltigen Chemotherapie mit oder ohne Erhaltungstherapie <sup>d</sup> für fortgeschrittene / metastasierte Erkrankung | Ramucirumab + Docetaxel (N = 628)<br>Placebo + Docetaxel (N = 625) | Behandlung: einen Zyklus alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder Arzt<br><br>Beobachtung: endpunkt-spezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie | 216 Zentren in Asien, Europa, Nord- und Südamerika, Neuseeland<br><br>Beginn: 12/2010<br><br>Datenschnitt: 12/2013                        | primär: Gesamtüberleben<br>sekundär: Gesundheitszustand, Symptomatik, UE                               |
| JVCG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene Patienten <sup>e</sup> (≥ 20 Jahre) mit einem NSCLC (Stadium IV <sup>c</sup> ) und ECOG-PS ≤ 1 mit Krankheitsprogression während oder nach nur einer einzigen platinhaltigen Chemotherapie mit oder ohne Erhaltungstherapie <sup>d</sup> für fortgeschrittene / metastasierte Erkrankung | Ramucirumab + Docetaxel (N = 98)<br>Placebo + Docetaxel (N = 99)   | Behandlung: einen Zyklus alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder Arzt<br><br>Beobachtung: endpunkt-spezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie | 28 Zentren in Japan<br>Beginn: 12/2012<br><br>Datenschnitt für Primäranalyse 18.12.2014<br><br>Datenschnitt für finale Analyse 20.05.2015 | primär: Progressionsfreies Überleben<br>sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, UE |
| <p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), Geschlecht, vorherige Erhaltungstherapie für fortgeschrittene Erkrankung (ja vs. nein), geografische Region (Japan/Ost-Asien vs. Rest der Welt)</p> <p>c: nach American Joint Committee on Cancer</p> <p>d: definiert als Therapie, welche innerhalb von 42 Tagen nach der letzten Dosis der platinhaltigen Chemotherapie verabreicht wurde bei Patienten mit anhaltendem klinischem Vorteil nach einer platinhaltigen Induktionschemotherapie in der Erstlinie.</p> <p>e: stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), Geschlecht, vorherige Erhaltungstherapie für fortgeschrittene Erkrankung (ja vs. nein). Patienten mit vorheriger EGFR-TKI-Monotherapie wurden nicht stratifiziert randomisiert.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; N: Anzahl randomisierter Patienten; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                           |                                                                                                        |

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

| Studie | Intervention                                                                                                                                                                                                                                         | Vergleich                                                                                                                                   | Vor- und Begleitmedikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| REVEL  | Zyklen alle 3 Wochen<br>Tag 1 jedes Zyklus <sup>a</sup> :<br><br>Ramucirumab<br>10 mg/kg i. v. Infusion<br>über etwa 60 Minuten <sup>b</sup><br>gefolgt von<br><br>Docetaxel <sup>d</sup> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. Infusion über<br>60 Minuten | Zyklen alle 3 Wochen<br>Tag 1 jedes Zyklus <sup>a</sup> :<br><br>Placebo i. v. Infusion<br>über etwa 60 Minuten <sup>b</sup><br>gefolgt von | <b>Vorbehandlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine einzige platinhaltige Chemotherapie mit oder ohne Erhaltungstherapie</li> <li>▪ auch in Kombination mit Strahlentherapie<sup>c</sup></li> </ul> <b>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel</li> </ul> <b>Begleittherapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prämedikation mit Histamin H1 Antagonisten (z. B. Diphenhydramin Hydrochlorid) empfohlen</li> <li>▪ Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason)</li> <li>▪ Palliative und supportive Behandlung der Symptome der Grunderkrankung und der Toxizität der Studienbehandlung</li> </ul> <b>Nicht erlaubte Begleittherapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zusätzliche Chemotherapie außer der Studienmedikation</li> <li>▪ Strahlentherapie (mit kurativer Zielsetzung)</li> <li>▪ Immunmodulatoren</li> <li>▪ Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten oder RANK-L Inhibitoren</li> </ul>                                                                                                                      |
| JVCG   | Zyklen alle 3 Wochen<br>Tag 1 jedes Zyklus <sup>a</sup> :<br><br>Ramucirumab<br>10 mg/kg i. v. Infusion<br>über etwa 60 Minuten <sup>b</sup><br>gefolgt von<br><br>Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. Infusion über<br>60–90 Minuten           | Zyklen alle 3 Wochen<br>Tag 1 jedes Zyklus <sup>a</sup> :<br><br>Placebo i. v. Infusion<br>über etwa 60 Minuten <sup>b</sup><br>gefolgt von | <b>Vorbehandlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine einzige platinhaltige Chemotherapie mit oder ohne Erhaltungstherapie</li> <li>▪ auch in Kombination mit Strahlentherapie<sup>e</sup></li> <li>▪ Monotherapie mit EGFR-TKI bei Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation</li> </ul> <b>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EGFR-TKI für Patienten mit einem EGFR-Wildtyp</li> <li>▪ ALK-Inhibitoren</li> <li>▪ Ramucirumab und / oder Docetaxel</li> </ul> <b>Begleittherapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prämedikation mit Histamin H1 Antagonisten (z. B. Diphenhydramin Hydrochlorid) empfohlen</li> <li>▪ Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason)</li> <li>▪ Palliative und supportive Behandlung der Symptome der Grunderkrankung und der Toxizität der Studienbehandlung</li> </ul> <b>Nicht erlaubte Begleittherapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zusätzliche Chemotherapie außer der Studienmedikation</li> <li>▪ Strahlentherapie (mit kurativer Zielsetzung)</li> <li>▪ Immunmodulatoren</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:  
Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (Fortsetzung)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| a: Der Beginn eines Behandlungszyklus konnte bis zu 2 Wochen verzögert werden, um Erholung von spezifischen unerwünschten Ereignissen zu ermöglichen. War eine Verzögerung von mehr als 2 Wochen aufgrund von weiter bestehender Toxizität notwendig, sollten einer oder beide Wirkstoffe abgesetzt werden. Der andere Wirkstoff konnte, sofern klinisch indiziert, weiter gegeben werden, sodass der Patient in der Studie verblieb.                           |
| b: Eine einstündige Beobachtungsphase war nach der Infusion von Ramucirumab / Placebo im ersten und zweiten Behandlungszyklus vorgeschrieben. Traten keine Anzeichen einer infusionsbedingten Reaktion während der Infusionen in den ersten 2 Zyklen auf, war keine Beobachtungsphase für die folgenden Zyklen notwendig. Wenn eine infusionsbedingte Reaktion in einem der folgenden Zyklen auftrat, wurde die einstündige Beobachtungsphase wieder eingeführt |
| c: Zwischen Abschluss der Strahlenbehandlung und Randomisierung sind folgende zeitliche Abstände erforderlich: Thoraxbereich $\geq 28$ Tage, fokale oder palliative Behandlung $\geq 7$ Tage, zentrales Nervensystem $\geq 14$ Tage                                                                                                                                                                                                                             |
| d: Nach dem Protokoll Amendment vom 22.05.2012 erhielten die neu eingeschlossenen Patienten in Korea und Taiwan 60 mg/m <sup>2</sup> KOF Docetaxel. Bei Patienten in Korea oder Taiwan, die mit einer Startdosis von 75 mg/m <sup>2</sup> KOF Docetaxel begannen, war eine Dosisreduktion nicht vorgesehen bis zum Auftreten von Toxizität.                                                                                                                     |
| e: Zwischen Abschluss der Strahlenbehandlung und Randomisierung sind folgende zeitliche Abstände erforderlich: Thoraxbereich $\geq 3$ Monate, fokale oder palliative Behandlung $\geq 7$ Tage (25 % oder weniger des Gesamtknochenmarks wurden bestrahlt), zentrales Nervensystem $\geq 14$ Tage                                                                                                                                                                |
| ALK: anaplastische-Lymphom-Kinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RANK-L: Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; vs.: versus                                                                                                                                                                                                |

## Studiendesign

### Studie REVEL

Bei der Studie REVEL handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel. Die Studie wurde in 216 Zentren in 26 Ländern durchgeführt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem metastasierten NSCLC im Krankheitsstadium IV (nach American Joint Committee on Cancer, 7. Auflage) und einer Krankheitsprogression nach einer einzigen vorausgegangenen platinhaltigen Chemotherapie. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Die in der Studie REVEL untersuchte Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Ramucirumab in der vorliegenden Fragestellung. Da in der Studie REVEL jedoch weder Patienten mit einem Krankheitsstadium  $< IV$  noch mit einem ECOG-PS  $> 1$  eingeschlossen wurden, lassen sich für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussagen machen. Durch die Einschränkung auf Patienten mit einer einzigen vorangegangenen Chemotherapie beschränkt sich die Aussage zudem auf die Zweitlinientherapie des metastasierten NSCLC (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.1).

Insgesamt wurden 1253 Patienten randomisiert und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Ramucirumab + Docetaxel (628 Patienten) oder Placebo + Docetaxel (625 Patienten)

zugeteilt. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 versus 1), Geschlecht, vorheriger Erhaltungstherapie für fortgeschrittene Erkrankung (ja versus nein) und geografische Region (Japan/Ost-Asien versus Rest der Welt).

Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe Ramucirumab und Docetaxel wurden ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation verabreicht [3,4]. Nach einem Protokollamendment vom 11. Mai 2012 wurde für neu eingeschlossene Patienten aus Ostasien die Docetaxel-Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche auf 60 mg/m<sup>2</sup> gesenkt. Dies wurde mit einer erhöhten Rate febriler Neutropenien bei ostasiatischen Patienten begründet. Eine Empfehlung, bei ostasiatischen Patienten eine reduzierte Docetaxel-Startdosis von 60 mg/m<sup>2</sup> (in Kombination mit Ramucirumab) in Erwägung zu ziehen, findet sich entsprechend in der Fachinformation von Ramucirumab [3]. Insgesamt haben von den 89 eingeschlossenen ostasiatischen Patienten 28 Patienten die niedrigere Startdosis erhalten. Unabhängig von der Frage, welche Docetaxel-Dosierungen für ostasiatische Patienten in Mono- und Kombinationstherapie der Zulassung entsprechen, umfassen die asiatischen Patienten lediglich 7,1 % der Studienpopulation, sodass die Relevanz der Studie nicht infrage gestellt wird. Die Behandlung erfolgte jeweils bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder dem Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder Arzt (wie beispielsweise Rücknahme der Einwilligungserklärung).

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse.

### **Studie JVCG**

Bei der Studie JVCG handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel. Die Studie wurde in 28 Zentren ausschließlich in Japan durchgeführt, angelegt als sogenannte Bridging Studie für Japan und als Spiegelbild zur pivotalen REVEL-Studie.

Auch in der JVCG-Studie wurden erwachsene Patienten mit einem metastasierten NSCLC im Krankheitsstadium IV (nach American Joint Committee on Cancer, 7. Auflage) und einer Krankheitsprogression nach einer vorausgegangenen platinhaltigen Chemotherapie eingeschlossen. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Zudem rekrutiert sich die Population der Studie JVCG aus einer primären Population, in der die Patienten keine Monotherapie mit einem Epidermal Growth Factor Rezeptor Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI) erhalten haben, sowie einer explorativen Population mit Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, deren Vorbehandlung außerdem eine Monotherapie mit EGFR-TKI umfasst. Beide Populationen entsprechen dem Anwendungsgebiet in der vorliegenden Fragestellung (siehe Abschnitt 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2), der Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen liegt mit 18 Patienten im Interventionsarm und mit 17 Patienten im Vergleichsarm jeweils unter 20 % der randomisierten Patienten.

Da in der Studie JVCG weder Patienten mit einem Krankheitsstadium < IV noch mit einem ECOG-PS > 1 eingeschlossen wurden, lassen sich für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussagen machen. Durch die Einschränkung auf Patienten mit einer einzigen vorangegangenen Chemotherapie (plus gegebenenfalls Monotherapie mit einem EGFR-TKI) beschränkt sich die Aussage zudem auf die Zweitlinientherapie des metastasierten NSCLC.

Insgesamt wurden 192 Patienten randomisiert und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Ramucirumab + Docetaxel (94 Patienten) oder Placebo + Docetaxel (98 Patienten) zugeteilt (davon insgesamt 35 Patienten in der explorativen Population). Die Zuteilung erfolgte für die primäre Population stratifiziert nach ECOG-PS (0 versus 1), Geschlecht, vorheriger Erhaltungstherapie für fortgeschrittene Erkrankung (ja versus nein). Die Zuteilung der explorativen Population erfolgte nicht stratifiziert.

Der Wirkstoff Ramucirumab wurde in der Studie zulassungskonform angewendet [3]. Für Docetaxel wurde in der Studie in beiden Studienarmen eine Dosis von 60 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche verabreicht. Dies entspricht den Empfehlungen der Fachinformation von Ramucirumab, wonach bei ostasiatischen Patienten für Docetaxel in der Kombination mit Ramucirumab eine Startdosis 60 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche in Erwägung gezogen werden sollte. Eine derartige Empfehlung findet sich jedoch nicht in den in Deutschland gültigen Fachinformationen zur Monotherapie mit Docetaxel. Die Dosierung entspricht aber laut Angaben im Studienbericht der empfohlenen Startdosis in Japan und stellt damit die angemessene Dosierung für die in die Studie eingeschlossene Population dar. Auch in der pivotalen Zulassungsstudie REVEL wurde diese Dosis nach Amendment für ostasiatische Patienten eingesetzt (siehe Beschreibung REVEL-Studie). Die Behandlung erfolgte jeweils bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder dem Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder Arzt (wie beispielsweise Rücknahme der Einwilligungserklärung).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse.

### **Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte für beide Studien.

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                   | Geplante Nachbeobachtung                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endpunktkategorie</b>                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                           |
| <b>Endpunkt</b>                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |
| <b>REVEL</b>                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                           |
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                           |
| Gesamtüberleben                                                                                                                                                                                                                          | alle 2 Monate ( $\pm$ 7 Tage), so lange, wie der Patient am Leben war oder bis die Studie beendet wurde                                   |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                           |
| Symptome (LCSS)                                                                                                                                                                                                                          | Erhoben zu Studienbeginn, jeweils an Tag 21 jedes Zyklus, zur Abschlussvisite sowie letztmalig 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                           |
| alle UE-Endpunkte                                                                                                                                                                                                                        | bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation                                                                                         |
| <b>JVCG</b>                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                           |
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                           |
| Gesamtüberleben                                                                                                                                                                                                                          | mindestens alle 3 Monate, so lange wie der Patient am Leben war oder bis die Studie beendet wurde                                         |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                           |
| Symptome (LCSS),<br>Gesundheitszustand<br>(EQ-5D VAS)                                                                                                                                                                                    | Erhoben zu Studienbeginn, jeweils an Tag 21 jedes Zyklus, zur Abschlussvisite sowie letztmalig 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                           |
| alle UE-Endpunkte                                                                                                                                                                                                                        | bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation                                                                                         |
| EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; VAS: visuelle Analogskala |                                                                                                                                           |

Die geplante Nachbeobachtung der Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte in beiden Studien bis zum Tod. Die übrigen Endpunkte wurden jeweils bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung erhoben. Nach Abbruch der Studienbehandlung konnten die Patienten in beiden Studien weitere systemische Krebstherapien erhalten, ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war nicht vorgesehen.

Der finale Datenschnitt für die Studie REVEL war geplant, wenn mindestens 869 Patienten verstorben waren und erfolgte am 20.12.2013. Zu diesem Zeitpunkt waren 884 Patienten verstorben. Die vorliegenden Analysen der Studie REVEL basieren auf diesem Datenschnitt.

Für die Studie JVCG war der erste Datenschnitt geplant, wenn 134 Patienten den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) erreicht hatten. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens sollte dann ungefähr ein Jahr nachdem der letzte Patient die Studienbehandlung begonnen hatte, stattfinden. Der erste Datenschnitt fand am 18.12.2014 statt, nachdem 135 Patienten den primären Endpunkt der Studie erreicht hatten. Die finale

Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte basierend auf dem Datenschnitt vom 20.05.2015. Für die vorliegende Bewertung wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts herangezogen.

### **Patientencharakteristika**

Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – direkter Vergleich:  
 Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ramucirumab + Docetaxel    | Placebo + Docetaxel        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Charakteristika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                            |
| Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                            |
| <b>REVEL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>N<sup>a</sup> = 628</b> | <b>N<sup>a</sup> = 625</b> |
| Alter [Jahre], MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 61 (10)                    | 61 (10)                    |
| Geschlecht [w / m], %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 33 / 67                    | 34 / 66                    |
| Ethnie, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                            |
| weiß                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 83,8                       | 80,5                       |
| schwarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2,7                        | 2,6                        |
| asiatisch                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11,8                       | 13,8                       |
| andere <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1,6                        | 3,2                        |
| fehlend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,2                        | 0                          |
| Region, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                            |
| Ost-Asien / Japan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 43 (6,8)                   | 46 (7,4)                   |
| Rest der Welt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 585 (93,2)                 | 579 (92,6)                 |
| Raucherstatus, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                            |
| Raucher                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 518 (82,5)                 | 483 (77,3)                 |
| Nieraucher                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 109 (17,4)                 | 141 (22,6)                 |
| fehlend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1 (0,2)                    | 1 (0,2)                    |
| Therapieabbruch, n (%) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 613 (97,6)                 | 611 (97,8)                 |
| Studienabbruch, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | k. A.                      | k. A.                      |
| <b>JVCG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>N<sup>d</sup> = 94</b>  | <b>N<sup>d</sup> = 98</b>  |
| Alter [Jahre], MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 64 (9)                     | 64 (9)                     |
| Geschlecht [w / m], %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 30 / 70                    | 28 / 72                    |
| Ethnie, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                            |
| asiatisch                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 94 (100)                   | 98 (100)                   |
| Region, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                            |
| Japan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 94 (100)                   | 98 (100)                   |
| Raucherstatus, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                            |
| Raucher                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 71 (75,5)                  | 75 (76,5)                  |
| Nieraucher                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 23 (24,5)                  | 23 (23,5)                  |
| fehlend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0 (0)                      | 0 (0)                      |
| Therapieabbruch <sup>e,f</sup> , n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 93 (98,9)                  | 97 (99,0)                  |
| Studienabbruch, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | k. A.                      | k. A.                      |
| a: Anzahl randomisierter Patienten.<br>b: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Indianern / Ureinwohnern Alaskas + Hawaiianern / Pazifikinsulanern<br>c: Gründe für Therapieabbruch: Progression, unerwünschtes Ereignis, Patientenentscheidung, Tod, Prüfarztentscheidung, Sponsorenentscheidung, Sonstiges<br>d: Anzahl Patienten der FAS-2-Population<br>e: Angaben zum 2. Datenschnitt vom 20.05.2015<br>f: Gründe für Therapieabbruch: Progression, unerwünschtes Ereignis, Patientenentscheidung, Prüfarztentscheidung, sonstiges<br>FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;<br>SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich |                            |                            |

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

| Studie<br>Charakteristika<br>Kategorie                                       | Ramucirumab + Docetaxel    | Placebo + Docetaxel        |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>REVEL</b>                                                                 | <b>N<sup>a</sup> = 628</b> | <b>N<sup>a</sup> = 625</b> |
| ECOG Performance Status, n (%)                                               |                            |                            |
| 0                                                                            | 207 (33,0)                 | 199 (31,8)                 |
| 1                                                                            | 420 (66,9)                 | 425 (68,0)                 |
| fehlend                                                                      | 1 (0,2)                    | 1 (0,2)                    |
| EGFR-Status, n (%)                                                           |                            |                            |
| mutiert                                                                      | 15 (2,4)                   | 18 (2,9)                   |
| Wildtyp                                                                      | 207 (33,0)                 | 197 (31,5)                 |
| unbekannt                                                                    | 402 (64,0)                 | 406 (65,0)                 |
| fehlend                                                                      | 4 (0,6)                    | 4 (0,6)                    |
| Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung<br>[Monate], Median [Min; Max] | 8,8 [2; 178]               | 9,2 [2; 136]               |
| Vorherige Erhaltungstherapie, n (%)                                          |                            |                            |
| ja                                                                           | 135 (21,5)                 | 143 (22,9)                 |
| nein                                                                         | 493 (78,5)                 | 482 (77,1)                 |
| Taxan Vortherapie, n (%)                                                     |                            |                            |
| ja                                                                           | 153 (24,4)                 | 149 (23,8)                 |
| nein                                                                         | 475 (75,6)                 | 476 (76,2)                 |
| Bevacizumab Vortherapie, n (%)                                               |                            |                            |
| ja                                                                           | 88 (14,0)                  | 92 (14,7)                  |
| nein                                                                         | 540 (86,0)                 | 533 (85,3)                 |
| Anzahl Metastasen / Lokalisation, n (%)                                      |                            |                            |
| 0                                                                            | 4 (0,6)                    | 3 (0,5)                    |
| 1                                                                            | 91 (14,5)                  | 82 (13,1)                  |
| ≥ 2                                                                          | 533 (84,9)                 | 540 (86,4)                 |
| ZNS                                                                          | 37 (5,9)                   | 24 (3,8)                   |
| Leber                                                                        | 139 (22,1)                 | 117 (18,7)                 |
| Histologie, n (%)                                                            |                            |                            |
| Nicht-Plattenepithelkarzinom                                                 | 465 (74,2)                 | 447 (71,6)                 |
| Adenokarzinom                                                                | 377 (60,0)                 | 348 (55,7)                 |
| Großzelliges Karzinom                                                        | 14 (2,2)                   | 21 (3,4)                   |
| Sonstige                                                                     | 74 (11,8)                  | 78 (12,5)                  |
| Plattenepithelkarzinom                                                       | 157 (25,0)                 | 171 (27,4)                 |
| fehlend                                                                      | 5 (0,8)                    | 6 (1,0)                    |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (Fortsetzung)

| Studie<br>Charakteristika<br>Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ramucirumab + Docetaxel | Placebo + Docetaxel |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|
| JVCG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | N <sup>b</sup> = 94     | N <sup>b</sup> = 98 |
| ECOG Performance Status, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                     |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 44 (46,8)               | 41 (41,8)           |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 50 (53,2)               | 57 (58,2)           |
| EGFR-Status, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                     |
| mutiert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 18 (19,1)               | 17 (17,3)           |
| Wildtyp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 70 (74,5)               | 77 (78,6)           |
| unbekannt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 6 (6,4)                 | 4 (4,1)             |
| Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung<br>[Monate], Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 9,54 [2,6; 67,2]        | 11,89 [2,3; 182,1]  |
| Vorherige Erhaltungstherapie, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                     |
| ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 51 (54,3)               | 58 (59,2)           |
| nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 43 (45,7)               | 40 (40,8)           |
| Taxan Vortherapie, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                     |
| ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 27 (28,7)               | 24 (24,5)           |
| nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 67 (71,3)               | 74 (75,5)           |
| Bevacizumab Vortherapie, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                     |
| ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 29 (30,9)               | 29 (29,6)           |
| nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 65 (69,1)               | 69 (70,4)           |
| Anzahl Metastasen, Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3 [1; 9]                | 3 [1; 14]           |
| Histologie, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                     |
| Nicht-Plattenepithelkarzinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 85 (90,4)               | 88 (89,8)           |
| Adenokarzinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 78 (83,0)               | 81 (82,7)           |
| Großzelliges Karzinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (1,1)                 | 1 (1,0)             |
| Sonstige                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6 (6,4)                 | 6 (6,1)             |
| Plattenepithelkarzinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9 (9,6)                 | 10 (10,2)           |
| a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.<br>b: Anzahl Patienten der FAS 2 Population<br>FAS: Full Analysis Set; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem |                         |                     |

In beiden Studien waren die Charakterisierungsmerkmale zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen. Die Patienten waren in beiden Studien im Mittel über 60 Jahre alt (REVEL: 61 Jahre, JVCG: 64 Jahre) und es waren in allen Behandlungsarmen mit mindestens 66 % deutlich mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Während die Patienten der JVCG-Studie alle aus Japan stammten, lag der Anteil der Ostasiaten in der Studie REVEL nur bei 7 %.

Hinsichtlich der Krankheitscharakteristika zeigten sich leichte Unterschiede zwischen den Studien. So waren die Patienten in der JVCg-Studie möglicherweise noch in einer etwas besseren körperlichen Verfassung, da der Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bei 44 % lag gegenüber 32 % in der REVEL-Studie. Die übrigen Patienten hatten einen ECOG-PS von 1. Die Patienten unterschieden sich auch in ihrer Vorbehandlung. So hatten nur 22 % der REVEL-Patienten zuvor eine Erhaltungstherapie erhalten gegenüber 57 % der JVCg-Patienten. In der JVCg-Studie hatten zudem mehr als doppelt so viel Patienten (30 %) eine Bevacizumab-Vortherapie erhalten als in der REVEL-Studie (14 %).

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ramucirumab + Docetaxel   | Placebo + Docetaxel       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Dauer Studienphase                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                           |                           |
| Endpunktkategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                           |                           |
| <b>REVEL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>N = 628</b>            | <b>N = 625</b>            |
| Behandlungsdauer [Wochen]                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                           |                           |
| Jegliche Behandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                           |
| Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 15,0 [3; 118]             | 12,0 [3; 133]             |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 19,7 (16,9)               | 16,9 (16,0)               |
| Ramucirumab bzw. Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                           |                           |
| Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 15,0 [3; 118]             | 12,0 [3; 133]             |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 19,4 (16,6)               | 16,8 (16,0)               |
| Docetaxel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                           |                           |
| Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 14,1 [3; 92]              | 12,0 [3; 108]             |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 17,8 (14,5)               | 15,9 (14,1)               |
| Beobachtungsdauer [Monate]                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                           |                           |
| Gesamtüberleben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | k. A.                     | k. A.                     |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | k. A.                     | k. A.                     |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | k. A.                     | k. A.                     |
| <b>JVCG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>N = 94<sup>a</sup></b> | <b>N = 98<sup>a</sup></b> |
| Behandlungsdauer <sup>b</sup> [Wochen]                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                           |
| Jegliche Behandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | k. A.                     | k. A.                     |
| Ramucirumab bzw. Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                           |                           |
| Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 13,0 [3; 97,4]            | 13,5 [3; 71,3]            |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 19,9 (17,6)               | 20,2 (16,1)               |
| Docetaxel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                           |                           |
| Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 12,4 [3; 97,4]            | 13,0 [3; 80,6]            |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 18,4 (16,0)               | 19,1 (15,3)               |
| Beobachtungsdauer [Monate]                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                           |                           |
| Gesamtüberleben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | k. A.                     | k. A.                     |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | k. A.                     | k. A.                     |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | k. A.                     | k. A.                     |
| a: Anzahl der Patienten in der FAS 2 Population<br>b: Daten des 2. Datenschnitts von 20.05.2015<br>FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus |                           |                           |

Zwischen den Studien gibt es grundsätzlich keine großen Unterschiede bei der Behandlungsdauer. In der REVEL-Studie unterschied sich die mediane Behandlungsdauer zwischen den beiden Studienarmen. So betrug die Behandlungsdauer der Patienten im Kontrollarm 80 % der Dauer der Patienten im Interventionsarm (jegliche Behandlung). In der

JVCG-Studie waren die Behandlungsdauern nahezu gleich lang. Für beide Studien liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Es ist aber zu vermuten, dass sich die Unterschiede ähnlich verhalten wie bei den Behandlungsdauern, da die Endpunkte zu Morbidität und Nebenwirkungen jeweils bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation erhoben werden sollten.

Tabelle 12 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:  
 Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

| Studie                                               | Adäquate Erzeugung<br>der Randomisierungs-<br>sequenz | Verdeckung der<br>Gruppeneinteilung | Verblindung |                         | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------------------|------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
|                                                      |                                                       |                                     | Patient     | Behandelnde<br>Personen |                                          |                            |                                          |
| REVEL                                                | ja                                                    | ja                                  | ja          | ja                      | ja                                       | ja                         | niedrig                                  |
| JVCG                                                 | ja                                                    | ja                                  | ja          | ja                      | ja                                       | ja                         | niedrig                                  |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus |                                                       |                                     |             |                         |                                          |                            |                                          |

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, gemessen mit dem Average Symptom Burden Index (ASBI) des Fragebogens Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)
  - Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
- gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich:  
Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

| Studie | Endpunkte       |                                       |                                    |                                    |     |                  |                                   |                             |
|--------|-----------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----|------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
|        | Gesamtüberleben | Symptomatik (LCSS, ASBI) <sup>a</sup> | Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUE | Abbruch wegen UE | Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) | Spezifische UE <sup>e</sup> |
| REVEL  | ja              | ja                                    | nein <sup>b</sup>                  | nein <sup>c</sup>                  | ja  | ja               | ja                                | ja                          |
| JVCG   | ja              | nein <sup>d</sup>                     | ja                                 | nein <sup>c</sup>                  | ja  | ja               | ja                                | ja                          |

a: gemessen über die Symptomfragen (1 bis 6) des LCSS  
b: keine verwertbaren Daten vorhanden, da Auswertungen auf weniger als 70 % der Patienten basieren; zur detaillierten Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung  
c: Endpunkt nicht erhoben (der LCSS Symptomscore ASBI wird der Morbidität zugeordnet, der LCSS Gesamtscore ist für Lebensqualität nicht validiert)  
d: keine verwertbaren Daten vorhanden, da der ASBI in der Studie JVCG nicht ausgewertet wurde; siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung  
e: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Stomatitis (PT, schwere UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“, „Blutungen / Hämorrhagien (SMQ) sowie Teilauswertungen zu gastrointestinalen Blutungen (gemäß a priori festgelegter PT, im Studienbericht dokumentiert), „febrile Neutropenien (PT, schwere UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“  
ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

| Studie | Studien-<br>ebene | Endpunkte       |                                       |                                    |                                    |                |                  |                                   |                             |
|--------|-------------------|-----------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
|        |                   | Gesamtüberleben | Symptomatik (LCSS, ASBI) <sup>a</sup> | Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUE            | Abbruch wegen UE | Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) | Spezifische UE <sup>b</sup> |
| REVEL  | N                 | N               | H <sup>f,g</sup>                      | – <sup>c</sup>                     | – <sup>d</sup>                     | H <sup>g</sup> | H <sup>g</sup>   | H <sup>e</sup>                    | H <sup>g</sup>              |
| JVCG   | N                 | N               | – <sup>c</sup>                        | H <sup>f</sup>                     | – <sup>d</sup>                     | N              | N                | N                                 | N                           |

a: gemessen über die Symptomfragen (1 bis 6) des LCSS  
 b: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Stomatitis (PT, schwere UE CTCAE Grad  $\geq 3$ )“, „Blutungen / Hämorrhagien (SMQ) sowie Teilauswertungen zu gastrointestinalen Blutungen (gemäß a priori festgelegter PT, im Studienbericht dokumentiert), „febrile Neutropenien (PT, schwere UE CTCAE Grad  $\geq 3$ )“  
 c: keine verwertbaren Daten vorhanden  
 d: Endpunkt nicht erhoben (der LCSS Symptomscore ASBI wird der Morbidität zugeordnet, der LCSS Gesamtscore ist für Lebensqualität nicht validiert)  
 e: potenziell unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen bei informativer Zensurierung in der Überlebenszeitanalyse  
 f: hoher Anteil (> 10 %) an fehlenden Werten bzw. Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung > 5 Prozentpunkte  
 g: potenziell unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen bei einer Auswertung über relative Risiken  
 ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; H: hoch; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für die Studie REVEL wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig und für alle übrigen Endpunkte als hoch eingestuft. Dies stimmt mit der Einstufung des pU überein. Die spezifischen UE Stomatitis und febrile Neutropenien (jeweils schwere UE CTCAE Grad  $\geq 3$ ) hat der pU nicht für die Bewertung herangezogen und daher keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Für die Studie JVCG wird für das Gesamtüberleben sowie alle UE-Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig und für den Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, als hoch eingestuft. Auch hier stimmt die Einschätzung mit der des pU überein. Die höhere endpunktspezifische Ergebnissicherheit der JVCG-Studie gegenüber der REVEL-Studie für die UE-Endpunkte ergibt sich dabei aus den nahezu identischen Behandlungsdauern in beiden Studienarmen.

Die Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.7.2.4.2.

Zudem ergibt sich aus den systematisch verkürzten Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität und Nebenwirkungen, dass sich lediglich für den Zeitraum, in dem die Patienten behandelt wurden (zuzüglich 30 Tage), eine Aussage treffen lässt. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### **Ergebnissicherheit**

Abweichend vom pU wird in der vorliegenden Bewertung neben der REVEL-Studie auch die Studie JVCG für die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab herangezogen. Für beide Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Daher sind in Abhängigkeit von der Ergebnissicherheit auf Endpunktebene maximal Belege für einen Zusatznutzen ableitbar. Dies ist dann möglich, wenn das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für beide Studien als niedrig eingestuft wird. Die Ableitung eines Belegs ist darüber hinaus auch dann möglich, wenn lediglich eine der beiden Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist. Dabei muss ein homogener signifikanter Effekt aus beiden Studien vorliegen und zudem das Gewicht der Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial mindestens 25 % betragen. Diese zweite Situation lag für die UE-Endpunkte Abbruch wegen UE und febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) vor.

### **Umgang mit den unterschiedlichen Effektschätzern der UE-Endpunkte**

Die Ergebnisse der Studie REVEL zu den unerwünschten Ereignissen hat der pU aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten mit dem aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzten HR ausgewertet. Es kann davon ausgegangen werden dass die mediane Behandlungszeit im Placebo + Docetaxel-Arm kürzer ist: Sie beträgt 80 % der Behandlungszeit im Ramucirumab + Docetaxel-Arm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten bei informativer Zensierung stuft der pU das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch ein. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Da diese Auswertungen nicht für die Studie JVCG vorlagen, war eine metaanalytische Betrachtung basierend auf diesem Effektmaß nicht möglich. Um die Ergebnisse für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), sowie den spezifischen UEs aus beiden Studien gemeinsam berücksichtigen zu können, wurde daher für diese Endpunkte das RR für die Studie REVEL

selbst berechnet. Diese Ergebnisse werden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

### 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 bis Tabelle 17 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ramucirumab + Docetaxel mit Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt, insbesondere wurde eine gemeinsame meta-analytische Auswertung beider relevanter Studien durchgeführt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang A, die Abbildungen der Meta-Analysen in Anhang B.

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben und Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

| Endpunkt<br>Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ramucirumab +<br>Docetaxel |                                                                                            | Placebo + Docetaxel |                                                                                            | Ramucirumab + Docetaxel<br>vs. Placebo + Docetaxel<br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | N                          | Mediane<br>Überlebenszeit in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                   | Mediane<br>Überlebenszeit in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |                                                                               |
| Gesamtüberleben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            |                                                                               |
| REVEL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 628                        | 10,51 [9,53; 11,24]<br>428 (68,2)                                                          | 625                 | 9,13 [8,44; 10,02]<br>456 (73,0)                                                           | 0,86 [0,75; 0,98] <sup>a</sup> ; 0,023 <sup>b</sup>                           |
| JVCG <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 94                         | 16,95 [13,34; n. e.]<br>46 (48,9)                                                          | 98                  | 14,65 [11,93; 24,18]<br>56 (57,1)                                                          | 0,77 [0,52; 1,15] <sup>d</sup> ; 0,275 <sup>b</sup>                           |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            | 0,85 [0,75; 0,97]; 0,012 <sup>e</sup>                                         |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            |                                                                               |
| LCSS, ASBI <sup>f, g</sup> – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            |                                                                               |
| REVEL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 628                        | 22,34 [11,76; 22,34]<br>180 (28,7)                                                         | 625                 | 9,17 [7,62; n. e.]<br>178 (28,5)                                                           | 0,93 [0,75; 1,15] <sup>a</sup> ; 0,510 <sup>b</sup>                           |
| JVCG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 94                         | k. A.                                                                                      | 98                  | k. A.                                                                                      | k. A.                                                                         |
| a: stratifiziert nach ECOG Perfomance Status, Geschlecht, geografische Region und vorheriger Erhaltungstherapie<br>b: p-Wert basiert auf stratifiziertem Log-Rank-Test<br>c: Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 20.05.2015<br>d: stratifiziert nach ECOG Perfomance Status, Geschlecht und vorheriger Erhaltungstherapie<br>e: eigene Berechnung aus Meta-Analyse<br>f: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Zunahme um mindestens ≥ 15 mm ab Studienbeginn.<br>g: wird berechnet als Mittelwert aus den sechs Symptomskalen des LCSS (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Atemnot, Bluthusten, Schmerz)<br>ASBI: Average Symptom Burden Index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio;<br>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            |                                                                               |

Tabelle 16: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ramucirumab + Docetaxel |                                        |                                                           | Placebo + Docetaxel      |                                        |                                                           | Ramucirumab + Docetaxel vs.<br>Placebo + Docetaxel                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | N <sup>a</sup>          | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>zum Aus-<br>gangswert<br>MW <sup>b</sup> (SD) | N <sup>a</sup>           | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>zum Aus-<br>gangswert<br>MW <sup>b</sup> (SD) | MD [95 %-KI] <sup>c</sup> ;<br>p-Wert                                         |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                         |                                        |                                                           |                          |                                        |                                                           |                                                                               |
| Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                                        |                                                           |                          |                                        |                                                           |                                                                               |
| REVEL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                         |                                        |                                                           | keine verwertbaren Daten |                                        |                                                           |                                                                               |
| JVCG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 78                      | 71,9 (20,1) <sup>e</sup>               | -1,9 (16,3)                                               | 90                       | 71,4 (19,9) <sup>e</sup>               | -8,8 (27,3)                                               | 6,90 [0,21; 13,59];<br>0,043<br>Hedges' g <sup>c</sup> :<br>0,31 [0,01; 0,62] |
| a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.<br>b: Zum Erhebungszeitpunkt 30-Tage Follow-up-Visite, Analyse der Mittelwertdifferenz ohne Ersetzung fehlender Werte<br>c: eigene Berechnung<br>d: Niedrigere Werte bedeuten einen schlechteren Gesundheitszustand<br>e: Die Werte zu Studienbeginn basieren auf der gesamten FAS-2-Population.<br>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus |                         |                                        |                                                           |                          |                                        |                                                           |                                                                               |

Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt      | Ramucirumab +<br>Docetaxel |                                                                                          | Placebo + Docetaxel |                                                                                          | Ramucirumab + Docetaxel<br>vs. Placebo + Docetaxel                                |
|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Studie                             | N                          | Mediane Zeit bis<br>Ereignis (Monate)<br>[95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                   | Mediane Zeit bis<br>Ereignis (Monate)<br>[95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI];<br>p-Wert                                                           |
| <b>Nebenwirkungen</b>              |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          |                                                                                   |
| <b>UE</b>                          |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          |                                                                                   |
| REVEL                              | 627                        | k. A.<br>613 (97,8)                                                                      | 618                 | k. A.<br>594 (96,1)                                                                      | –                                                                                 |
| JVCG <sup>a</sup>                  | 94                         | k. A.<br>94 (100)                                                                        | 98                  | k. A.<br>98 (100)                                                                        | –                                                                                 |
| <b>SUE</b>                         |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          |                                                                                   |
| REVEL                              | 627                        | 8,3 [5,3; n. e.]<br>269 (42,9)                                                           | 618                 | 6,0 [4,9; 9,8]<br>262 (42,4)                                                             | 1,01 [0,89; 1,15] <sup>b</sup><br>HR: 0,96 [0,81; 1,13];<br>0,580                 |
| JVCG <sup>a</sup>                  | 94                         | k. A.<br>30 (31,9)                                                                       | 98                  | k. A.<br>31 (31,6)                                                                       | 1,01 [0,67; 1,53];<br>0,967                                                       |
| Gesamt                             |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          | 1,01 [0,89; 1,14]; 0,853 <sup>b</sup>                                             |
| <b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b> |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          |                                                                                   |
| REVEL                              | 627                        | 0,3 [0,3; 0,4]<br>495 (78,9)                                                             | 618                 | 0,8 [0,4; 1,0]<br>444 (71,8)                                                             | HR: 1,21 [1,06; 1,38];<br>0,004<br>1,10 [1,03; 1,17] <sup>b</sup>                 |
| JVCG <sup>a</sup>                  | 94                         | k. A.<br>90 (95,7)                                                                       | 98                  | k. A.<br>93 (94,9)                                                                       | 1,01 [0,95; 1,07];<br>0,781                                                       |
| Gesamt                             |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          | Heterogenität <sup>b, c</sup> : Q = 5,18 df = 1 p = 0,023 I <sup>2</sup> = 80,7 % |
| <b>Abbruch wegen UE</b>            |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          |                                                                                   |
| REVEL                              | 627                        | n. e.<br>58 (9,3)                                                                        | 618                 | n. e.<br>32 (5,2)                                                                        | 1,79 [1,18; 2,71] <sup>b</sup>                                                    |
| JVCG <sup>a</sup>                  | 94                         | k. A.<br>38 (40,4)                                                                       | 98                  | k. A.<br>20 (20,4)                                                                       | 1,98 [1,25; 3,14];<br>0,004                                                       |
| Gesamt                             |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          | 1,87 [1,37; 2,55]; < 0,001 <sup>b</sup>                                           |
| <b>Stomatitis CTCAE-Grad ≥ 3</b>   |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          |                                                                                   |
| REVEL <sup>d</sup>                 | 627                        | k. A.<br>27 (4,3)                                                                        | 618                 | k. A.<br>10 (1,6)                                                                        | 2,66 [1,30; 5,45] <sup>b</sup>                                                    |
| JVCG <sup>a, e</sup>               | 94                         | k. A.<br>6 (6,4)                                                                         | 98                  | k. A.<br>1 (1,0)                                                                         | 6,26 [0,77; 50,98] <sup>b</sup>                                                   |
| Gesamt                             |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          | 2,91 [1,48; 5,74]; 0,002 <sup>b</sup>                                             |

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (Fortsetzung)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ramucirumab +<br>Docetaxel |                                                                                          | Placebo + Docetaxel |                                                                                          | Ramucirumab + Docetaxel<br>vs. Placebo + Docetaxel                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | N                          | Mediane Zeit bis<br>Ereignis (Monate)<br>[95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                   | Mediane Zeit bis<br>Ereignis (Monate)<br>[95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI];<br>p-Wert                                            |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          |                                                                    |
| Blutungen / Hämorrhagien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          |                                                                    |
| REVEL <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 627                        | n. e.<br>181 (28,9)                                                                      | 618                 | n. e.<br>94 (15,2)                                                                       | 1,90 [1,52; 2,37] <sup>b</sup><br>HR: 1,90 [1,48; 2,44]<br>< 0,001 |
| JVCG <sup>a, g</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 94                         | k. A.<br>49 (52,1)                                                                       | 98                  | k. A.<br>30 (30,6)                                                                       | 1,70 [1,19; 2,43]<br>0,003                                         |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          | 1,84 [1,52; 2,22]; < 0,001 <sup>b</sup>                            |
| Febrile Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          |                                                                    |
| REVEL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 627                        | 100 (15,9)                                                                               | 618                 | 62 (10,0)                                                                                | 1,59 [1,18; 2,14] <sup>b</sup>                                     |
| JVCG <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 94                         | 32 (34,0)                                                                                | 98                  | 18 (18,4)                                                                                | 1,85 [1,12; 3,07] <sup>b</sup>                                     |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          | 1,65 [1,28; 2,14]; < 0,001 <sup>b</sup>                            |
| <i>Kursive Angaben werden nur ergänzend dargestellt</i><br>a: Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 20.05.2015<br>b: eigene Berechnung aus Meta-Analyse<br>c: Aufgrund der Heterogenität werden Ergebnisse zu diesem Endpunkt nur aus der Studie REVEL herangezogen.<br>d: Stomatitis jeglichen CTCAE-Grades, n (%): Ramucirumab + Docetaxel 146 (23,3); Placebo + Docetaxel 80 (12,9); SUE: Ramucirumab + Docetaxel 14 (2,2); Placebo + Docetaxel 2 (0,3)<br>e: Stomatitis jeglichen CTCAE-Grades, n (%): Ramucirumab + Docetaxel 51 (54,3); Placebo + Docetaxel 31 (31,6); SUE: Ramucirumab + Docetaxel 1 (1,1); Placebo + Docetaxel 0 (0)<br>f: Blutungen mit CTCAE-Grad ≥ 3: Ramucirumab + Docetaxel 15 (2,4); Placebo + Docetaxel 14 (2,3); gastrointestinale Blutungen jeglichen CTCAE-Grades: Ramucirumab + Docetaxel 17 (2,7); Placebo + Docetaxel 10 (1,6)<br>g: Blutungen mit CTCAE-Grad ≥ 3: Ramucirumab + Docetaxel 2 (2,1); Placebo + Docetaxel 0 (0); gastrointestinale Blutungen jeglichen Grades: Ramucirumab + Docetaxel 6 (6,4); Placebo + Docetaxel 2 (2,0)<br>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |                            |                                                                                          |                     |                                                                                          |                                                                    |

Aus den vorliegenden Daten können zum Teil Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

## Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Docetaxel. Darüber hinaus zeigte

sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Dabei ergibt sich für Patienten < 65 Jahre ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. In der Gruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Für Patienten  $\geq 65$  Jahre ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation sieht.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (LCSS, ASBI)***

Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, erhoben mittels ASBI des Fragebogens LCSS in der Studie REVEL, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Auswertung basiert ausschließlich auf der Studie REVEL, da in der Studie JVCG der LCSS zwar erhoben wurde, aber keine Auswertung als ASBI vorliegt. Die Ergebnisse der Einzelitems des LCSS aus der JVCG-Studie stellen aber die ASBI-Ergebnisse der REVEL-Studie nicht infrage. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel für die Symptomatik ableiten. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist daher nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)***

Bei dem Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des Fragebogens EQ-5D zeigte sich basierend auf den Ergebnissen der Studie JVCG für die mittlere Veränderung zum Zeitpunkt 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel, allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel für den Gesundheitszustand. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist daher nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der seine Aussage jedoch auf den Angaben der Studie REVEL basiert und den EQ-5D der Lebensqualität zuordnet.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht erhoben. Der pU legt in der Endpunktkategorie Lebensqualität Daten des Fragebogens LCSS sowie der VAS des EQ-5D vor. Der LCSS ist aber für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht validiert. Die Ergebnisse zur Symptomatik, erhoben mittels des ASBI des Fragebogens LCSS, wurden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet, wie auch die Ergebnisse der VAS des EQ-5D. Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der Auswertungen des LCSS und der VAS des EQ-5D in der Kategorie Lebensqualität heranzieht, aber für beide Endpunkte keinen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel ableitet.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUE***

Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigte sich aber ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, basierend auf den Ergebnissen der Studie REVEL. Dabei ergibt sich für Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. In der Gruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel für den Endpunkt SUE ableitet.

### ***Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich in der Meta-Analyse bedeutsame Heterogenität zwischen beiden Studien. In dieser Situation werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Ergebnisse der Studie REVEL herangezogen. Die Studie JVCG wurde nur in Japan durchgeführt, sodass die Studie REVEL in einer heterogenen Situation die größere Relevanz für den deutschen Versorgungskontext hat. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Abbruch wegen UE***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel für den Endpunkt Abbruch wegen UE ableitet. Die Aussage des pU basiert dabei ausschließlich auf den Ergebnissen der Studie REVEL und einer abweichenden Operationalisierung des Endpunktes (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), für die sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte.

***Spezifische UE: Stomatitis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )***

Für die UE-Endpunkte Stomatitis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Damit ergibt sich für den Endpunkt Stomatitis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Hinweis auf höheren Schaden und für den Endpunkt febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Beleg für einen höheren Schaden jeweils von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel (zur Begründung der unterschiedlichen Wahrscheinlichkeit der Ergebnisse der beiden Endpunkte siehe Abschnitt 2.4.2).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keine Ergebnisse zu diesen beiden Endpunkten betrachtet.

***Spezifische UE: Blutungen / Hämorrhagien***

Für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmofikation durch das Merkmal Histologie. Dabei ergibt sich für Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. In der Gruppe der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom ist ein höherer oder geringerer Schaden für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie REVEL einen Hinweis auf einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel für die Gesamtpopulation ableitet.

**2.4.4 Subgruppen und andere Effektmofikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Alter (< 65 Jahre,  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- geographische Region (Japan / Ost-Asien, Rest der Welt)
- Raucherverhalten (Nieraucher, Raucher),
- Histologie (Nicht-Plattenepithelkarzinom, Plattenepithelkarzinom)
- Vorliegen von Hirnmetastasen (ja, nein)

Für die Studie REVEL lagen für die genannten Merkmale zu allen Endpunkten, für die verwertbare Daten vorlagen, Auswertungen vor. Ausgenommen davon sind die Endpunkte Stomatitis CTCAE-Grad  $\geq 3$  und febrile Neutropenien CTCAE-Grad  $\geq 3$  für die keine Subgruppenanalysen vorliegen sowie die Merkmale Rauchverhalten und ZNS-Metastasierung, für die Subgruppenanalysen nur für das Gesamtüberleben vorliegen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind die vorliegenden Auswertungen nicht verwertbar, da sie nicht auf der für die Bewertung relevanten Operationalisierung beruhen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für die Studie JVCG hat der pU keine zusätzlichen Subgruppenanalysen erstellt, sodass auf die Auswertungen des Studienberichts zurückgegriffen werden musste (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Hier liegen Subgruppenanalysen für die genannten Subgruppenmerkmale (außer Hirnmetastasen) für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) vor.

In den Fällen, wo Subgruppenanalysen aus beiden Studien vorlagen, wurden abweichend vom pU gemeinsame Interaktionstests berechnet.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ( $p < 0,05$ ). Aus einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 resultiert ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Nachfolgend werden für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik (LCSS, ASBI), SUE, schwere UE sowie bei den spezifischen UE für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, bei denen mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt und zudem mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Ergänzende Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang A und Abbildungen der Meta-Analysen in Anhang B der vorliegenden Bewertung.

Tabelle 18: Subgruppen (Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

| Endpunkt<br>Merkmal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ramucirumab +<br>Docetaxel |                                                                                            | Placebo + Docetaxel |                                                                                            | Ramucirumab + Docetaxel<br>vs. Placebo + Docetaxel |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | N                          | Mediane<br>Überlebenszeit in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                   | Mediane<br>Überlebenszeit in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | HR [95 %-KI]                                       | p-Wert             |
| <b>Mortalität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            |                                                    |                    |
| Gesamtüberleben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            |                                                    |                    |
| Alter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            |                                                    |                    |
| REVEL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            |                                                    |                    |
| < 65 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 391                        | 11,33 [10,28; 12,55]<br>252 (64,5)                                                         | 407                 | 8,90 [7,36; 10,18]<br>301 (74,0)                                                           | 0,74 [0,62; 0,87]                                  | < 0,001            |
| ≥ 65 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 237                        | 9,20 [7,62; 10,32]<br>176 (74,3)                                                           | 218                 | 9,26 [8,54; 10,97]<br>155 (71,1)                                                           | 1,10 [0,89; 1,36]                                  | 0,393              |
| JVCG <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            |                                                    |                    |
| < 65 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 43                         | 26,55 [12,71; n. e.]<br>18 (41,9)                                                          | 47                  | 14,65 [11,43; n. e.]<br>25 (53,2)                                                          | 0,65 [0,35; 1,20]                                  | 0,167              |
| ≥ 65 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 51                         | 16,20 [12,39; n. e.]<br>28 (54,9)                                                          | 51                  | 13,96 [9,49; 24,44]<br>31 (60,8)                                                           | 0,86 [0,51; 1,43]                                  | 0,555              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            | Interaktion:                                       | 0,004 <sup>b</sup> |
| < 65 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            | 0,73 [0,62; 0,86]                                  | < 0,001            |
| ≥ 65 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            | 1,06 [0,87; 1,29]                                  | 0,551              |
| a: Ergebnisse des 2. Datenschnitts von 20.05.2015<br>b: eigene Berechnung aus Meta-Analyse<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit<br>(mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; ZNS:<br>zentrales Nervensystem |                            |                                                                                            |                     |                                                                                            |                                                    |                    |

Tabelle 19: Subgruppen (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten Auftreten) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

| Endpunkt<br>Merkmal   | Ramucirumab +<br>Docetaxel |                                                                                             | Placebo + Docetaxel |                                                                                             | Ramucirumab + Docetaxel<br>vs. Placebo + Docetaxel |        |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|
|                       | N                          | Mediane Zeit bis<br>Ereignis<br>(Monate)<br>[95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                   | Mediane Zeit bis<br>Ereignis<br>(Monate)<br>[95 %-KI]<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | HR [95 %-KI]                                       | p-Wert |
| <b>Nebenwirkungen</b> |                            |                                                                                             |                     |                                                                                             |                                                    |        |
| <b>SUE</b>            |                            |                                                                                             |                     |                                                                                             |                                                    |        |
| Alter                 |                            |                                                                                             |                     |                                                                                             |                                                    |        |
| REVEL                 |                            |                                                                                             |                     |                                                                                             |                                                    |        |
| < 65 Jahre            | 390                        | 19,3 [8,3; n. e.]<br>141 (36,2)                                                             | 404                 | 5,1 [4,0; 9,8]<br>175 (43,3)                                                                | 0,70 [0,56; 0,87]                                  | 0,001  |
| ≥ 65 Jahre            | 237                        | 2,8 [1,8; 5,3]<br>128 (54,0)                                                                | 214                 | 7,4 [5,5; n. e.]<br>87 (40,7)                                                               | 1,54 [1,17; 2,03]                                  | 0,002  |
| JVCG                  |                            |                                                                                             |                     |                                                                                             |                                                    |        |
| Männer                | 66                         | k. A.                                                                                       | 71                  | k. A.                                                                                       | k. A.                                              | k. A.  |
| Frauen                | 28                         | k. A.                                                                                       | 27                  | k. A.                                                                                       | k. A.                                              | k. A.  |
| Gesamt                |                            |                                                                                             |                     |                                                                                             | Interaktion: < 0,001                               |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Subgruppen (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten Auftreten) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (Fortsetzung)

| Endpunkt<br>Merkmal                                                                                                                                                                                                                                           | Ramucirumab +<br>Docetaxel |                                                                                                 | Placebo + Docetaxel |                                                                                                 | Ramucirumab + Docetaxel<br>vs. Placebo + Docetaxel |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------|
| Studie<br>Subgruppe                                                                                                                                                                                                                                           | N                          | Mediane Zeit bis<br>Ereignis<br>(Monate)<br>[95 %-KI]<br><br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                   | Mediane Zeit bis<br>Ereignis<br>(Monate)<br>[95 %-KI]<br><br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | HR [95 %-KI]                                       | p-Wert  |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                                                                                                 |                     |                                                                                                 |                                                    |         |
| <b>Blutungen / Hämorrhagien</b>                                                                                                                                                                                                                               |                            |                                                                                                 |                     |                                                                                                 |                                                    |         |
| Geschlecht                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                                                                                                 |                     |                                                                                                 |                                                    |         |
| REVEL                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                                                                                                 |                     |                                                                                                 |                                                    |         |
| Männer                                                                                                                                                                                                                                                        | 417                        | 14,5 [8,8; n. e.]<br>109 (26,1)                                                                 | 411                 | n. e. [10,8; n. e.]<br>66 (16,1)                                                                | 1,58 [1,17; 2,15]                                  | 0,003   |
| Frauen                                                                                                                                                                                                                                                        | 210                        | 14,6 [7,1; n. e.]<br>72 (34,3)                                                                  | 207                 | n. e. [n. e.; n. e.]<br>28 (13,5)                                                               | 2,64 [1,71; 4,09]                                  | < 0,001 |
| JVCG                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                                                                                                 |                     |                                                                                                 |                                                    |         |
| Männer                                                                                                                                                                                                                                                        |                            | k. A.                                                                                           |                     | k. A.                                                                                           | k. A.                                              | k. A.   |
| Frauen                                                                                                                                                                                                                                                        |                            | k. A.                                                                                           |                     | k. A.                                                                                           | k. A.                                              | k. A.   |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                                                                                                 |                     |                                                                                                 | Interaktion:                                       | 0,058   |
| Histologie                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                                                                                                 |                     |                                                                                                 |                                                    |         |
| REVEL                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                                                                                                 |                     |                                                                                                 |                                                    |         |
| Nicht-<br>Plattenepithel-<br>karzinom                                                                                                                                                                                                                         | 465                        | 14,5 [10,0; n. e.]<br>145 (31,2)                                                                | 411                 | n. e. [n. e.; n. e.]<br>66 (16,1)                                                               | 2,34 [1,73; 3,16]                                  | < 0,001 |
| Plattenepithel-<br>karzinom                                                                                                                                                                                                                                   | 157                        | n. e. [8,8; n. e.]<br>36 (22,9)                                                                 | 170                 | n. e. [10,2; n. e.]<br>33 (19,4)                                                                | 1,10 [0,68; 1,76]                                  | 0,711   |
| JVCG                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                                                                                                 |                     |                                                                                                 |                                                    |         |
| Nicht-<br>Plattenepithel-<br>karzinom                                                                                                                                                                                                                         | 85                         | k. A.                                                                                           | 88                  | k. A.                                                                                           | k. A.                                              | k. A.   |
| Plattenepithel-<br>karzinom                                                                                                                                                                                                                                   | 9                          | k. A.                                                                                           | 10                  | k. A.                                                                                           | k. A.                                              | k. A.   |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                                                                                                 |                     |                                                                                                 | Interaktion:                                       | 0,008   |
| k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |                            |                                                                                                 |                     |                                                                                                 |                                                    |         |

## Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Für Patienten < 65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + Docetaxel. Daraus ergibt sich für Patienten < 65 Jahre für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel

gegenüber Docetaxel. In der Gruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Beleg für die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter basierend auf den Ergebnissen der Studie REVEL ebenfalls identifiziert, diesen aber als nicht fazitrelevant erachtet. Er gibt an, dass keine biologische und medizinische Rationale für den beobachteten Alterseffekt existiere. In Studien mit Ramucirumab in anderen Indikationen habe sich kein altersabhängiger Behandlungseffekt gezeigt. Zudem wäre das Alter kein Stratifizierungsfaktor in der Studie REVEL gewesen und mögliche Imbalancen bezüglich prognostischer Faktoren zwischen den Behandlungsarmen in den Altersgruppen seien nicht auszuschließen. Diesem Argument wird nicht gefolgt, da dies in einer randomisierten Studie mit der vorliegenden Patientenzahl nicht zu erwarten ist. Zudem zeigen auch die vom pU post hoc durchgeführten multifaktoriellen Analysen (Cox-Modell unter Einschluss verschiedener prognostischer Faktoren und anderer Trennwerte), weiterhin unterschiedliche Effekte nach Altersgruppen. Diese werden auch nicht durch die vom pU zusätzlich vorgelegten detaillierteren Analysen kleinerer Altersgruppen oder der Modellierung des Alters als kontinuierliche Variable grundsätzlich infrage gestellt. Zudem werden die Ergebnisse der REVEL-Studie hinsichtlich der Effektmodifikation durch das Alter von der JVCG-Studie zumindest tendenziell bestätigt.

Der pU leitet abweichend von der vorliegenden Bewertung für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der Ergebnisse der Studie REVEL für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel ab.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUE***

Für den Endpunkt SUE zeigte sich basierend auf den Ergebnissen der Studie REVEL ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Für Patienten  $< 65$  Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ramucirumab + Docetaxel. Daraus ergibt sich für Patienten  $< 65$  Jahre für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. In der Gruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre zeigte sich hingegen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für Patienten  $\geq 65$  Jahre für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel.

Der geringere Schaden in der Subgruppe der Patienten  $< 65$  Jahre ist nicht abschließend nachvollziehbar, weil hier die Kombinationsbehandlung mit Ramucirumab + Docetaxel gegenüber der Monotherapie mit Docetaxel zu weniger SUE führt. Die Prüfung der SUE in

der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 27, für die Subgruppen lagen im Dossier keine detaillierten Angaben zu den einzelnen SUE vor) zeigt, dass diese nicht in großem Umfang auf Ereignisse, die auch durch eine Krankheitsprogression zustande kommen können, zurückzuführen sind. Der Effekt bildet deshalb vermutlich nicht primär einen Nutzen der Kombination durch die Verhinderung einer Krankheitsprogression ab. In der Gesamtschau ist der geringere Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel für Patienten < 65 Jahre aber mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet, insbesondere auch, weil sich für schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) für alle Altersgruppen ein höherer Schaden durch die Kombinationsbehandlung zeigt.

Die getrennte Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach Altersgruppen weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Beleg für die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter basierend auf den Ergebnissen der Studie REVEL ebenfalls identifiziert, diesen aber als nicht fazitrelevant erachtet.

Der pU leitet abweichend von der vorliegenden Bewertung für den Endpunkt SUE auf Basis der Ergebnisse der Studie REVEL für die Gesamtpopulation keinen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel ab.

### **Blutungen / Hämorrhagien**

Für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien zeigte sich sowohl ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht als auch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Histologie. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht alle interpretieren. Da für das Merkmal Histologie ein Beleg, für das Merkmal Geschlecht aber nur ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt, werden ausschließlich die Ergebnisse zu dem Merkmal Histologie für die Nutzenbewertung betrachtet. Für das Merkmal Geschlecht ergeben sich zudem übereinstimmend mit der Gesamtpopulation für Männer und Frauen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel.

Für das Merkmal Histologie zeigte sich für Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel. In der Gruppe der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom ergibt sich daher keine Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Beleg für die Effektmodifikation durch das Merkmal Histologie basierend auf den Ergebnissen der Studie REVEL ebenfalls identifiziert, diesen aber als nicht fazitrelevant erachtet. Der pU leitet für die Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel ab.

## **2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel folgende Bewertungen:

- einen Beleg für einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben für Patienten < 65 Jahre,
- einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden hinsichtlich SUE für Patienten < 65 Jahre,
- einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden hinsichtlich SUE für Patienten  $\geq 65$  Jahre,
- einen Beleg für einen höheren Schaden für die UE-Endpunkte Abbruch wegen UE und febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), einen Hinweis auf einen höheren Schaden für das spezifische UE Stomatitis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie
- einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für das spezifische UE Blutungen / Hämorrhagien für Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom.

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UE**

Eine Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den Abbrüchen wegen UE handelt, hängt von der Schwere der UE ab, die zum Abbruch geführt haben. In der Studie REVEL handelt es sich bei 50 % der Abbrüche (45 von 90 Abbrüchen) um Abbrüche wegen eines UE des Schweregrades  $\geq 3$  nach CTCAE. Für die Studie JVCG liegt diese Aufteilung nach Schweregrad nicht vor. Es gibt aber Informationen über den Anteil an Abbrüchen wegen SUE, dieser liegt bei 31 % (18 von 58 Abbrüchen) und damit deutlich unter 50 %. Daher werden die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UE der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

### Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien

Eine Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den Blutungen / Hämorrhagien handelt, hängt von der Schwere der UE ab. Dabei handelt es sich bei der Mehrzahl der Ereignisse um nicht schwere Blutungen eines CTCAE-Schweregrades < 3 (siehe Tabelle 17). Daher werden die Ergebnisse des Endpunkts Blutungen / Hämorrhagien der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe | Ramucirumab + Docetaxel vs.<br>Placebo + Docetaxel<br>Median der Zeit bis zum Ereignis<br>bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere<br>Veränderung<br>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mortalität</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                      |
| Gesamtüberleben                                                 |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                      |
| Alter                                                           |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                      |
| < 65 Jahre                                                      | Median: 11,33 bis 26,55 vs.<br>8,90 bis 14,65 Monate <sup>c</sup><br>HR: 0,73 [0,62; 0,86]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg                                                                              | Endpunktkategorie: Mortalität<br>0,85 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,95<br>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| ≥ 65 Jahre                                                      | Median: 9,20 bis 16,20 vs.<br>9,26 bis 13,96 Monate <sup>c</sup><br>HR: 1,06 [0,87; 1,29]<br>p = 0,551                                                                                                            | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt                                                     |
| <b>Morbidität</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                      |
| Symptomatik (LCSS, ASBI) <sup>d</sup>                           | Median: 22,34 vs. 9,17 Monate<br>HR: 0,93 [0,75; 1,15]<br>p = 0,510                                                                                                                                               | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt                                                     |
| Gesundheitszustand (VAS<br>des EQ-5D) <sup>e</sup>              | MW: -1,9 vs. -8,8<br>MD: 6,90 [0,21; 13,59]<br>P = 0,043<br>Hedges' g: 0,31 [0,01; 0,62]                                                                                                                          | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt                                                     |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                       |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                      |
|                                                                 | keine Daten verfügbar                                                                                                                                                                                             | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt                                                     |

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (Fortsetzung)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe | Ramucirumab + Docetaxel vs.<br>Placebo + Docetaxel<br>Median der Zeit bis zum Ereignis<br>bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere<br>Veränderung<br>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nebenwirkungen</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                             |
| SUE                                                             |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                             |
| Alter                                                           |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                             |
| < 65 Jahre <sup>d</sup>                                         | Median: 19,3 vs. 5,1 Monate<br>HR: 0,70 [0,56; 0,87]<br>p = 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                                                                             | Endpunktkategorie:<br>schwerwiegende / schwere<br>Nebenwirkungen<br>$0,75 \leq KI_o < 0,90$<br>geringerer Schaden, Ausmaß:<br>beträchtlich  |
| $\geq 65$ Jahre <sup>d</sup>                                    | Median: 2,8 vs. 7,4 Monate<br>HR: 1,54 [1,17; 2,03]<br>HR: 0,65 [0,49; 0,85] <sup>f</sup><br>p = 0,002<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                                        | Endpunktkategorie:<br>schwerwiegende / schwere<br>Nebenwirkungen<br>$0,75 \leq KI_o < 0,90$<br>höherer Schaden, Ausmaß:<br>beträchtlich     |
| Abbruch wegen UE                                                | Anteil: 9,3 % bis 40,4 % vs.<br>5,2 % bis 20,4 % <sup>c</sup><br>RR: 1,87 [1,37; 2,55]<br>RR: 0,53 [0,39; 0,73] <sup>f</sup><br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg <sup>g</sup>                               | Endpunktkategorie: nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>$KI_o < 0,80$<br>höherer Schaden, Ausmaß:<br>beträchtlich   |
| Schwere UE<br>CTCAE-Grad $\geq 3^h$                             | Median: 0,3 vs. 0,8 Monate<br>HR: 1,21 [1,06; 1,38]<br>HR: 0,83 [0,72; 0,94] <sup>f</sup><br>p = 0,004<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                                        | Endpunktkategorie:<br>schwerwiegende / schwere<br>Nebenwirkungen<br>$0,90 \leq KI_o < 1,00$<br>höherer Schaden, Ausmaß: gering              |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                             |
| Stomatitis CTCAE-Grad $\geq 3$                                  | Anteil: 4,3 % bis 6,4 % vs.<br>1,0 % bis 1,6 % <sup>c</sup><br>RR: 2,91 [1,48; 5,74]<br>RR: 0,34 [0,17; 0,68] <sup>f</sup><br>p = 0,002<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis                                            | Endpunktkategorie:<br>schwerwiegende / schwere<br>Nebenwirkungen<br>$KI_o < 0,75$ , Risiko < 5%<br>höherer Schaden, Ausmaß:<br>beträchtlich |

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (Fortsetzung)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ramucirumab + Docetaxel vs.<br>Placebo + Docetaxel<br>Median der Zeit bis zum Ereignis<br>bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere<br>Veränderung<br>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nebenwirkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                           |
| Febrile Neutropenie<br>CTCAE-Grad $\geq 3$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Anteil: 15,9 % bis 34,0 % vs.<br>10,0 % bis 18,4 % <sup>c</sup><br>RR: 1,65 [1,28; 2,14]<br>RR: 0,61 [0,47; 0,78] <sup>f</sup><br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg <sup>g</sup>                             | Endpunktkategorie:<br>schwerwiegende / schwere<br>Nebenwirkungen<br>$0,75 \leq KI_o < 0,90$<br>höherer Schaden, Ausmaß:<br>beträchtlich   |
| Blutungen / Hämorrhagien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                           |
| Histologie<br><br>Nicht-<br>Plattenepithelkarzinom <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Median: 14,5 vs. n.e. Monate<br>HR: 2,34 [1,73; 3,16]<br>HR: 0,43 [0,32; 0,58] <sup>f</sup><br>p = < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                                    | Endpunktkategorie: nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>$KI_o < 0,80$<br>höherer Schaden, Ausmaß:<br>beträchtlich |
| Plattenepithelkarzinom <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Median: n.e. vs. n.e. Monate<br>HR: 1,10 [0,68; 1,76]<br>p = 0,711                                                                                                                                                | höherer / geringerer Schaden nicht<br>belegt                                                                                              |
| <p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (<math>KI_o</math>)</p> <p>c: minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>d: Es standen ausschließlich Daten aus der Studie REVEL zur Verfügung.</p> <p>e: Es standen ausschließlich Daten aus der Studie JVCg zur Verfügung.</p> <p>f: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>g: Die Wahrscheinlichkeit Beleg ergibt sich in der vorliegenden Situation daraus, dass ein homogener signifikanter Effekt aus beiden Studien vorliegt und zusätzlich die bezogen auf den Endpunkt potenziell niedrig verzerrte Studie (JVCg) ein Gewicht von mindestens 25 % hat.</p> <p>h: Daten der Studie JVCg wurden für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.</p> <p>ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, <math>KI_o</math>: obere Grenze Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                           |

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 21 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Placebo + Docetaxel

| Positive Effekte                                                                                                                                                                                                                    | Negative Effekte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &lt; 65 Jahre</li> </ul> </li> </ul> Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &lt; 65 Jahre</li> </ul> </li> </ul> Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ≥ 65 Jahre</li> </ul> </li> <li>▪ Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3</li> <li>▪ Stomatitis CTCAE-Grad ≥ 3</li> <li>▪ Febrile Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3</li> </ul> Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering<br>Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich<br>Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
|                                                                                                                                                                                                                                     | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutungen / Hämorrhagien <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Nicht-Plattenepithelkarzinom</li> </ul> </li> <li>▪ Abbruch wegen UE</li> </ul> Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich<br>Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich                                                                                                |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Die Ergebnisse zeigen für 2 Endpunkte eine relevante Effektmodifikation durch das Alter. Im Folgenden wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patienten < 65 Jahre und Patienten ≥ 65 Jahre getrennt abgeleitet.

### Patienten < 65 Jahre

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte für die Patienten < 65 Jahre. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE). Der geringere Schaden ist mit einer zusätzlichen Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt 2.4.4), daraus ergibt sich aber keine Änderung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Den positiven Effekten stehen negative Effekte unterschiedlichen

Ausmaßes und unterschiedlicher Ergebnissicherheit gegenüber. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen findet sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden geringen Ausmaßes (schwere UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), ein Hinweis auf einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes (Stomatitis CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie ein Beleg für einen höheren Schaden ebenfalls beträchtlichen Ausmaßes (febrile Neutropenie CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Hinzu kommen in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ein Beleg für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes (Abbruch wegen UE) sowie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes (Blutungen / Hämorrhagien) ausschließlich für Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom. Insgesamt sind die negativen Effekte jedoch nicht so groß, dass sie den Mortalitätsvorteil von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gänzlich infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Patienten < 65 Jahre einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Ramucirumab in der Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

#### **Patienten $\geq 65$ Jahre**

Für die Patienten  $\geq 65$  Jahre verbleiben ausschließlich negative Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jeweils geringen und beträchtlichen Ausmaßes unterschiedlicher Wahrscheinlichkeiten (Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg). Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre damit einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab in der Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

Tabelle 22 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 22: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Subgruppe  | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------|
| Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen). | < 65 Jahre | Beleg für einen geringen Zusatznutzen           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ≥ 65 Jahre | Beleg für einen geringeren Nutzen               |
| a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.<br>b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel.<br>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                                                 |

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet.

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

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

### JVCG

Eli Lilly. A study of docetaxel and ramucirumab versus docetaxel and placebo in the treatment of stage IV non-small cell lung cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.01.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703091>.

Eli Lilly. A study of docetaxel and ramucirumab versus docetaxel and placebo in the treatment of stage IV non-small cell lung cancer: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.01.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01703091>.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, phase 2 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: study I4T-JE-JVCG; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Eli Lilly. A randomized, double-blind, phase 2 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: study I4T-JE-JVCG; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2015.

## REVEL

Eli Lilly. 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 [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfung. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.

Eli Lilly. A study of chemotherapy and ramucirumab versus chemotherapy alone in second line non-small cell lung cancer (NSCLC) participants who received prior first line platinum-based chemotherapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.08.2015 [Zugriff: 03.03.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01168973>.

Eli Lilly. A study of chemotherapy and ramucirumab versus chemotherapy alone in second line non-small cell lung cancer (NSCLC) participants who received prior first line platinum-based chemotherapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.08.2015 [Zugriff: 03.03.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01168973>.

Eli Lilly. 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: study I4T-MC-JVBA; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Eli Lilly. 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: study I4T-MC-JVBA; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Garon EB, Cao D, Alexandris E, John WJ, Yurasov S, Perol M. A randomized, double-blind, phase III study of docetaxel and ramucirumab versus docetaxel and placebo in the treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression after 1 previous platinum-based therapy (REVEL): treatment rationale and study design. Clin Lung Cancer 2012; 13(6): 505-509.

Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014; 384(9944): 665-673.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- Docetaxel oder Pemetrexed  
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)  
oder
- Gefitinib oder Erlotinib  
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)  
oder
- Crizotinib  
(nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen).

Aus diesen Optionen wählt der pU Docetaxel für die gesamte Zielpopulation als Vergleichstherapie. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

### **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)**

#### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bestimmung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. In die Untersuchung sollen randomisierte kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet eingeschlossen werden.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit folgender Einschränkung gefolgt.

#### **Patienten**

Der pU gibt an, Studien auszuschließen, die nur eine Subpopulation betrachten, die weitgehend nicht dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Bewertung auch Studien eingeschlossen, deren Patienten aus anderen Regionen oder ethnischen Gruppen stammen. Mithilfe von Subgruppenanalysen ist es in diesen Situationen aber möglich, eventuelle Effektmodifikationen durch die Region oder die Ethnie zu identifizieren. Falls solche Analysen zeigen, dass die Ergebnisse verschiedener Studien nicht zusammengefasst werden können, besteht die Möglichkeit der getrennten Darstellung sowie der inhaltlichen Bewertung, welche Studien für den deutschen Versorgungskontext als relevanter anzusehen wären. Dieses Vorgehen entspricht beispielsweise auch der Beschreibung im Cochrane Handbook zur Erstellung systematischer Reviews [6]. Hiernach sollten Einschränkungen bei der einzuschließenden Population gut begründet werden und vermieden werden, wenn keine biologischen oder soziologischen Begründungen vorliegen.

Die Einschränkung des pU hat Konsequenzen für die vorliegende Bewertung, da er bei der Selektion des Studienpools eine Studie, die ausschließlich japanische Patienten betrachtet, ausschließt und lediglich deskriptiv darstellt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

#### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

#### **Verzerrungsaspekte**

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

#### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

#### **Studiendesign**

Der pU gibt an, alle relevanten Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, einschließlich Patientenflussdiagramm) darzustellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

### ***Patientencharakteristika***

Der pU beschreibt die Patienten in den eingeschlossenen Studien anhand folgender demografischer und krankheitsspezifischer Daten: Alter, Geschlecht, geografische Region, ethnische Zugehörigkeit, ECOG-PS, messbare Erkrankung, Raucherverhalten, Histologie, EGFR-Status, bestes Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie, vorherige Erhaltungstherapie, Taxan-Vorthherapie, Bevacizumab-Vorthherapie, Zeit seit Vorthherapie, Zeit seit Erstdiagnose in Monaten, Tumorlast in cm und Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe / Gewebe.

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation. Einige der genannten Charakteristika (beispielsweise messbare Erkrankung) werden in der vorliegenden Bewertung nicht dargestellt.

### ***Endpunkte***

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und legt dar, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Die Auswahl und die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

### **Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

### **Meta-Analysen**

Der pU identifizierte nur 1 relevante Studie pro Substanzvergleich und führte daher keine Meta-Analyse durch. Abweichend vom pU wurden 2 relevante Studien identifiziert und in die vorliegende Dossierbewertung eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung wurden daher eigene Meta-Analysen mit zufälligen Effekten gemäß den Methoden des IQWiG [5] durchgeführt.

### **Sensitivitätsanalysen**

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen der Studie REVEL eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik und dieser Auswahl der Faktoren wird gefolgt. Studienübergreifende Sensitivitätsanalysen werden nicht beschrieben.

Da der Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der vorliegenden Bewertung als nicht relevant eingestuft wird, werden die Sensitivitätsanalysen hierzu nicht kommentiert.

Die Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit von Subgruppenanalysen waren nicht a priori geplant und wurden selektiv nur für den Endpunkt Gesamtüberleben und ausschließlich für die Studie REVEL erstellt (siehe auch Abschnitt 2.4.4).

### **Subgruppen / Effektmodifikatoren**

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d.h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU führte Interaktionstests für beide Studien (REVEL und JVCg) separat durch und stellt ausschließlich für die Studie REVEL diese umfassend in Modul 4 A seines Dossiers dar. Dies ist darin begründet, dass er die japanische Studie JVCg nur ergänzend darstellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Ramucirumab heranzieht. Da in der vorliegenden Bewertung beide Studien des pU als relevant eingestuft werden, erfolgt abweichend vom pU für jedes interessierende Subgruppenmerkmal ein Interaktionstest über beide Studien gemeinsam. Bei einem Hinweis auf oder einem Beleg für eine Interaktion zwischen den Subgruppen, wird im Fall von Homogenität innerhalb einer Subgruppe eine gemeinsame Aussage für die dort eingehenden Studien getroffen.

### **Indirekte Vergleiche**

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

##### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

### **Studienliste des pU**

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

### **Bibliografische Recherche**

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### **Suche in Studienregistern**

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal sowie EU Clinical Trials Register in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat mit den von ihm gewählten Suchbegriffen zur Indikation die Strategien eingeschränkt. Durch diese Einschränkung können Studien mit spezifischen Formen des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (z. B. das Adenokarzinom der Lunge) nicht zuverlässig gefunden werden, wie z. B. EUCTR2008-005615-18 aus einer vorangegangenen Dossierbewertung [7]. Eine Einschränkung auf die Indikation in den Studienregistern ICTRP Search Portal sowie EU Clinical Trials sollte nur vorgenommen werden, wenn eine ausreichende Variation an Suchbegriffen berücksichtigt wird [8].

### **Studienselektion**

Gemäß seiner Kriterien schließt der pU Studien aus, wenn diese Subpopulationen betrachten, die weitgehend nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Aufgrund dieses Kriteriums schließt er jedoch die für die vorliegende Bewertung relevante Studie JVCG, die ausschließlich in Japan durchgeführt wurde, aus. Da der pU die Ergebnisse der Studie JVCG ergänzend dargestellt hat, bleibt sein Vorgehen ohne weitere Konsequenz. Die Studie JVCG ist Teil des Studienpools der vorliegenden Bewertung (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängeln bei der Suche in Studienregistern sowie der Studienselektion nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Suche in Studienregistern wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert. Durch die vom pU abweichenden Einschlusskriterien wurde zusätzlich die Studie JVCG des pU als relevant selektiert.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU schließt die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie REVEL in seinen Studienpool ein, in der Ramucirumab + Docetaxel mit Placebo + Docetaxel verglichen wird. Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie REVEL für die vorliegende Bewertung wird gefolgt.

#### **Relevanz der Studie JVCG**

Der pU hat im Anwendungsgebiet mit der Studie JVCG eine zweite RCT durchgeführt, in der ebenfalls Ramucirumab + Docetaxel mit Placebo + Docetaxel verglichen wird. Die Studie wurde ausschließlich in Japan durchgeführt. Der pU beschreibt in Abschnitt 4.3.1.1.1 in Modul 4 A seines Dossiers, dass es sich bei der Studie JVCG um einen Grenzfall handle, da die Studie einerseits nur japanische Patienten einschliesse und damit weitgehend nicht dem deutschen Versorgungskontext entspreche, andererseits aber im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt worden sei. Die JVCG-Studie stelle eine sogenannte Bridging-Studie für Japan dar und das Studiendesign sei nicht entworfen worden, um statistische Unterschiede in der Wirksamkeit zu erkennen. Der pU gibt an, die Studie JVCG daher nicht für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, sie aber aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz deskriptiv darzustellen.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt und die Studie JVCG als relevant für die vorliegende Fragestellung und die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel eingeschätzt. Vielmehr besteht durch Einschluss der JVCG-Studie die Möglichkeit, die Bewertung des Zusatznutzens auf eine breitere und vollständigere Evidenzbasis zu stützen und beide Studien (REVEL und JVCG) gemeinsam metaanalytisch zu betrachten. Die Meta-Analysen wurden für die vorliegende Bewertung selbst berechnet.

Mithilfe von Subgruppenanalysen ist es in dieser Situation zudem möglich, eventuelle Effektmodifikationen durch die Region oder die Ethnie zu identifizieren. Falls solche Analysen zeigen, dass die Ergebnisse verschiedener Studien nicht zusammengefasst werden können, besteht die Möglichkeit der getrennten Darstellung. In einer heterogenen Situation werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Ergebnisse der Studie REVEL für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

## **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

### **2.7.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie REVEL wie auch der ergänzend dargestellten Studie JVCG befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Das Studiendesign und die Patientenpopulationen beider Studien sind in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

## **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

### ***Studie REVEL***

Der pU äußert sich zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie REVEL auf den deutschen Versorgungskontext. Dabei thematisiert er, dass in der Studie REVEL nur Patienten mit Krankheitsstadium IV und einem ECOG-PS  $\leq 1$  eingeschlossen wurden. Er sieht jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der vorliegenden Fragestellung als gegeben.

Hinsichtlich der Übertragbarkeit auf Patienten des Krankheitsstadiums IIIB (ohne Indikation für eine kurative Therapie) argumentiert der pU, dass es für die Patienten der palliativen Stadien IIIB und IV gemäß der letztgültigen deutschen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms keine getrennten Therapieempfehlungen gebe [9], diese eine ähnliche Diagnose hätten und der Übergang zwischen den Stadien fließend sei. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. So sind Patienten im Krankheitsstadium IV abweichend zu Stadium IIIB insbesondere durch das Vorliegen von Fernmetastasen charakterisiert. Aus der Situation, dass für die Patienten gleiche Therapieempfehlungen gelten, lässt sich nicht ableiten, dass sie auch gleichermaßen auf Therapien ansprechen. Eine Übertragbarkeit auf andere Krankheitsstadien müsste vielmehr mittels geeigneter Studiendaten gezeigt werden. Dies betrifft gleichermaßen die Situation der Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 1$ . Die Ergebnisse der vorliegenden Bewertung mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen von Ramucirumab für ältere ( $\geq 65$  Jahre) und jüngere ( $< 65$  Jahre) macht deutlich, dass eine Übertragbarkeit zwischen Patientengruppen in der vorliegenden Situation fraglich ist.

### ***Studie JVCG***

Der pU beschreibt außerdem, dass die eingeschlossenen Patienten der Studie JVCG nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprächen und die Ergebnisse der Studie daher nur ergänzend dargestellt würden. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt und die Studie JVCG als relevant für die vorliegende Bewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

#### **2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) liegen Auswertungen der Studie REVEL nur auf Grundlage von weniger als 70 % der Patienten vor. Damit ist ein bedeutsamer Teil der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt, sodass die zugehörigen Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht valide sind und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für den Endpunkt Symptomatik (LCSS, ASBI) liegen keine Auswertungen (Zeit bis zur Verschlechterung um 15 mm) aus der Studie JVCG vor, sodass die Ergebnisse dieser Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt der Studie REVEL ist unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht berücksichtigt, dass in die Auswertung für diesen Endpunkt Daten von relevanten Patientenanteilen (>10 %) nicht eingegangen sind. Auch wenn die Patienten, von denen schon zu Anfang kein beantworteter Fragebogen vorlag, in diese Überlebenszeitanalysen formal eingeschlossen wurden, ging durch sie de facto keine zusätzliche Information in diese Analyse ein. Für diesen Endpunkt wurde das Verzerrungspotenzial in Übereinstimmung mit dem pU als hoch eingestuft.

#### **2.7.2.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

#### **Metaanalytische Auswertung der Ergebnisse beider relevanter Studien**

Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Bewertung beide Studien im Anwendungsgebiet (REVEL und JVCG) herangezogen (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.7.2.3.2). Der pU hat hingegen die Studie JVCG nur ergänzend dargestellt. Die Meta-Analysen für die gemeinsame Betrachtung wurden daher für die vorliegende Bewertung selbst berechnet (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen

werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In den Studien REVEL und JVCG war das Gesamtüberleben operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache.

### ***Morbidität***

- PFS: nicht eingeschlossen

Das progressionsfreie Überleben war in den Studien REVEL und JVCG operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Das Eintreten einer Progression wurde anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus von RECIST Version 1.1 [10] bestimmt.

Der pU führt folgende Argumente dafür an, dass es sich beim PFS um einen relevanten Endpunkt handle. So würden die Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) das PFS als patientenrelevanten Nachweis eines Nutzens erachten. Zudem führt er Studien an, nach denen bei fortgeschrittener Krebserkrankung wie auch dem NSCLC ein verlängertes progressionsfreies Überleben mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert sei [11-13]. Dies würde auch durch eine Patientenpräferenzstudie unterstützt [14]. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt.

So ist es richtig, dass die EMA in ihrem Leitfaden in Erwägung zieht, dass der Endpunkt PFS einen Nutzen für Patientinnen und Patienten haben kann. Allerdings diskutiert die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit). Dies bedingt nicht, dass dieser Endpunkt zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem, dass das Gesamtüberleben klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [15,16] und die klinische Relevanz des über die RECIST-Kriterien erhobenen PFS aufgrund fehlender Erfassung von Symptomatik schwer zu bestimmen ist [16].

Hinsichtlich des postulierten Zusammenhangs zwischen progressionsfreiem Überleben und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind die vorgelegten Publikationen [11-13] nicht geeignet, PFS als validiertes Surrogat für gesundheitsbezogene Lebensqualität darzustellen [17]. Der pU selbst gibt in Abschnitt 4.5.4 in Modul 4 A seines Dossiers an, keine Surrogatendpunkte zu verwenden.

Auch die vom pU angeführte Patientenpräferenzstudie, die zeige, dass aus Patientensicht PFS zu den wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie zähle [14], ist nicht geeignet, die Patientenrelevanz des PFS zu zeigen, da in der Studie lediglich eine selektive Auswahl patientenrelevanter Attribute erfolgte und zum Beispiel Gesamtüberleben gänzlich als patientenrelevantes Attribut fehlte.

Zusammenfassend wird das PFS mit der in den Studien vorliegenden Operationalisierung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Tumorbewertung (objektives Ansprechen und Krankheitskontrollrate): nicht eingeschlossen

Wie das PFS wurde die Tumorbewertung in den beiden Studien anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus von RECIST Version 1.1 [10] bestimmt. Hinsichtlich der Nichtberücksichtigung des Endpunktes gelten grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente. Der pU verweist auf Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem objektiven Ansprechen und der Symptomatik oder der Überlebenszeit herstellen [18-22]. Auch diese Studien erfüllen nicht die Anforderungen einer Surrogatvalidierung [17].

- Symptomatik (LCSS-Fragebogen, Average Symptom Burden Index): eingeschlossen

Bei dem LCSS-Fragebogen handelt es sich um ein indikationsspezifisches Instrument zur Messung physischer und funktioneller Beeinträchtigungen durch die Erkrankung [23,24]. Das Instrument umfasst 9 Fragen, von denen 6 Fragen die Schwere der Symptome Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Atemnot, Bluthusten sowie Schmerzen während der letzten 24 Stunden erfassen. Die Schwere der Symptome wird auf einer VAS von 100 mm Länge durch den Patienten markiert, wobei 0 dem geringsten und 100 dem stärksten Ausmaß des Symptoms entspricht. Zur Erhebung der Symptomatik kann ein Mittelwert der 6 Symptom-Items als Average Symptom Burden Index (ASBI) ausgewertet werden.

In Übereinstimmung mit dem pU werden die Fragen 1 bis 6 des LCSS der Morbidität zugeordnet. Der pU legt für die Studie REVEL Auswertungen zu den Einzelfragen wie auch dem ASBI als Zeit bis zur Verschlechterung um 15 mm vor. Hierbei handelt es sich um die a priori geplante Auswertung. Dabei begründet der pU das Responsekriterium von 15 mm über einen verteilungsbasierten Ansatz [25]. Grundsätzlich sind ankerbasierte Verfahren zur Bestimmung eines Responsekriteriums im Sinne einer Minimal Important Difference zu bevorzugen [26]. In der vorliegenden Situation wird das Responsekriterium von 15 mm jedoch als verwertbar angesehen und die a priori festgelegte Auswertung der Symptomatik mittels ASBI für die Bewertung herangezogen.

Der pU legt zusätzlich post hoc erstellte Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um 10 mm (als Sensitivitätsanalyse), zum Anteil der Patienten deren Zustand sich verbessert hat, stabil geblieben ist oder sich verschlechtert hat sowie eine Veränderung der Symptomatik ab Studienbeginn in einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM-Analyse)

vor. Die MMRM-Analyse wird in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen, da die vom pU angegebene Anzahl an Patienten in der Analyse weniger als 70 % beträgt und somit ein bedeutsamer Teil der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde. Die zugehörigen Ergebnisse sind somit nicht valide und können für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

In der Studie JVCG wurde der LCSS ebenfalls erhoben. Es liegen jedoch ausschließlich Auswertungen für die Einzelfragen, nicht aber für den übergreifenden Symptomscore ASBI vor. Daher können die Ergebnisse des LCSS aus der JVCG-Studie nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

- Symptomatik (ECOG Performance Status): nicht eingeschlossen

Bei dem ECOG-PS handelt es um ein globales Instrument zur Erfassung des physischen Status von Patienten auf einer Skala von 0 (normale, uneingeschränkte Aktivität) bis 5 (Tod). Die Einstufung erfolgt dabei nicht durch den Patienten selbst, sondern die behandelnde Person. Der pU legt zudem auch keine Studien vor, nach denen der ECOG-PS als Instrument zur Erfassung der Symptomatik der Patienten validiert ist. Aus diesen Gründen wird der ECOG-PS in der vorliegenden Bewertung nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Der VAS des EQ-5D wurde in den beiden Studien REVEL und JVCG erhoben.

Der pU ordnet den Gesundheitszustand EQ-5D VAS der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu, abweichend vom pU wird dieser Endpunkt der Morbidität zugeordnet.

Der pU legt Auswertungen zur Änderung des Mittelwerts gegenüber dem Ausgangswert für die einzelnen Zyklen, zur Abschlussvisite sowie der Follow-up-Visite nach 30 Tagen vor. Die Auswertungen können jedoch ausschließlich für die Studie JVCG herangezogen werden. Hier liegen zum Zeitpunkt der Follow-up-Visite nach 30 Tagen Auswertungen für eine hinreichend große Anzahl von Patienten vor. Für die Studie REVEL liegen hingegen keine verwertbaren Daten vor, da ein bedeutsamer Teil der Patienten nicht in der Bewertung berücksichtigt wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS-Fragebogen, Gesamtscore): nicht eingeschlossen

Der LCSS ist bereits unter Morbidität beschrieben. Neben dem ASBI zur Erfassung der Symptomatik legt der pU Auswertungen des LCSS-Gesamtscores vor, der einen Mittelwert aller 9 Items darstellt. Neben den 6 oben dargestellten Fragen zu Symptomen handelt es sich zusätzlich um 3 Fragen zur Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung und der Lebensqualität allgemein. Der Einschätzung des pU, dass sich der Gesamtscore des LCSS zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heranziehen lässt, wird nicht gefolgt. So verweisen die Autoren der vom pU vorgelegten Publikationen zur Validierung des Instruments selbst darauf hin, dass der LCSS primär auf die funktionelle Dimension von Lebensqualität ausgerichtet ist [23]. Auch die vorgenommenen Validierungsschritte der vom pU vorgelegten Unterlagen beziehen sich auf die Validierung als Instrument zur Messung der Symptomatik, nicht aber auf eine Validierung als umfassendes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [24]. Daher wird der LCSS in der vorliegenden Bewertung ausschließlich als ASBI zur Erfassung der Symptomatik, nicht aber zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D Index Wert): nicht eingeschlossen.

Neben der VAS wurden in den vorliegenden Studien auch die übrigen 5 Dimensionen des EQ-5D erhoben. Der pU beschreibt selbst, dass der EQ-5D-Index nur populationsspezifisch interpretierbar ist und er diesen daher nicht berücksichtigt. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ : eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen im Studienbericht des pU unterschiedliche Angaben vor. So werden einerseits sogenannte „Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Any Study Drug Discontinuation“ berichtet. Hierbei handelt es sich auch um die Angaben, die im Studienbericht zur Aussage zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse herangezogen werden und die die Grundlage für den Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde gebildet haben [27]. In Abschnitt 4.3.1.3.1.8.1 in Modul 4 A seines Dossiers präsentiert der pU hingegen abweichende Angaben, die im Gesamtniveau höher

liegen und die sich ebenfalls im Studienbericht unter der Bezeichnung „Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation“ finden. Aus den Beschreibungen im Studienbericht lässt sich nicht entnehmen, wie die unterschiedlichen Auswertungen genau operationalisiert sind und ob es sich beispielsweise bei den Angaben in der einen Tabelle um eine Teilmenge der Angaben in der zweiten Tabelle handelt. Vor diesem Hintergrund wurden für die vorliegende Bewertung abweichend zum Vorgehen des pU die Angaben herangezogen, die im Studienbericht primär präsentiert werden und auch dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde zugrunde liegen.

Für die 3 UE-Endpunkte (SUE, schwere UE und Gesamtrate UE) legt der pU ausschließlich für die Studie REVEL Überlebenszeitanalysen sowie Hazard Ratios (HR) vor, während er für die JVCG-Studie nur Auswertungen vorlegt, die auf dem Anteil der Patienten mit Ereignis basieren, wie beispielsweise das Relative Risiko (RR). Um eine meta-analytische Betrachtung beider Studien zu ermöglichen, wurde daher in dieser Situation das RR für die REVEL-Studie wie auch der Effektschätzer der Meta-Analyse selbst berechnet (siehe Abschnitt 2.4.2).

- Spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Der pU präsentiert in Modul 4 A für beide Studien Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse. Hierbei handelt es sich jeweils um in den Studienberichten präspezifizierte Auswertungen, operationalisiert als definierte Listen von bevorzugten Begriffen (Preferred Terms) oder Standardised MedDRA Queries (SMQ).

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgte anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt: Stomatitis (Preferred Term [PT], CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Blutungen / Hämorrhagien (MedDRA-SMQ) sowie Teilauswertungen zu gastrointestinalen Blutungen (gemäß a priori festgelegter PT) und febrile Neutropenien (PT, CTCAE-Grad  $\geq 3$ ).

In Anhang C der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend für beide Studien alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von  $\geq 10$  % in mindestens einem der beiden Behandlungsarme auftraten, sowie alle schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit einer Häufigkeit von  $\geq 2$  % und SUE beziehungsweise Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 1$  % (Tabelle 26 bis Tabelle 33).

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU betrachtet in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen, die in den Studien zumeist a priori spezifiziert waren. Von diesen Subgruppen wurden Alter ( $<65$  Jahre,  $\geq 65$  Jahre), Geschlecht (Männer, Frauen), die geographische Region (Japan / Ost-Asien, Rest der Welt), Raucherverhalten (Nieraucher, Raucher), Histologie (Nicht-Plattenepithelkarzinom, Plattenepithelkarzinom) und zusätzlich zum pU das Vorliegen von Hirnmetastasen (ja, nein) berücksichtigt.

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Alter stellt der pU Auswertungen zu 2 unterschiedlichen Trennpunkten zur Verfügung: <65 Jahre versus  $\geq 65$  Jahre sowie <70 Jahre versus  $\geq 70$  Jahre zur Verfügung. Da es sich bei dem ersten Trennwert um die ursprünglich a priori spezifizierte Auswertung der Studie REVEL handelt, wird dieser für die Nutzenbewertung herangezogen. Der zweite Trennwert wurde erst in der 5. Version des Statistischen Analyseplans zusätzlich definiert.

Da die Studie JVCG ausschließlich in Japan durchgeführt wurde, ermöglicht die Analyse nach geographische Region getrennt für asiatische und nicht-asiatische Patienten die Betrachtung einer möglichen Effektmodifikation neben der Prüfung auf Heterogenität zwischen den Studien.

#### ***Vollständigkeit der Subgruppenanalysen***

Der pU gibt an, für die von ihm nur ergänzend dargestellte Studie JVCG, ausschließlich Auswertungen zu Subgruppen vorzulegen, die bereits im Studienbericht vorlagen. Zusätzliche Analysen und Berechnungen wie beispielsweise Interaktionstests wurden nicht durchgeführt. In Modul 4 A seines Berichts beschreibt er zudem, dass Ergebnisse zu Subgruppenanalysen aus der Studie JVCG nur vorgelegt werden, um zu überprüfen, ob sich potenzielle Effektmodifikatoren replizieren lassen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt und im Studienbericht vorhandene Subgruppenanalysen der Studie JVCG ebenfalls berücksichtigt.

Für das Merkmal Hirnmetastasen liegen keine Auswertungen aus der Studie JVCG vor, da dieses Merkmal nicht präspezifiziert war. Für die übrigen Merkmale liegen Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben und für den UE-Endpunkt schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) vor.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ramucirumab herangezogen.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ramucirumab herangezogen.

#### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ramucirumab herangezogen.

## **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die von ihm eingeschlossene Studie REVEL der Evidenzstufe Ib zu und schätzt das Verzerrungspotenzial als niedrig ein. Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte gibt der pU an, dass sich auf der Basis der Studie REVEL für alle Endpunkte Hinweise ableiten lassen. Hinsichtlich der Validität der eingeschlossenen Endpunkte wird dem pU nur teilweise gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Abweichend von der Einschätzung des pU wird für die vorliegende Bewertung neben der REVEL auch die Studie JVCG zur Ableitung des Zusatznutzens von Ramucirumab herangezogen. Sofern für die jeweiligen Endpunkte Ergebnisse aus beiden Studien vorliegen, lassen sich daher maximal Belege für einen Zusatznutzen ableiten. Dabei hängt die Aussagekraft der Nachweise auf Endpunktebene jeweils von der Ergebnissicherheit auf Endpunktebene ab.

### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet auf Basis der Studie REVEL für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Placebo + Docetaxel ab.

Er begründet dies mit einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben und jeweils Hinweisen auf einen erheblichen Zusatznutzen bei den Endpunkten progressionsfreies Überleben und Tumorbewertung. Demgegenüber identifiziert der pU auf Basis der Ergebnisse der UE-Endpunkte einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes von Ramucirumab. Der pU leitet seinen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ab, da er zwar Effektmodifikationen identifiziert, diese aber als nicht fazitrelevant einstuft. Zudem sieht er die Übertragbarkeit auf die gesamte Zulassungspopulation als gegeben.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU bei der Zusammensetzung des relevanten Studienpools (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), der

Relevanz der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) sowie der Übertragbarkeit auf die gesamte Zulassungspopulation (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Zudem ergeben sich aus den Subgruppenanalysen Belege für Effektmodifikationen durch das Merkmal Alter für die Endpunkte Gesamtüberleben und SUE (siehe Abschnitt 2.4.4).

Eine detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

## **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ramucirumab eingesetzt.

### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ramucirumab herangezogen.

### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU beschreibt die Erkrankung nachvollziehbar. Zur Bestimmung der Zielpopulation berücksichtigt der pU sowohl die Fachinformation von Ramucirumab als auch den Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU führt aus, dass Ramucirumab das erste zielgerichtete Arzneimittel ist, welches bei Progression nach Erstlinien-Therapie unabhängig von der Histologie in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt werden kann. Der Bedarf an verbesserten Therapieoptionen wird somit gedeckt.

##### **3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Die 5-Jahres-Prävalenz ermittelt der pU auf Basis der Angaben des RKI für die Jahre 2004 bis 2011 anhand exponentieller Glättung, um die jüngsten Datenpunkte stärker zu gewichten. Er geht von einer 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkrebses für das Jahr 2015 von 84 114 Patienten aus.

Über 6 Rechenschritte grenzt der pU diese Patientengruppe auf die Zielpopulation ein. Dabei berechnet der pU jeweils einen Anteilswert.

###### **1) Lungenkrebspatienten mit NSCLC**

Der pU ermittelt den Anteil von Patienten mit NSCLC (80,3 % bis 82 %) analog zu dem Vorgehen des Dossiers zu Nintedanib [28] aus 3 Quellen: den Auswertungen des Tumorregisters München zum kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom [29], einem durch die Industrie geförderten Tumorregisters und einem Vortrag zur Epidemiologie des Lungenkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und des Kooperationsverbunds Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister [30].

###### **2) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV**

Der pU ermittelt einen Anteil von 61,6 % bis 66,1 % der NSCLC-Patienten, die die Stadien IIIB/IV aufweisen. Als Quellen zieht er hier die multinationale europäische EPICLIN-Lung Beobachtungsstudie [31], in der 513 deutsche Patienten aus 10 Zentren eingeschrieben sind und ein Poster zu einem Kongress aus dem Jahr 2013 (ISPOR, 16th Annual European Congress, 2-6 November, 2013, Dublin, Ireland) [32] heran.

### 3) NSCLC-Patienten in Erstlinientherapie

Der pU ermittelte einen Anteil von 76,9 % bis 78,53 % der NSCLC-Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten. Als Quellen zieht er wieder die Daten der EPICLIN-Lung Beobachtungsstudie [31] und die im Dossier zu Nintedanib berichteten Angaben aus dem TLK Register heran.

### 4) NSCLC-Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie

Zur Abschätzung, wie viele Patienten der NSCLC-Patienten in Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden, zieht der pU ebenfalls die EPICLIN-Lung Beobachtungsstudie [31] heran. Er ermittelt einen Anteil von 11 % im Stadium IV, die keine platinbasierte Erstlinientherapie erhalten haben. Er trifft die Annahme, dass 89 % der Patienten im Stadium IIIB und IV eine platinbasierte Erstlinientherapie erhalten haben.

### 5) NSCLC-Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie, die eine Zweitlinien-Therapie beginnen

Zur Schätzung der Patienten in Zweitlinientherapie nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie zieht der pU ebenfalls die EPICLIN-Lung Beobachtungsstudie [31] und Daten eines Register [33] heran. Demnach sind 40 % bis 44,4 % für eine weitere Chemotherapie geeignet.

### 6) Übertragung der Ergebnisse auf die GKV-Versicherten

Der pU geht von einem Anteil in Höhe von 86,81 % GKV-Versicherten. Daraus ergeben sich 9888 bis 12 282 Patienten als GKV-Zielpopulation im Jahr 2016.

## **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Datenlage in Deutschland für diese Zielpopulation ist unsicher. Die vom pU ermittelten Anteilswerte liegen aber im Vergleich zu anderen Dossiers mit der Indikation NSCLC bis auf die Angaben zum Anteil der Patienten mit einer Zweitlinientherapie in einem plausiblen Bereich. Die Patientenkollektive lassen bei einigen Anteilsberechnungen nicht die spezifischen Eigenschaften erkennen, die für die Ermittlung erforderlich sind. Zusammenfassend ist eine Übertragbarkeit und Generalisierbarkeit der Daten eingeschränkt. Die vom pU angegebene Obergrenze ist unterschätzt und die Untergrenze überschätzt.

Als Ausgangswert zieht der pU die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 heran. Patienten, die in 2016 neu erkranken, vernachlässigt er hiermit. Für die Untergrenze sollte daher die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 (85 657) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz 2015 plus die erwartete Inzidenz 2016 (84 114 + 57 245) herangezogen werden. Diesen Vorgaben liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.

Der vom pU ermittelte Anteil der NSCLC-Patienten in Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie im Schritt 4 stellt eine Überschätzung dar. Aus der vom pU zitierten Quelle ergeben sich 66,3 % der deutschen Studienteilnehmer, die im Stadium IV in der Erstlinie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben [31].

Der vom pU gewählte minimale Anteil der Patienten in Zweitlinientherapie im Schritt 5 ist nicht valide. Er bezieht sich hierbei auf aktuelle Auswertungen eines Registers [33]. Unklar bleibt hier, ob sich die Auswertung auf Patienten in Stadium IIIB und IV beziehen. Im Dossier zu Nintedanib berichtete der pU ebenfalls von Angaben aus diesem Register. Hier lag der Anteil der Patienten mit Stadium IIIB und IV bei 31,3 % [28]. Dieser Anteil wird bei der eigenen Berechnung als Minimumwert verwendet.

Der Anteil der Patienten in Zweitlinientherapie, für die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie infrage kommt, wurde durch die Patienten operationalisiert, die in der Versorgungsrealität eine Zweitlinie erhalten. Der pU trifft somit die Annahme, dass alle Patienten, die eine Zweitlinienchemotherapie erhalten haben auch hierfür infrage kommen. Diese Operationalisierung birgt eine Unsicherheit in 2 Richtungen, denn Patienten könnten eine Chemotherapie erhalten haben, obwohl sie nicht mehr dafür infrage kommen, und vice versa.

Folgt man dem Vorgehen des pU in den Schritten 1-3 sowie 6 und unter der Annahme, dass 66,3 % in Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt werden (Schritt 4) und 31,3 % bis 44 % für Patienten in Zweitlinientherapie infrage kommen (Schritt 5) ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 5870 bis 15 376 Patienten.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Aufgrund der steigenden Neuerkrankungen bei Frauen und des demografischen Wandels geht der pU davon aus, dass die Prävalenz des Lungenkrebs weiter ansteigt.

#### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen. Bei der Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens wird jedoch ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten < 65 Jahre und Patienten  $\geq$  65 Jahre identifiziert. Dadurch werden die Patienten für die Nutzenbewertung in Patienten < 65 Jahre und Patienten  $\geq$  65 Jahre unterteilt. Zur Verteilung der Patienten in der Zielpopulation liegen diesbezüglich keine Angaben im Dossier vor. Daher ist die Größe der Subgruppen nicht quantifizierbar.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

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

Aus der Bestimmung des G-BA ergibt sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Docetaxel oder Pemetrexed  
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)  
oder
- Gefitinib oder Erlotinib  
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)  
oder
- Crizotinib  
(nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)

Der pU stellt die Kosten für die zu bewertende Therapie und für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Fachinformationen geben keine maximale Therapiedauer an [34-38] bzw. empfehlen „die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortzusetzen“ [3]. Der pU stellt die Behandlungsdauer jeweils für ein Jahr und für eine mediane Therapiedauer, „sofern verfügbar“, „auf der Grundlage der Fachinformationen bzw. der Originalpublikationen“ dar. Die Bewertung der Kosten erfolgt für die Behandlungsdauer von einem Jahr, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

### **3.2.2 Verbrauch**

Der Verbrauch von Ramucirumab richtet sich nach dem Körpergewicht, welches der pU den aktuellen durchschnittlichen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 entnimmt [39].

Der Verbrauch von Docetaxel und Pemetrexed richtet sich nach der Körperoberfläche, welche der pU anhand der Dubois-Formel und den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet [39].

Der pU berechnet für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Docetaxel Monotherapie und Pemetrexed einen Jahresdurchschnittsverbrauch und vernachlässigt dabei den Verwurf.

Die Angaben zum Verbrauch von Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib entsprechen den Fachinformationen.

### 3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten aller Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2015 bzw. 01.02.2016 (Ramucirumab) wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU entnimmt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aus den Angaben der Fachinformationen [3,34,35,38]. Dabei setzt er einige Kosten an, die sich nur auf bestimmte Personengruppen beziehen, z. B. Leberfunktionstests (Docetaxel) und Überprüfung der Gerinnungsparameter (Ramucirumab). Für Gefitinib berücksichtigt der pU nicht die Kosten für Leberfunktionstests, obwohl sie für alle Patienten empfohlen werden.

Der pU berechnet Kosten für Dexamethason bei der Gabe von Docetaxel, obwohl dies nicht zwingend von der Fachinformation vorgesehen ist. Die Kosten für die Prämedikation mit einem Antihistaminikum vor der Infusion mit Ramucirumab werden nicht berechnet.

Bei der Prämedikation von Pemetrexed mit Dexamethason wird kein Herstellerrabatt berücksichtigt und für Folsäure kein Arzneimittel, sondern ein Nahrungsergänzungsmittel gewählt.

Der pU berechnet die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe für Ramucirumab, Docetaxel und Pemetrexed korrekt.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU aufgeführten Jahrestherapiekosten weisen ausschließlich die Arzneimittelkosten auf. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe vernachlässigt der pU in der Darstellung zu den Jahrestherapiekosten.

Der pU weist die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel mit 96 967,15 € aus, für Docetaxel mit 20 025,02 € und für Pemetrexed mit 66 669,75 €. Neuberechnungen ergeben Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 104 163,08 € für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, 22 596,40 € für Docetaxel und 70 628,54 € für Pemetrexed. Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen aufgrund der Berücksichtigung des Verwurfs.

Der pU beziffert die Arzneimittelkosten pro Patient mit 32 408,35 € für Erlotinib, mit 39 693,75 € für Gefitinib sowie mit 74 043,90 € für Crizotinib. Diese Angaben sind plausibel.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Zahlenangaben zu einem Versorgungsanteil. Er weist unter anderem auf die Kontraindikationen von Ramucirumab und Docetaxel und auf andere zugelassenen Behandlungsoptionen hin.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU angegebene Obergrenze der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar, da er die Patienten, die in 2016 neu erkranken, nicht einbezieht. Die Untergrenze stellt eine Überschätzung dar, da u. a. der vom pU gewählte Anteil der Patienten in Zweitlinientherapie sich vermutlich nicht auf Patienten in Stadium IIIB und IV bezieht. Folgt man dem Vorgehen des pU unter Ausnahme der Schritte 4 (Anteil von 66,3 % in Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie) und 5 (Anteil von 31,3 % bis 44 % für Patienten in Zweitlinientherapie) ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 5870 bis 15 376 Patienten.

Die vom pU aufgeführten Jahrestherapiekosten weisen ausschließlich die Arzneimittelkosten für die jeweilige Therapie auf. Der pU vernachlässigt bei den parenteral anzuwendenden Arzneimitteln den Verwurf. Dadurch kommt es zu einer Unterschätzung der Arzneimittelkosten für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Docetaxel und Pemetrexed. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten für Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib sind plausibel. Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe, die der pU in den Jahrestherapiekosten nicht aufführt.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ramucirumab ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: Ramucirumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Subgruppe  | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------|
| Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen). | < 65 Jahre | Beleg für einen geringen Zusatznutzen           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ≥ 65 Jahre | Beleg für einen geringeren Nutzen               |
| a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.<br>b: Gemäß Zulassung erfolgt die Anwendung von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel.<br>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                                                 |

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

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

Tabelle 24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel)                                                                             | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                             | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup> | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ramucirumab + Docetaxel                                                                                                               | Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie davon: | 9888 – 12 282                                               | Die vom pU angegebene Untergrenze ist überschätzt, da u. a. der vom pU gewählte Anteil der Patienten in Zweitlinientherapie sich vermutlich nicht auf Patienten in Stadium IIIB und IV bezieht. Die vom pU angegebene Obergrenze stellt eine Unterschätzung dar, da er die Patienten, die in 2016 neu erkranken, nicht berücksichtigt. Folgt man dem Vorgehen des pU in den Schritten 1-3 sowie 6 und unter der Annahme, dass 66,3 % in Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt werden (Schritt 4) und 31,3 % - 44 % für Patienten in Zweitlinientherapie infrage kommen (Schritt 5) ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 5870 bis 15 376 Patienten. |
|                                                                                                                                       | < 65 Jahre                                                                                                                                  | nicht quantifizierbar auf Basis der Angaben im Dossier      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                       | ≥ 65 Jahre                                                                                                                                  |                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| a: Angaben des pU<br>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer |                                                                                                                                             |                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel,<br>zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                              | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>a</sup> | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ramucirumab + Docetaxel                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 96 967,15                                          | Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese stellen eine Unterschätzung dar, da der pU den Verwurf vernachlässigt. Eine Neuberechnung ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 104 163,08 € für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, 22 596,40 € für Docetaxel und 70 628,54 € für Pemetrexed.<br>Hinzu kommen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe. |
| Docetaxel                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie<br>(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie;<br>Gefitinib und Erlotinib nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden;<br>Crizotinib nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen) | 20 025,02                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Pemetrexed                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 66 669,75                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Erlotinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 32 408,35                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gefitinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 39 693,75                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Crizotinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 74 043,90                                          | Hinzu kommen geringfügige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Gefitinib und Crizotinib.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.<br/> ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ramucirumab sind detailliert in der Fachinformation (FI), Gebrauchsinformation sowie im EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) dargelegt.*

*Generell darf Ramucirumab nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.*

*Die empfohlene Dosis von Ramucirumab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus vor der Docetaxel-Infusion. Die empfohlene Dosis von Docetaxel beträgt 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) als intravenöse (i. v.) Infusion über etwa 60 Minuten an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. Für ostasiatische Patienten sollte eine reduzierte Docetaxel-Startdosis von 60 mg/m<sup>2</sup> in Erwägung gezogen werden. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortzusetzen.*

*Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) empfohlen. Kam es bei einem Patienten bereits zu infusionsbedingten Reaktionen (IR) Grad 1 oder 2 unter Ramucirumab, muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Die FI von Docetaxel ist bzgl. spezifischer Dosierungsanweisungen, Prämedikationsanforderungen und zusätzlicher Informationen zu beachten.*

*Dosisanpassungen bzw. eine Therapieunterbrechung / ein Therapieabbruch sind bei folgenden Ereignissen in Abhängigkeit vom Schweregrad vorzunehmen:*

- IR*
- Hypertonie*
- Proteinurie*
- Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung*
- Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)*
- Gastrointestinale Perforationen (GIP)*
- Schwere Blutungen*
- Spontane Entwicklung von Fisteln*

*Cyramza wird als i. v. Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht und darf nicht als i. v. Bolus verabreicht werden. Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von IR zu beobachten, und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.*

*Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff. Für NSCLC: Vorliegen einer Tumorkavitation oder Tumorbeteiligung an großen Gefäßen.*

*Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind bzgl. folgender Situationen zu beachten:*

*- ATE, GIP, schwere Blutung, Lungenblutung bei NSCLC, IR, Hypertonie, beeinträchtigte Wundheilung, Leber- und Niereninsuffizienz, Fisteln, Proteinurie, Stomatitis, ältere Patienten mit NSCLC*

*Die schwersten NW im Zusammenhang mit einer Ramucirumab-Behandlung (als Monotherapie oder in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie) waren:*

- GIP*
- Schwere gastrointestinale Blutungen*
- ATE*

*Die häufigsten NW, die bei mit Ramucirumab behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Neutropenie, Fatigue / Asthenie, Leukopenie, Epistaxis, Diarrhö, Stomatitis.*

*Der genehmigte EU-RMP bewertet wichtige identifizierte Risiken. Zusätzlich zur routinemäßigen Pharmakovigilanz werden für spezielle Risiken / Populationen gezielt weitere Sicherheitsdaten erhoben.*

*Entsprechend Anhang IID der europäischen Zulassungstexte des (EU-RMP) besteht folgende Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung:*

- Dosisfindungs-, Pharmakokinetik- und Unbedenklichkeitsstudie zur Monotherapie: Magenkarzinom.“*

## 5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).
3. Lilly. Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 22.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Ratiopharm. Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 27.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
6. Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [online]. 03.2011 [Zugriff: 29.03.2016]. URL: [http://handbook.cochrane.org/front\\_page.htm](http://handbook.cochrane.org/front_page.htm).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-17 [online]. 13.08.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 318). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-17\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: [https://www.iqwig.de/download/GA14-01\\_Arbeitspapier\\_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf).
9. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie 2010; 64(Suppl 2): e1-e164.
10. 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): 228-247.
11. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, Van de Poll-Franse LVC. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. J Cancer Surviv 2009; 3(3): 164-173.

12. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 46.
13. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis SC. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open* 2014; 4(10): e005762.
14. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2015; 16(6): 657-670.
15. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 21.07.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).
16. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for oncology for revision of the anticancer guideline [online]. 27.12.2012 [Zugriff: 21.07.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf).
18. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol* 2009; 20(3): 460-464.
19. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008; 17(1): 26-32.
20. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2946-2954.
21. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freemantle N, Irs A et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7(9): 741-746.
22. Lara PN Jr, Redman MW, Kelly K, Edelman MJ, Williamson SK, Crowley JJ et al. Disease control rate at 8 weeks predicts clinical benefit in advanced non-small-cell lung cancer: results from Southwest Oncology Group randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 463-467.

23. 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-S58.
24. 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): 2087-2098.
25. 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): 30-36.
26. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. J Clin Epidemiol 2008; 61(2): 102-109.
27. European Medicines Agency. Cyramza: European public assessment report; variation EMEA/H/C/002829/II/0003 [online]. 17.12.2015 [Zugriff: 27.04.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002829/WC500203169.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002829/WC500203169.pdf).
28. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Vargatef): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 19.12.2014. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19\\_Modul3A\\_Nintedanib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf).
29. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben; C33, C34; nicht-kleinzell. BC [online]. 25.03.2014. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_C34n\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf).
30. Merk J, Reinecke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. In: 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz (im Rahmen des Deutschen Krebsskongresses); 21.02.2014; Berlin, Deutschland. URL: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge\\_vortrag\\_drmerk\\_%2021022014.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf).
31. Carrato A, Vergnenegre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Curr Med Res Opin 2014; 30(3): 447-461.

32. Schmidt U, Drechsler M, Assmann G, Kempel A. Assessment of patient population with NSCLC by stage, ECOG-PS, EGFR mutation status and line of therapy in Germany [Poster]. ISPOR 16th Annual European Congress; 02.-06.11.2013 Dublin, Ireland.
33. Marschner N, Bertram M, Von Verschuer U, Kopfmann S, Tessen HW. Overall survival and sequential treatment of patients with advanced NSCLC in German outpatients centres: data from the clinical TLK Registry. *Onkologie* 2013; 36(Suppl 7): 29.
34. Sanofi. Taxotere 20 - 160 mg: Fachinformation [online]. 05.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
35. Lilly. Alimta: Fachinformation [online]. 11.2012. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
36. Roche. Tarceva: Fachinformation [online]. 12.2013. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
37. AstraZeneca. Iressa 250mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
38. Pfizer. Xalkori 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 11.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
39. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile).

## Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu eingeschlossenen Endpunkten

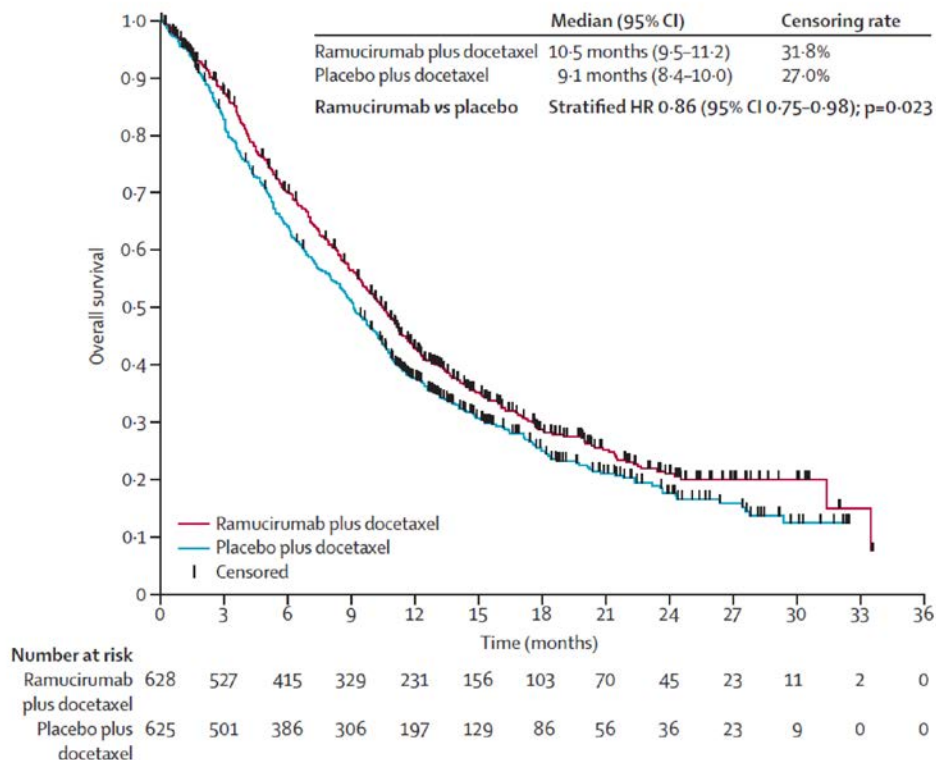


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, ITT-Population)

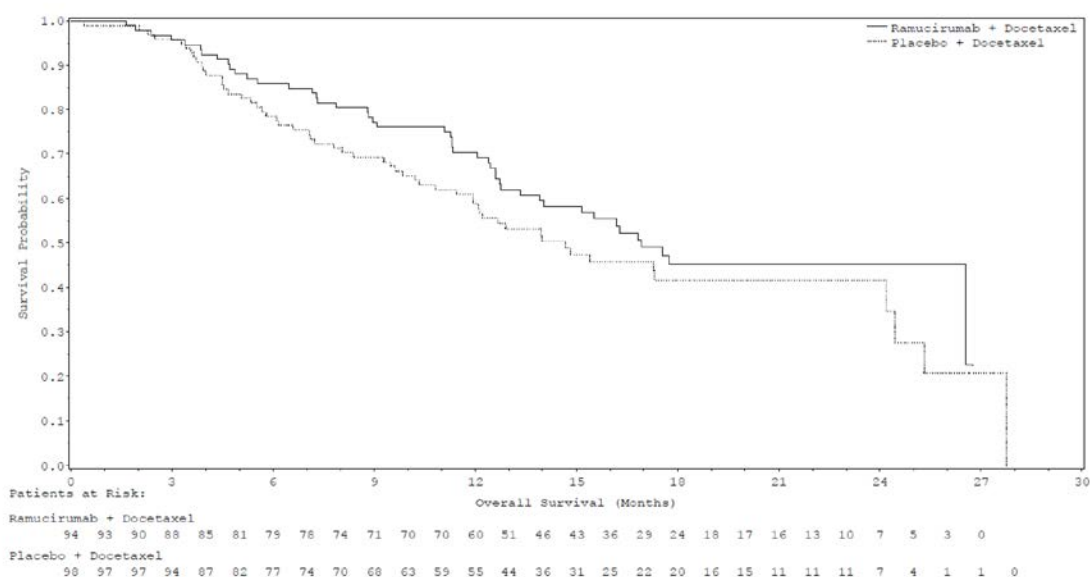


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCg, FAS-2-Population)

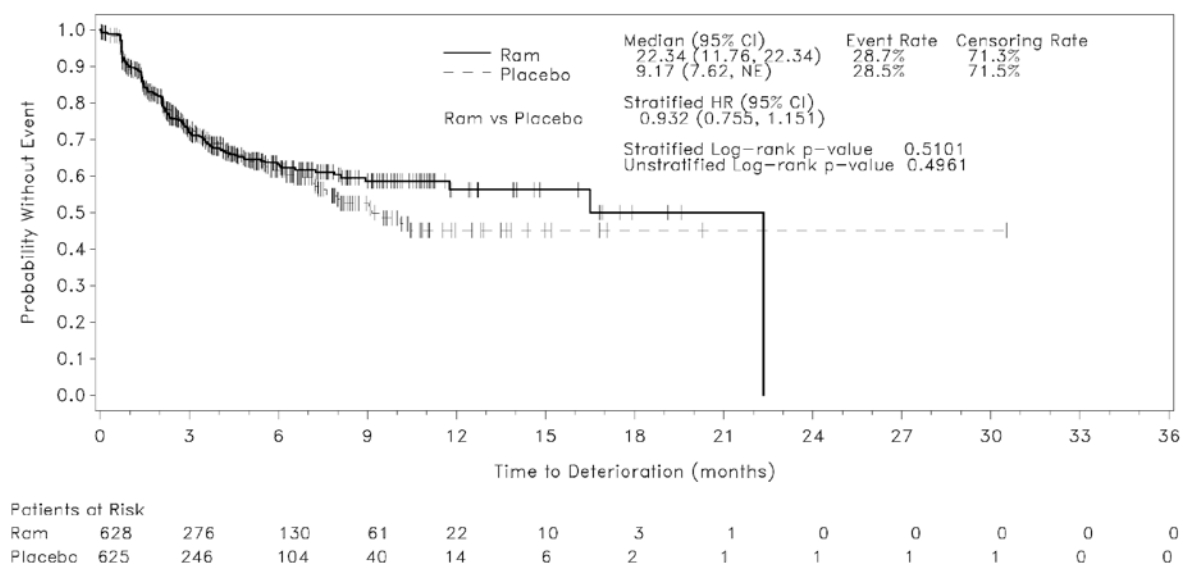


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik (LCSS, ASBI) – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, ITT)

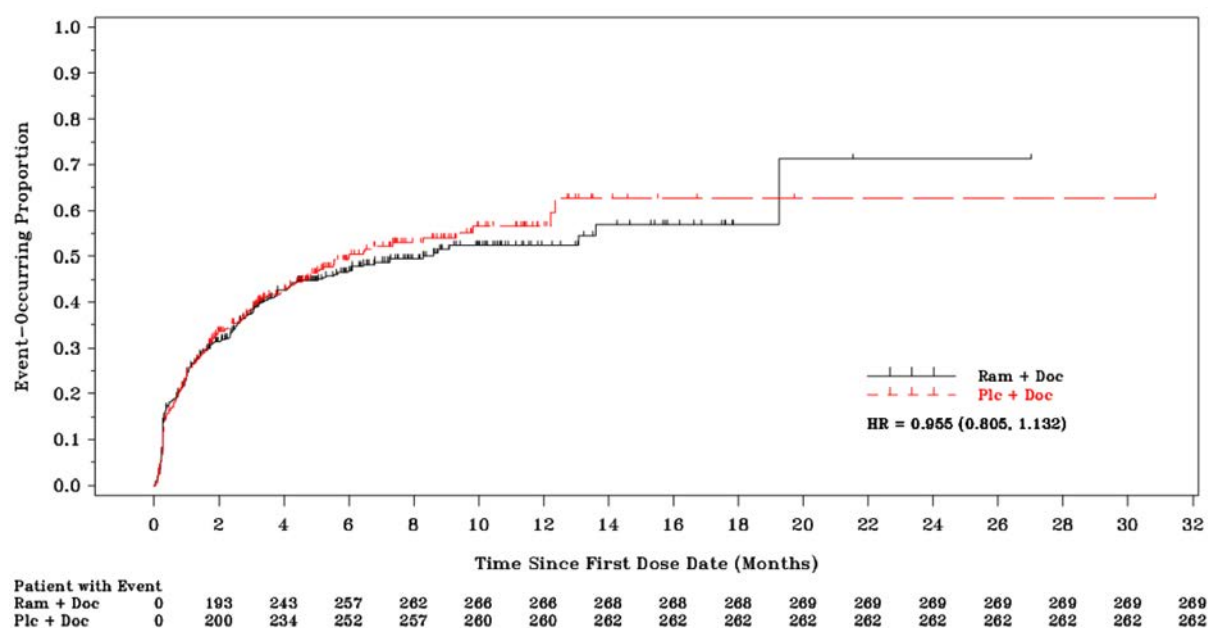


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG, FAS-2-Population)

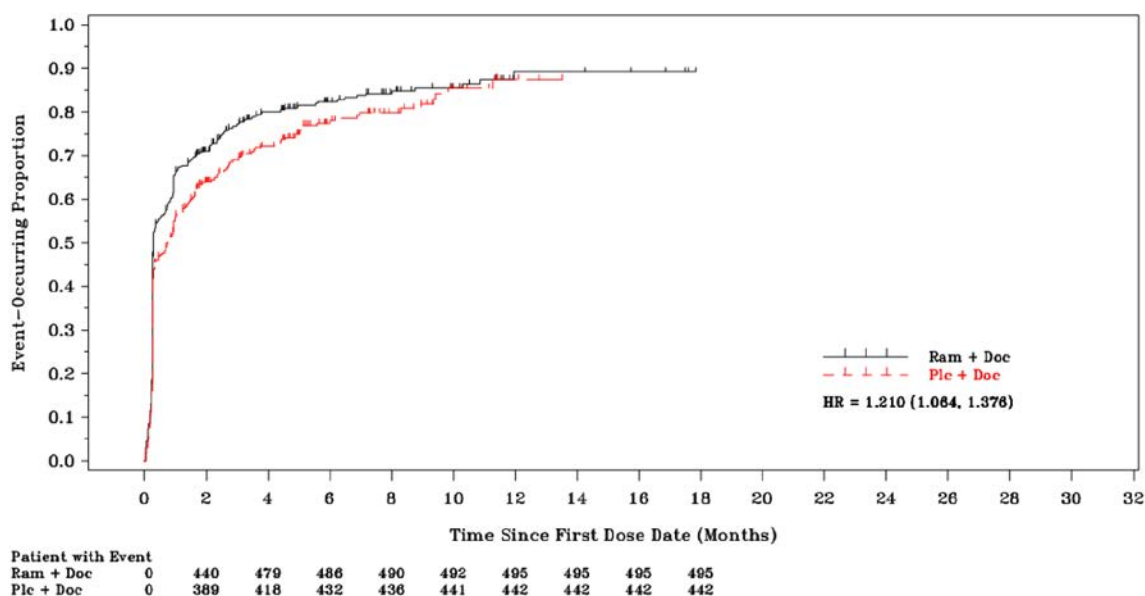


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad  $\geq 3$  aus RCT (REVEL, Safety-Population)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG, FAS-2-Population)

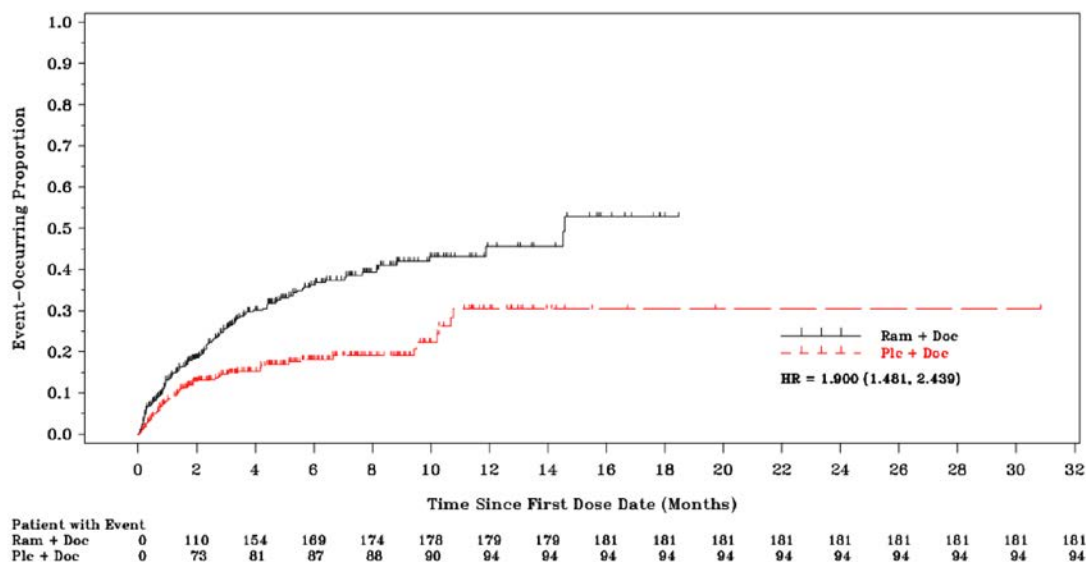


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG, FAS-2-Population)

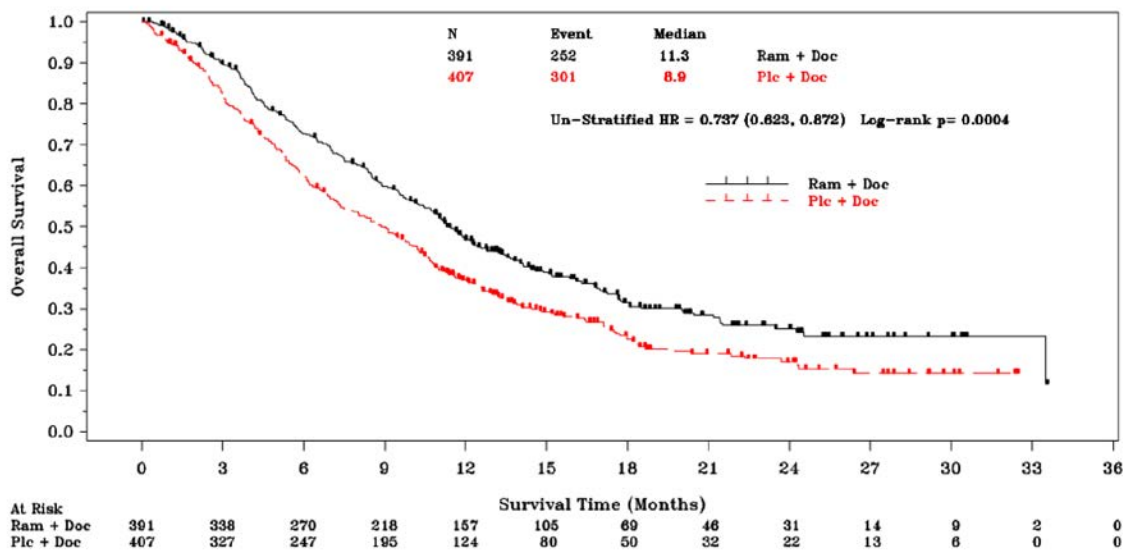


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, Subgruppe: Alter < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, ITT-Population)

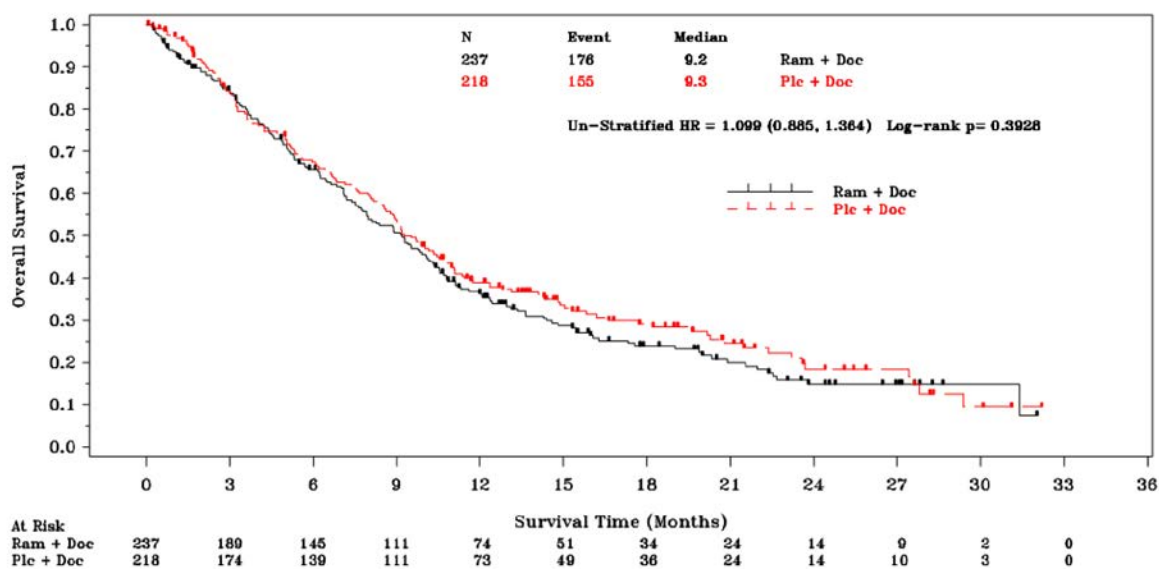


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, ITT-Population)

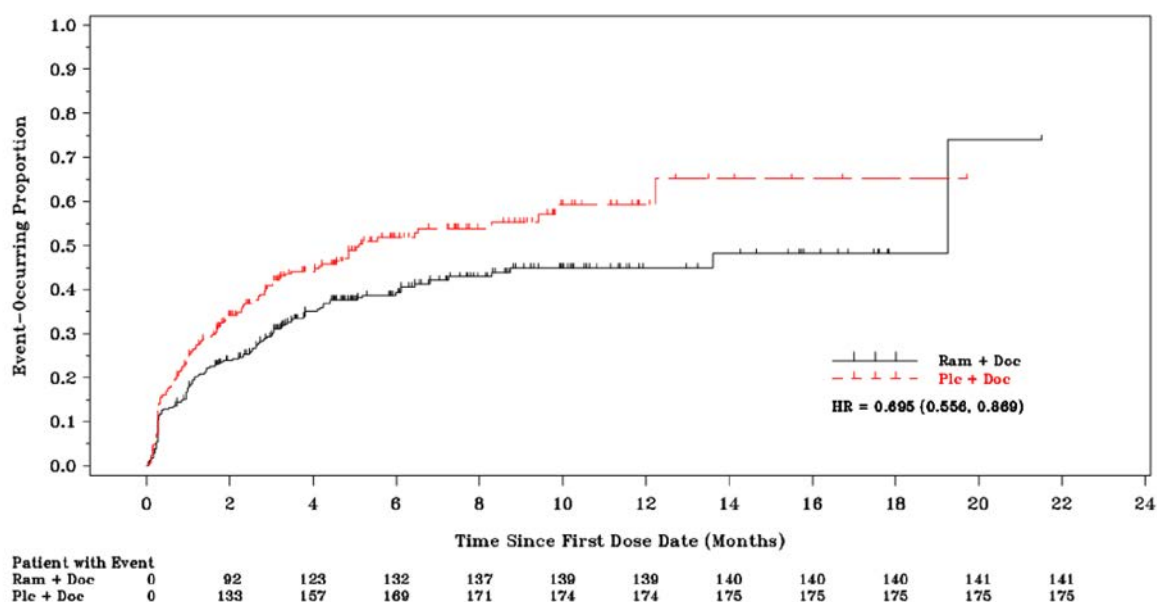


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, Subgruppe: Alter < 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, Safety-Population)

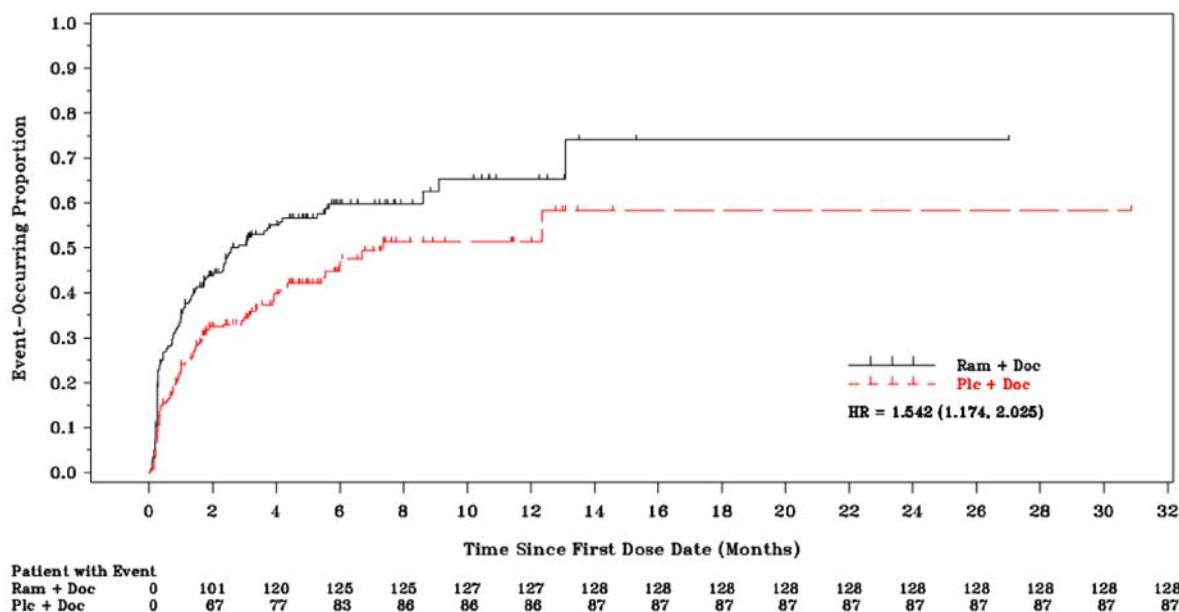


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, Safety-Population)

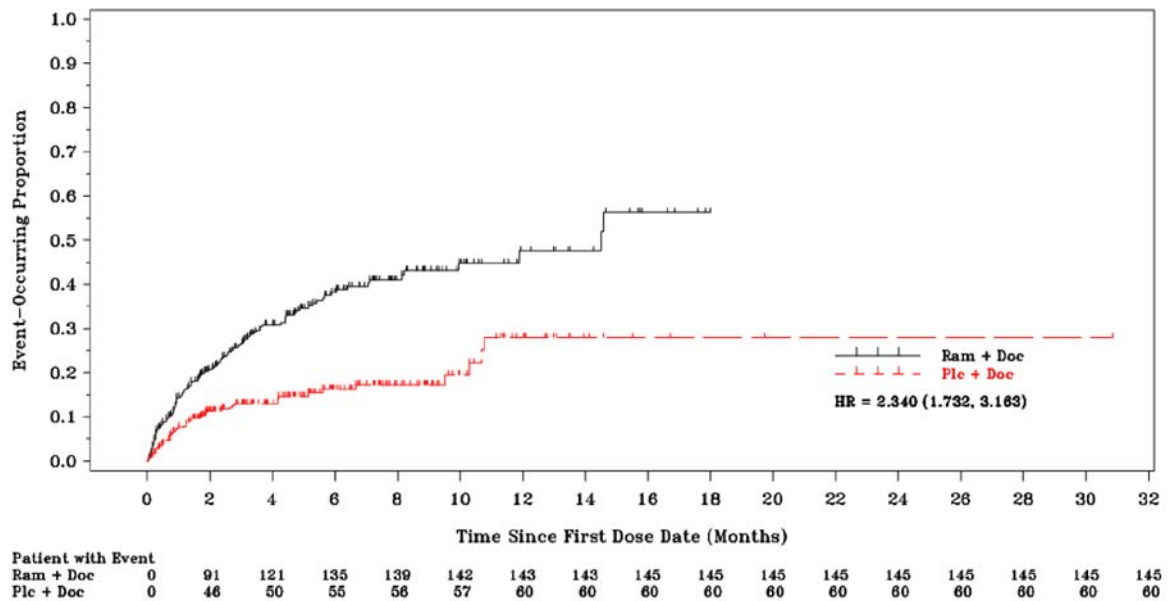


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, Subgruppe: Nicht-Plattenepithelkarzinom, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, Safety-Population)

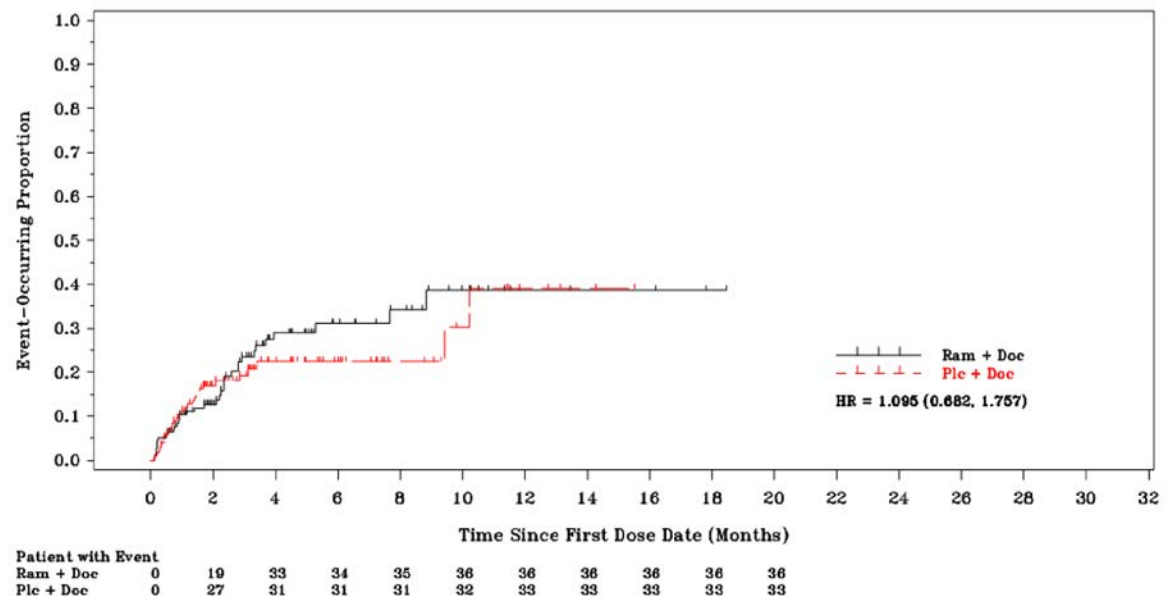


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Blutungen / Hämorrhagien – RCT, Subgruppe: Plattenepithelkarzinom, direkter Vergleich Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL, Safety-Population)

## Anhang B – Abbildung der Meta-Analysen

Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel  
 Gesamtüberleben  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

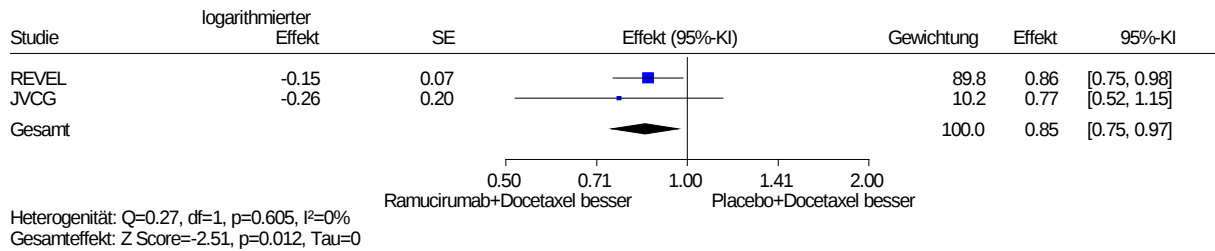


Abbildung 13: Meta-Analyse, Gesamtüberleben, Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Hazard Ratio, eigene Berechnung

Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel  
 SUE  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

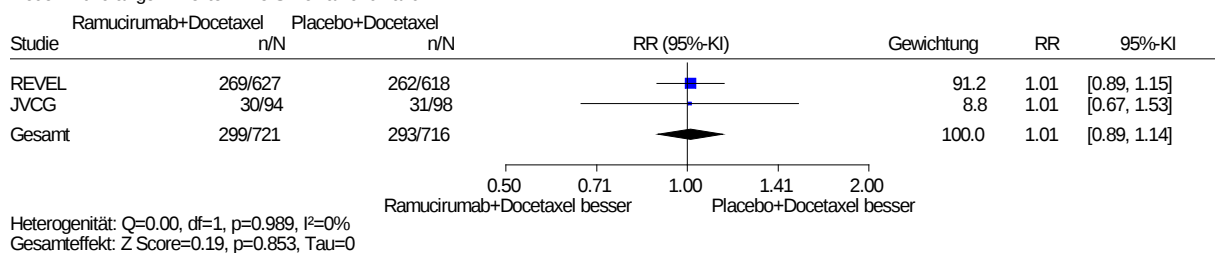


Abbildung 14: Meta-Analyse, SUE, Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Relatives Risiko, eigene Berechnung

Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel  
 Abbruch wegen UE  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

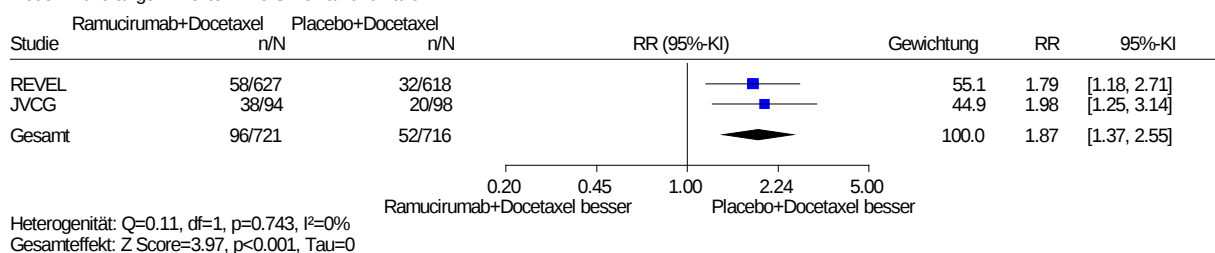
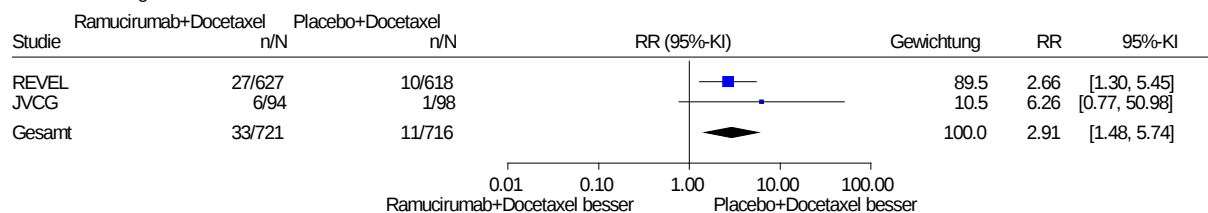


Abbildung 15: Meta-Analyse, Abbruch wegen UE, Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Relatives Risiko, eigene Berechnung

Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel

Stomatitis

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.58$ ,  $df=1$ ,  $p=0.448$ ,  $I^2=0\%$

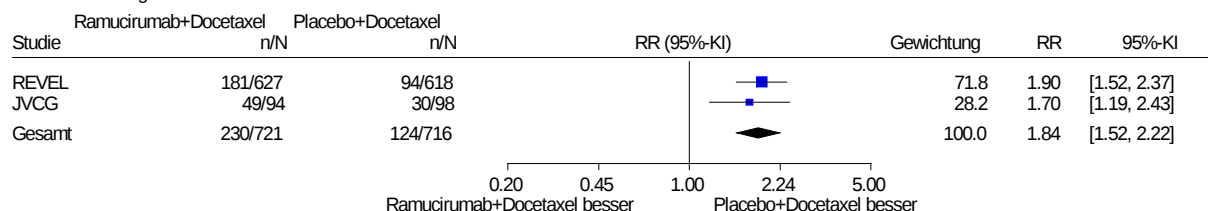
Gesamteffekt: Z Score=3.09,  $p=0.002$ , Tau=0

Abbildung 16: Meta-Analyse, Stomatitis (CTCAE  $\geq 3$ ), Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Relatives Risiko, eigene Berechnung

Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel

Blutungen / Hämorrhagien

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.26$ ,  $df=1$ ,  $p=0.610$ ,  $I^2=0\%$

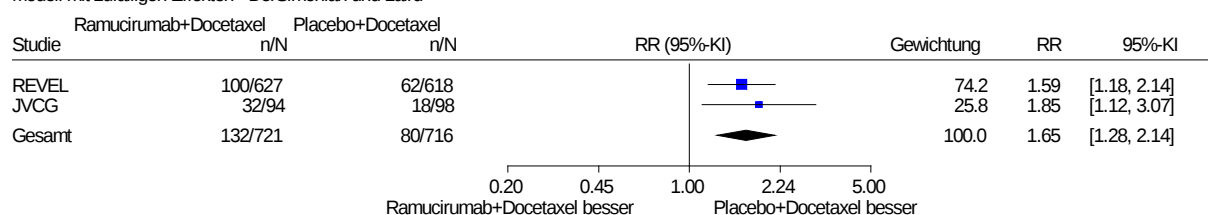
Gesamteffekt: Z Score=6.33,  $p<0.001$ , Tau=0

Abbildung 17: Meta-Analyse, Blutungen / Hämorrhagien, Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Relatives Risiko, eigene Berechnung

Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel

Febrile Neutropenie

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.27$ ,  $df=1$ ,  $p=0.606$ ,  $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=3.86,  $p<0.001$ , Tau=0

Abbildung 18: Meta-Analyse, febrile Neutropenien (CTCAE  $\geq 3$ ), Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Relatives Risiko, eigene Berechnung

Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel - Alter  
 Gesamtüberleben  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

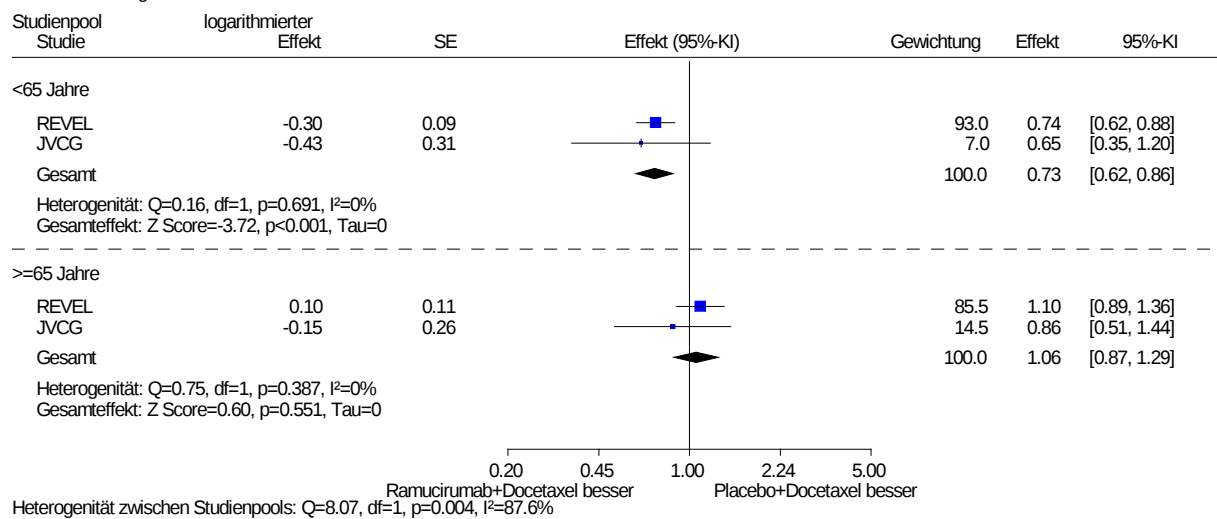


Abbildung 19: Meta-Analyse, Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse (Alter), Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Effektschätzer: Hazard Ratio, eigene Berechnung

## Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 26: Häufige UE ( $\geq 10$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL)

| Studie<br><br>SOC <sup>a</sup><br>PT <sup>a</sup>            | Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                     |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
|                                                              | Ramucirumab + Docetaxel         | Placebo + Docetaxel |
|                                                              | N = 627                         | N = 618             |
| <b>REVEL</b>                                                 |                                 |                     |
| <b>Gesamtrate UE</b>                                         | 613 (97,8)                      | 594 (96,1)          |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 443 (70,7)                      | 402 (65,0)          |
| Ermüdung                                                     | 289 (46,1)                      | 258 (41,7)          |
| Fieber                                                       | 104 (16,6)                      | 80 (12,9)           |
| Ödem peripher                                                | 102 (16,3)                      | 53 (8,6)            |
| Schleimhautentzündung                                        | 101 (16,1)                      | 43 (7,0)            |
| Asthenie                                                     | 70 (11,2)                       | 61 (9,9)            |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | 426 (67,9)                      | 381 (61,7)          |
| Diarrhö                                                      | 199 (31,7)                      | 171 (27,7)          |
| Übelkeit                                                     | 169 (27,0)                      | 170 (27,5)          |
| Stomatitis                                                   | 146 (23,3)                      | 80 (12,9)           |
| Obstipation                                                  | 101 (16,1)                      | 108 (17,5)          |
| Erbrechen                                                    | 87 (13,9)                       | 88 (14,2)           |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | 382 (60,9)                      | 339 (54,9)          |
| Neutropenie                                                  | 244 (38,9)                      | 205 (33,2)          |
| Anämie                                                       | 131 (20,9)                      | 171 (27,7)          |
| Febrile Neutropenie                                          | 100 (15,9)                      | 62 (10,0)           |
| Leukopenie                                                   | 81 (12,9)                       | 73 (11,8)           |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | 367 (58,5)                      | 353 (57,1)          |
| Dyspnoe                                                      | 138 (22,0)                      | 149 (24,1)          |
| Husten                                                       | 133 (21,2)                      | 128 (20,7)          |
| Epistaxis                                                    | 116 (18,5)                      | 40 (6,5)            |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                        | 284 (45,3)                      | 245 (39,6)          |
| Appetit vermindert                                           | 182 (29,0)                      | 154 (24,9)          |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | 279 (44,5)                      | 249 (40,3)          |
| Alopezie                                                     | 162 (25,8)                      | 156 (25,2)          |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      | 272 (43,4)                      | 195 (31,6)          |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | 266 (42,4)                      | 247 (40,0)          |
| Periphere sensorische Neuropathie                            | 73 (11,6)                       | 59 (9,5)            |
| Geschmacksstörung                                            | 67 (10,7)                       | 46 (7,4)            |

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UE ( $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL) (Fortsetzung)

| Studie<br><br>SOC <sup>a</sup><br>PT <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Patienten mit Ereignis<br>n (%)    |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ramucirumab + Docetaxel<br>N = 627 | Placebo + Docetaxel<br>N = 618 |
| <b>REVEL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                    |                                |
| Kopfschmerz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 66 (10,5)                          | 67 (10,8)                      |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 264 (42,1)                         | 225 (36,4)                     |
| Myalgie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 78 (12,4)                          | 65 (10,5)                      |
| Arthralgie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 72 (11,5)                          | 49 (7,9)                       |
| Rückenschmerzen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 71 (11,3)                          | 53 (8,6)                       |
| Untersuchungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 243 (38,8)                         | 191 (30,9)                     |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 113 (18,0)                         | 91 (14,7)                      |
| Augenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 139 (22,2)                         | 63 (10,2)                      |
| Tränensekretion verstärkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 84 (13,4)                          | 28 (4,5)                       |
| Psychiatrische Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 120 (19,1)                         | 83 (13,4)                      |
| Schlaflosigkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 67 (10,7)                          | 51 (8,3)                       |
| Gefäßerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 115 (18,3)                         | 101 (16,3)                     |
| Hypertonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 64 (10,2)                          | 26 (4,2)                       |
| Herzerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 51 (8,1)                           | 66 (10,7)                      |
| a: MedDRA Version: 16.1<br>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |                                    |                                |

Tabelle 27: Häufige SUE ( $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL)

| Studie<br>PT <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Patienten mit Ereignis<br>n (%)    |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ramucirumab + Docetaxel<br>N = 627 | Placebo + Docetaxel<br>N = 618 |
| <b>REVEL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                    |                                |
| <b>Gesamtrate SUE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 269 (42,9)                         | 262 (42,4)                     |
| Febrile Neutropenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 86 (13,7)                          | 51 (8,3)                       |
| Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 36 (5,7)                           | 33 (5,3)                       |
| Neutropenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 30 (4,8)                           | 27 (4,4)                       |
| Dehydratation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14 (2,2)                           | 11 (1,8)                       |
| Stomatitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 14 (2,2)                           | 2 (0,3)                        |
| Diarrhö                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 13 (2,1)                           | 8 (1,3)                        |
| Ermüdung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 11 (1,8)                           | 4 (0,6)                        |
| Anämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 10 (1,6)                           | 14 (2,3)                       |
| Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 10 (1,6)                           | 20 (3,2)                       |
| Fieber                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 9 (1,4)                            | 9 (1,5)                        |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 8 (1,3)                            | 3 (0,5)                        |
| Lungenembolie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 8 (1,3)                            | 12 (1,9)                       |
| Lobärpneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 6 (1,0)                            | 8 (1,3)                        |
| Erbrechen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 6 (1,0)                            | 7 (1,1)                        |
| Leukopenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5 (0,8)                            | 10 (1,6)                       |
| Metastasenschmerz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5 (0,8)                            | 7 (1,1)                        |
| Pleuraerguß                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5 (0,8)                            | 20 (3,2)                       |
| Respiratorische Insuffizienz                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3 (0,5)                            | 8 (1,3)                        |
| a: MedDRA Version: 16.1<br>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |                                    |                                |

Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen UE ( $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Patienten mit Ereignis<br>n (%)    |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ramucirumab + Docetaxel<br>N = 627 | Placebo + Docetaxel<br>N = 618 |
| <b>REVEL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                    |                                |
| <b>Gesamtrate Abbrüche wegen UE<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                              | 58 (9,3)                           | 32 (5,2)                       |
| a: Alle Abbrüche wegen UE lagen unter 1 %.<br>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |                                    |                                |

Tabelle 29: Häufige UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ( $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL)

| Studie<br><br>SOC <sup>a</sup><br>PT <sup>a</sup>                   | Patienten mit Ereignis<br>n (%)    |                                |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                     | Ramucirumab + Docetaxel<br>N = 627 | Placebo + Docetaxel<br>N = 618 |
| <b>REVEL</b>                                                        |                                    |                                |
| <b>Gesamtrate UE mit CTCAE<sup>b</sup>-Grad <math>\geq 3</math></b> | 495 (78,9)                         | 444 (71,8)                     |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort        | 123 (19,6)                         | 87 (14,1)                      |
| Ermüdung                                                            | 71 (11,3)                          | 50 (8,1)                       |
| Schleimhautentzündung                                               | 18 (2,9)                           | 3 (0,5)                        |
| Asthenie                                                            | 20 (3,2)                           | 16 (2,6)                       |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                             | 84 (13,4)                          | 69 (11,2)                      |
| Diarrhö                                                             | 29 (4,6)                           | 19 (3,1)                       |
| Stomatitis                                                          | 27 (4,3)                           | 10 (1,6)                       |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                        | 309 (49,3)                         | 239 (38,7)                     |
| Neutropenie                                                         | 219 (34,9)                         | 173 (28,0)                     |
| Anämie                                                              | 18 (2,9)                           | 34 (5,5)                       |
| Febrile Neutropenie                                                 | 100 (15,9)                         | 62 (10,0)                      |
| Leukopenie                                                          | 53 (8,5)                           | 47 (7,6)                       |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums          | 79 (12,6)                          | 106 (17,2)                     |
| Dyspnoe                                                             | 24 (3,8)                           | 51 (8,3)                       |
| Pleuraerguß                                                         | 4 (0,6)                            | 19 (3,1)                       |
| Lungenembolie                                                       | 11 (1,8)                           | 16 (2,6)                       |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                               | 79 (12,6)                          | 46 (7,4)                       |
| Appetit vermindert                                                  | 14 (2,2)                           | 8 (1,3)                        |
| Dehydratation                                                       | 16 (2,6)                           | 13 (2,1)                       |
| Hyperglykämie                                                       | 14 (2,2)                           | 5 (0,8)                        |
| Hyponatriämie                                                       | 14 (2,2)                           | 6 (1,0)                        |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                             | 87 (13,9)                          | 78 (12,6)                      |
| Pneumonie                                                           | 32 (5,1)                           | 36 (5,8)                       |
| Erkrankungen des Nervensystems                                      | 40 (6,4)                           | 33 (5,3)                       |
| Periphere sensorische Neuropathie                                   | 13 (2,1)                           | 4 (0,6)                        |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen            | 25 (4,0)                           | 26 (4,2)                       |
| Untersuchungen                                                      | 123 (19,6)                         | 99 (16,0)                      |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                         | 97 (15,5)                          | 81 (13,1)                      |
| Leukozytenzahl erniedrigt                                           | 36 (5,7)                           | 32 (5,2)                       |

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Häufige UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ( $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (REVEL) (Fortsetzung)

| Studie<br><br>SOC <sup>a</sup><br>PT <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Patienten mit Ereignis<br>n (%)    |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ramucirumab + Docetaxel<br>N = 627 | Placebo + Docetaxel<br>N = 618 |
| <b>REVEL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                    |                                |
| Gefäßerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 45 (7,2)                           | 24 (3,9)                       |
| Hypertonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 34 (5,4)                           | 12 (1,9)                       |
| Herzerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 15 (2,4)                           | 19 (3,1)                       |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 13 (2,1)                           | 20 (3,2)                       |
| a: MedDRA Version: 16.1<br>b: CTCAE Version: 4.0<br>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis;<br>N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;<br>SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |                                    |                                |

Tabelle 30: Häufige UE ( $\geq 10$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG)

| Studie                                                       | Patienten mit Ereignis<br>n (%)   |                               |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
|                                                              | Ramucirumab + Docetaxel<br>N = 94 | Placebo + Docetaxel<br>N = 98 |
| <b>SOC<sup>a</sup></b>                                       |                                   |                               |
| <b>PT<sup>a</sup></b>                                        |                                   |                               |
| <b>JVCG</b>                                                  |                                   |                               |
| <b>Gesamtrate UE</b>                                         | 94 (100)                          | 98 (100)                      |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 85 (90,4)                         | 84 (85,7)                     |
| Unwohlsein                                                   | 44 (46,8)                         | 47 (48,0)                     |
| Ödem peripher                                                | 34 (36,2)                         | 28 (28,6)                     |
| Fieber                                                       | 31 (33,0)                         | 26 (26,5)                     |
| Ermüdung                                                     | 29 (30,9)                         | 25 (25,5)                     |
| Gesichtsödem                                                 | 15 (16,0)                         | 6 (6,1)                       |
| Untersuchungen                                               | 85 (90,4)                         | 82 (83,7)                     |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                  | 73 (77,7)                         | 69 (70,4)                     |
| Leukozytenzahl erniedrigt                                    | 73 (77,7)                         | 68 (69,4)                     |
| Thrombozytenzahl vermindert                                  | 22 (23,4)                         | 14 (14,3)                     |
| Aspartataminotransferase erhöht                              | 19 (20,2)                         | 7 (7,1)                       |
| Alaninaminotransferase erhöht                                | 15 (16,0)                         | 3 (3,1)                       |
| Lymphozytenzahl erniedrigt                                   | 6 (6,4)                           | 11 (11,2)                     |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | 82 (87,2)                         | 81 (82,7)                     |
| Stomatitis                                                   | 51 (54,3)                         | 31 (31,6)                     |
| Übelkeit                                                     | 34 (36,2)                         | 40 (40,8)                     |
| Diarrhö                                                      | 32 (34,0)                         | 24 (24,5)                     |
| Obstipation                                                  | 15 (16,0)                         | 28 (28,6)                     |
| Erbrechen                                                    | 14 (14,9)                         | 23 (23,5)                     |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | 78 (83,0)                         | 80 (81,6)                     |
| Alopezie                                                     | 63 (67,0)                         | 61 (62,2)                     |
| Nagelverfärbung                                              | 22 (23,4)                         | 19 (19,4)                     |
| Trockene Haut                                                | 17 (18,1)                         | 17 (17,3)                     |
| Dermatitis akneiform                                         | 9 (9,6)                           | 12 (12,2)                     |
| Ausschlag                                                    | 7 (7,4)                           | 12 (12,2)                     |
| Palmar-plantares Erythrodyssäthesyndrom                      | 11 (11,7)                         | 2 (2,0)                       |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | 63 (67,0)                         | 68 (69,4)                     |
| Anämie                                                       | 37 (39,4)                         | 41 (41,8)                     |
| Febrile Neutropenie                                          | 32 (34,0)                         | 18 (18,4)                     |
| Neutropenie                                                  | 17 (18,1)                         | 30 (30,6)                     |
| Leukopenie                                                   | 13 (13,8)                         | 24 (24,5)                     |

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Häufige UE ( $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG) (Fortsetzung)

| Studie<br>SOC <sup>a</sup><br>PT <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Patienten mit Ereignis<br>n (%)   |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ramucirumab + Docetaxel<br>N = 94 | Placebo + Docetaxel<br>N = 98 |
| <b>JVCG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                   |                               |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 69 (73,4)                         | 62 (63,3)                     |
| Appetit vermindert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 58 (61,7)                         | 51 (52,0)                     |
| Hypalbuminämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 29 (30,9)                         | 21 (21,4)                     |
| Erkrankungen der Atemwege, des<br>Brusttraums und Mediastinums                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 71 (75,5)                         | 57 (58,2)                     |
| Epistaxis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 46 (48,9)                         | 18 (18,4)                     |
| Pleuraerguß                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 15 (16,0)                         | 6 (6,1)                       |
| Husten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 6 (6,4)                           | 11 (11,2)                     |
| Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 7 (7,4)                           | 10 (10,2)                     |
| Erkrankungen des Nervensystems                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 48 (51,1)                         | 50 (51,0)                     |
| Geschmacksstörung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 25 (26,6)                         | 26 (26,5)                     |
| Periphere sensorische Neuropathie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 20 (21,3)                         | 27 (27,6)                     |
| Kopfschmerz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 12 (12,8)                         | 16 (16,3)                     |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 49 (52,1)                         | 42 (42,9)                     |
| Nasopharyngitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 8 (8,5)                           | 11 (11,2)                     |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 43 (45,7)                         | 48 (49,0)                     |
| Myalgie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 19 (20,2)                         | 18 (18,4)                     |
| Arthralgie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 18 (19,1)                         | 14 (14,3)                     |
| Rückenschmerzen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 8 (8,5)                           | 13 (13,3)                     |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 31 (33,0)                         | 13 (13,3)                     |
| Proteinurie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 27 (28,7)                         | 8 (8,2)                       |
| Gefäßerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 23 (24,5)                         | 19 (19,4)                     |
| Hypertonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 10 (10,6)                         | 0 (0)                         |
| Psychiatrische Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 20 (21,3)                         | 21 (21,4)                     |
| Schlaflosigkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 17 (18,1)                         | 18 (18,4)                     |
| Augenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 18 (19,1)                         | 12 (12,2)                     |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe<br>bedingte Komplikationen                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10 (10,6)                         | 9 (9,2)                       |
| a: MedDRA Version: 18.0<br>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl<br>Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff;<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |                                   |                               |

Tabelle 31: Häufige SUE ( $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG)

| Studie<br><br>PT <sup>a</sup>                                     | Patienten mit Ereignis<br>n (%)   |                               |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
|                                                                   | Ramucirumab + Docetaxel<br>N = 94 | Placebo + Docetaxel<br>N = 98 |
| <b>JVCG</b>                                                       |                                   |                               |
| <b>Gesamtrate SUE</b>                                             | 30 (31.9)                         | 31 (31.6)                     |
| Febrile Neutropenie                                               | 8 (8,5)                           | 6 (6,1)                       |
| Hirnhautmetastasen                                                | 2 (2,1)                           | 4 (4,1)                       |
| Pneumothorax                                                      | 3 (3,2)                           | 3 (3,1)                       |
| Appetit vermindert                                                | 4 (4,3)                           | 1 (1,0)                       |
| Interstitielle Lungenerkrankung                                   | 2 (2,1)                           | 2 (2,0)                       |
| Lungeninfektion                                                   | 1 (1,1)                           | 3 (3,1)                       |
| Pneumonitis                                                       | 2 (2,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Diarrhö                                                           | 1 (1,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Dyspnoe                                                           | 1 (1,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Magengeschwür mit Blutung                                         | 1 (1,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Generelle Verschlechterung des<br>physischen Gesundheitszustandes | 2 (2,1)                           | 0 (0)                         |
| Pneumonie                                                         | 1 (1,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Erbrechen                                                         | 1 (1,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Akute respiratorische Insuffizienz                                | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Alaninaminotransferase erhöht                                     | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Anorektale Erkrankung                                             | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Aspartataminotransferase erhöht                                   | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Harnblasenerkrankung                                              | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Knochenschmerzen                                                  | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Bronchopulmonale Aspergillose                                     | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Hirnfarkt                                                         | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Pyrophosphat-Chondrocalcinose                                     | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Kognitive Störung                                                 | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Divertikulitis                                                    | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Arzneimittelbedingter Leberschaden                                | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Leberzirrhose                                                     | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Herpes zoster                                                     | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Hyperkalziämie                                                    | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Ileus                                                             | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Ileus paralytisch                                                 | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Infektion                                                         | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Dickdarmperforation                                               | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Lungenabszess                                                     | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Häufige SUE ( $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG) (Fortsetzung)

| Studie<br>PT <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Patienten mit Ereignis<br>n (%)   |                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ramucirumab + Docetaxel<br>N = 94 | Placebo + Docetaxel<br>N = 98 |
| <b>JVCG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                   |                               |
| Lungenerkrankung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Lymphangiosis carcinomatosa                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Unwohlsein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Übelkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Obstruktive Atemwegserkrankung                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Pleuraerguß                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Pleuritis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Lungenblutung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Sepsis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Septischer Schock                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Splenomegalie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Stomatitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| a: MedDRA Version: 18.0<br>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |                                   |                               |

Tabelle 32: Häufige Abbrüche wegen UE ( $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG)

| Studie<br><br>PT <sup>a</sup>                                  | Patienten mit Ereignis<br>n (%)   |                               |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
|                                                                | Ramucirumab + Docetaxel<br>N = 94 | Placebo + Docetaxel<br>N = 98 |
| <b>JVCG</b>                                                    |                                   |                               |
| <b>Gesamtrate Abbrüche wegen UE</b>                            | 38 (40,4)                         | 20 (20,4)                     |
| Pneumonitis                                                    | 3 (3,2)                           | 3 (3,1)                       |
| Ödem peripher                                                  | 3 (3,2)                           | 2 (2,0)                       |
| Unwohlsein                                                     | 4 (4,3)                           | 0 (0)                         |
| Appetit vermindert                                             | 2 (2,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Hypalbuminämie                                                 | 3 (3,2)                           | 0 (0)                         |
| Interstitielle Lungenerkrankung                                | 2 (2,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Anämie                                                         | 2 (2,1)                           | 0 (0)                         |
| Arzneimittelbedingter Leberschaden                             | 1 (1,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Gingivitis                                                     | 1 (1,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Lungeninfektion                                                | 0 (0)                             | 2 (2,0)                       |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                    | 2 (2,1)                           | 0 (0)                         |
| Periphere sensorische Neuropathie                              | 0 (0)                             | 2 (2,0)                       |
| Pleuraerguß                                                    | 1 (1,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Proteinurie                                                    | 2 (2,1)                           | 0 (0)                         |
| Alaninaminotransferase erhöht                                  | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Bilirubin im Blut erhöht                                       | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Trockene Haut                                                  | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Geschmacksstörung                                              | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Dyspnoe                                                        | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Ermüdung                                                       | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Febrile Neutropenie                                            | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion                    | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Dickdarmperforation                                            | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Leukopenie                                                     | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Lungenerkrankung                                               | 0 (0)                             | 1 (1,0)                       |
| Neutropenie                                                    | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Thrombozytenzahl vermindert                                    | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Pneumothorax                                                   | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Lungenblutung                                                  | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Stomatitis                                                     | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |
| Sepsis                                                         | 1 (1,1)                           | 0 (0)                         |

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Häufige Abbrüche wegen UE ( $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (Fortsetzung)

a: MedDRA Version: 18.0

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 33: Häufige UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ( $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG)

| Studie<br><br>SOC <sup>a</sup><br>PT <sup>a</sup>                   | Patienten mit Ereignis<br>n (%)   |                               |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
|                                                                     | Ramucirumab + Docetaxel<br>N = 94 | Placebo + Docetaxel<br>N = 98 |
| <b>JVCG</b>                                                         |                                   |                               |
| <b>Gesamtrate UE mit CTCAE<sup>b</sup>-Grad <math>\geq 3</math></b> | 90 (95,7)                         | 93 (94,9)                     |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort        | 4 (4,3)                           | 1 (1,0)                       |
| Ermüdung                                                            | 2 (2,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes      | 2 (2,1)                           | 0 (0)                         |
| Untersuchungen                                                      | 75 (79,8)                         | 68 (69,4)                     |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                         | 70 (74,5)                         | 63 (64,3)                     |
| Leukozytenzahl erniedrigt                                           | 61 (64,9)                         | 54 (55,1)                     |
| Thrombozytenzahl vermindert                                         | 2 (2,1)                           | 2 (2,0)                       |
| Lymphozytenzahl erniedrigt                                          | 3 (3,2)                           | 5 (5,1)                       |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                             | 14 (14,9)                         | 4 (4,1)                       |
| Stomatitis                                                          | 6 (6,4)                           | 1 (1,0)                       |
| Diarrhö                                                             | 3 (3,2)                           | 1 (1,0)                       |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                        | 45 (47,9)                         | 41 (41,8)                     |
| Anämie                                                              | 3 (3,2)                           | 3 (3,1)                       |
| Febrile Neutropenie                                                 | 32 (34,0)                         | 18 (18,4)                     |
| Neutropenie                                                         | 16 (17,0)                         | 27 (27,6)                     |
| Leukopenie                                                          | 10 (10,6)                         | 19 (19,4)                     |
| Lymphopenie                                                         | 1 (1,1)                           | 2 (2,0)                       |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                               | 14 (14,9)                         | 12 (12,2)                     |
| Appetit vermindert                                                  | 9 (9,6)                           | 7 (7,1)                       |
| Hypalbuminämie                                                      | 2 (2,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Hyponatriämie                                                       | 2 (2,1)                           | 3 (3,1)                       |
| Hypophosphatämie                                                    | 2 (2,1)                           | 1 (1,0)                       |
| Hyperurikämie                                                       | 0 (0)                             | 2 (2,0)                       |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums          | 8 (8,5)                           | 7 (7,1)                       |
| Dyspnoe                                                             | 1 (1,1)                           | 2 (2,0)                       |
| Erkrankungen des Nervensystems                                      | 2 (2,1)                           | 3 (3,1)                       |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                             | 8 (8,5)                           | 9 (9,2)                       |
| Lungeninfektion                                                     | 3 (3,2)                           | 4 (4,1)                       |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen              | 0 (0)                             | 2 (2,0)                       |

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Häufige UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ( $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ramucirumab + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (JVCG) (Fortsetzung)

| Studie<br><br>SOC <sup>a</sup><br>PT <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Patienten mit Ereignis<br>n (%)   |                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ramucirumab + Docetaxel<br>N = 94 | Placebo + Docetaxel<br>N = 98 |
| <b>JVCG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                   |                               |
| Erkrankungen der Niere und Harnwege                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6 (6,4)                           | 0 (0)                         |
| Proteinurie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4 (4,3)                           | 0 (0)                         |
| Gefäßerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4 (4,3)                           | 1 (1,0)                       |
| Hypertonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4 (4,3)                           | 0 (0)                         |
| Gutartige, bösartige und unspezifische<br>Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3 (3,2)                           | 3 (3,1)                       |
| Hirnhautmetastasen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2 (2,1)                           | 3 (3,1)                       |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (1,1)                           | 2 (2,0)                       |
| Arzneimittelbedingter Leberschaden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0 (0)                             | 2 (2,0)                       |
| a: MedDRA Version: 18.0<br>b: CTCAE Version: 4.0<br>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für<br>Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis;<br>N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;<br>SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |                                   |                               |

## **Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

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

| Name               | Frage 1 | Frage 2 /<br>Ergänzende<br>Frage | Frage 3 /<br>Ergänzende<br>Frage | Frage 4 /<br>Ergänzende<br>Frage | Frage 5 | Frage 6 |
|--------------------|---------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|---------|
| Schmidt-Wolf, Ingo | nein    | nein / nein                      | nein / nein                      | nein / nein                      | ja      | nein    |

### **Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

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

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

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

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?