

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

5. Juni 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V
Ramucirumab
(neues Anwendungsgebiet, NSCLC, EGFR Mutation, Erstlinie)**

veröffentlicht am 15. Mai 2020

Vorgangsnummer 2020-02-15-D-515

IQWiG Bericht Nr. 912

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab (Cyramza®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 4. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Mit Ramucirumab (Cyramza®) in Kombination mit Erlotinib wird die erste Kombination eines Angiogenese- und eines Tyrosinkinase-Inhibitors in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis aktivierender *EGFR* Mutationen bewertet. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Subgruppenbildung, Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen / Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
EGFR Mutation del19 oder L858R	Afatinib <u>oder</u> Erlotinib <u>oder</u> Gefitinib <u>oder</u> Osimertinib	gering	Hinweis	geringer	Anhaltspunkt
EGFR Mutationen, andere	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: Afatinib <u>oder</u> Erlotinib <u>oder</u> Gefitinib <u>oder</u> Osimertinib <u>oder</u> Platinhaltige Kombinationschemotherapie <u>oder</u> Monochemotherapie (ECOG 2)	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT bei Patienten mit del19 oder L858R entspricht jetzt nicht mehr dem Stand des Wissens. In der Erstlinie ist Osimertinib die Therapie der Wahl, auch in Übereinstimmung mit den Festlegungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von RELAY, einer multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie, in der Erlotinib + Ramucirumab mit Erlotinib verglichen wurde. Die Studie schloss nur Patienten mit del19 oder L858R ein.
- Erlotinib + Ramucirumab führt bei Patienten mit del19 oder L858R gegenüber Erlotinib zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,59. Die Analyse der Gesamtüberlebenszeit zeigt keinen signifikanten Unterschied, allerdings ist die Anzahl von Ereignissen niedrig und die Analyse prämatür. Die Remissionsrate ist in beiden Studienarmen gleich hoch.
- Die Rate von Nebenwirkungen im Schweregrad CTCAE 3/4 ist höher in der Kombinationstherapie mit einem substanzklassenspezifischen Muster. Die Daten zur Lebensqualität sind nicht umfassend, zeigen aber keinen Nachteil durch die zusätzliche Gabe von Ramucirumab.
- Daten zur Wirksamkeit von Erlotinib + Ramucirumab bei anderen EGFR-Mutationen liegen nicht vor.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)) den Grad 2

Die Kombination von Erlotinib mit Ramucirumab ist hochwirksam mit einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Für eine belastbare Bewertung des Zusatznutzens ist eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich.

2. Einleitung

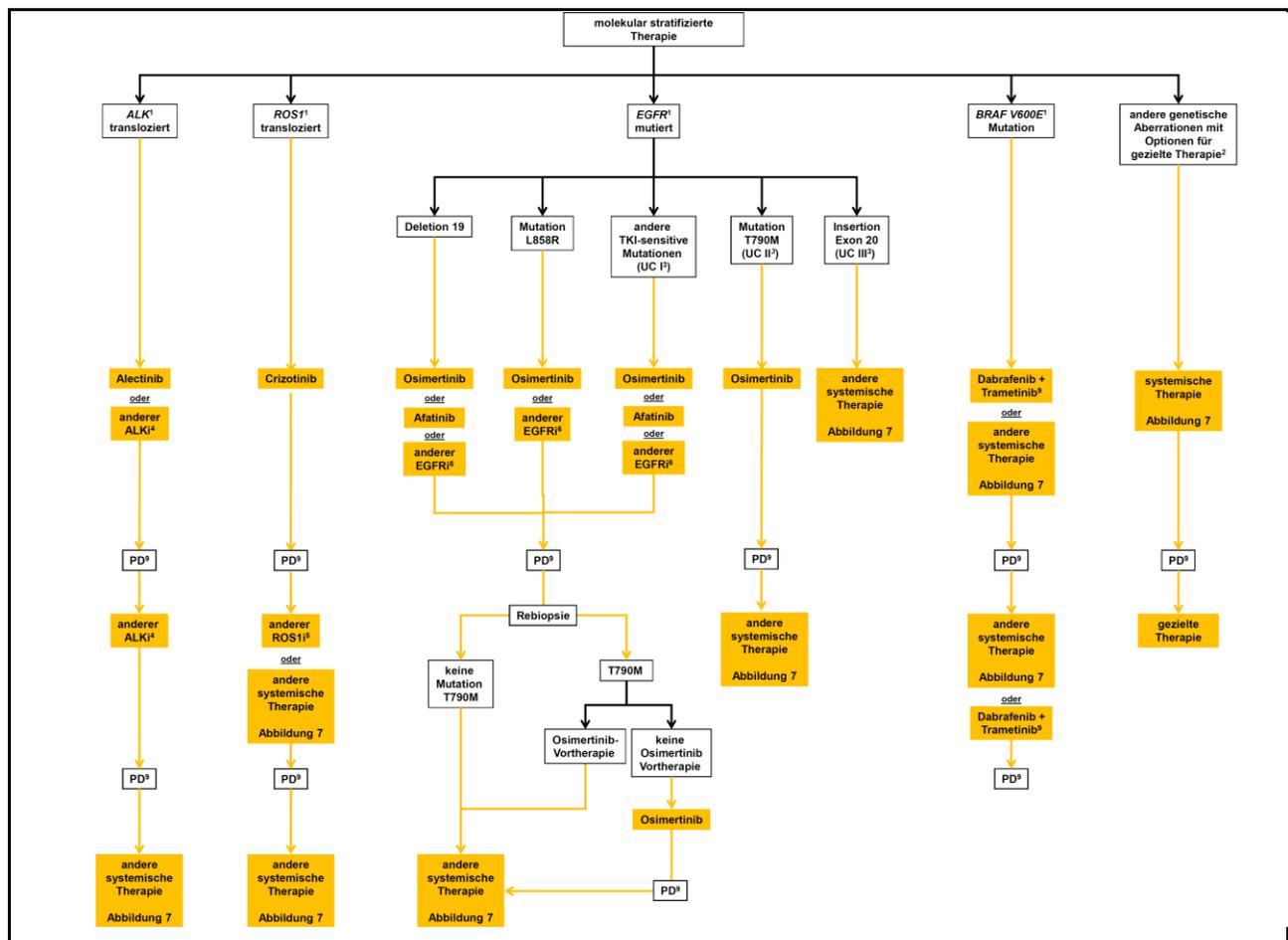
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.

3. Stand des Wissens

Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische und immunhistochemische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2, 3, 4]. Dabei wird zwischen einer molekular stratifizierten und einer nicht molekular stratifizierten Therapie unterschieden. Aktuelle Empfehlungen für die molekular stratifizierte Therapie sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Molekular stratifizierte Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in fortgeschrittenen Stadien



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; BRAFV600E – Punktmutation im BRAF-Gen; ²andere genetische Aberrationen –

BRAFV600E; *c-MET Exon 14* skipping mutation; *NTRK* Fusionen; ³UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁴ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib (zugelassen nach Crizotinib), Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib (zugelassen nach Alectinib, Ceritinib und Crizotinib); ⁵ROSi – ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib (nicht in dieser Indikation zugelassen), Lorlatinib (nicht in dieser Indikation zugelassen); ⁶EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib; ⁷Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder der Zweitlinientherapie eingesetzt werden; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹ andere systemische Therapie, z. B. Carboplatin/Paclitaxel/Atezolizumab/Bevacizumab; ¹⁰ jeweils in Abhängigkeit von der Zulassung; Larotrectinib ist zugelassen bei *NTRK*-Genfusionen, wenn keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen; weitere gezielte Arzneimittel sind derzeit in dieser Gruppe nicht zugelassen;

Bei 12-15% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden aktivierende Mutationen/Deletionen im *EGFR*-Gen nachgewiesen. Bei etwa der Hälfte dieser Aberrationen handelt es sich um Deletionen in Exon 19, bei etwa 40-45% um die Mutation L858R in Exon 21. Die restlichen Aberrationen sind heterogen [2, 3]. Für die Therapie von Patienten mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib ± Bevacizumab, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung. TKI sind wirksamer als platinhaltige Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation. Die Remissionsraten liegen zwischen 50-80%, das mediane progressionsfreie Überleben zwischen 8 und 19 Monaten. Registerdaten zeigen zunehmend, dass Patienten mit *EGFR*-Mutation unter TKI Therapie länger leben als unter Chemotherapie [4]. In einer Auswertung des Netzwerks Genomische Medizin betrug das mediane Überleben unter Therapie mit *EGFR*-TKI 31,5 Monate gegenüber 9,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,169).

Neuere Studien deuten auf eine mögliche, weitere Verbesserung der Prognose durch Kombination von TKI mit anderen Formen der Systemtherapie hin. Dazu gehört insbesondere die Kombination von TKI mit Angiogenese-Inhibitoren, v. a. Bevacizumab und Ramucirumab. Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Seine Wirksamkeit wurde bei verschiedenen Tumorentitäten mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Zugelassen ist er seit Januar 2015 für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, seit Januar 2016 für die Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms und des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms, seit Juli 2019 auch für die Zweitlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms. Daten zu den gezielten *EGFR*-Inhibitoren in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren bei Patienten mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen in der Erstlinientherapie

Studienname / Erstautor / Jahr	Patienten Region	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ³	PFÜ ⁴ (HR ⁵)	ÜLZ ⁶ (HR ⁵)
Mok, 2009 [5] Fukuoka, 2011 [6]	Asien	Carboplatin Paclitaxel	Gefitinib	261	47,3 vs 71,2 p = 0,0001	6,3 vs 9,5 p < 0,001	n.s.
Maemondo, 2010 [7]	Japan	Carboplatin Paclitaxel	Gefitinib	230	30,7 vs 73,7 p < 0,001	5,4 vs 10,8 p < 0,001	n.s.
Mitsudomi, 2010 [8]	Japan	Cisplatin Docetaxel	Gefitinib	177	32,2 vs 62,1 p < 0,001	6,3 vs 9,2 p < 0,001	n.s.
Zhou, 2011 [9]	China	Carboplatin Gemcitabin	Erlotinib	165	36 vs 83 p < 0,0001	4,6 vs 13,1 0,16	n.s.

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie RELAY. Kontrollarm in RELAY war Erlotinib. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit den EGFR-Aberrationen del19 oder L858R. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [15].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Zum Zeitpunkt der Auswertung für das Dossier war der Median der Gesamtüberlebenszeit in beiden Armen nicht erreicht. Der Hazard Ratio liegt bei 0,83. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt nach 24 Monaten eine leichte Separation der Überlebenskurven.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 23. Januar 2019 waren nur 18% der Patienten verstorben. Damit ist die momentan vorliegende Analyse unreif.

Eine detaillierte Auflistung der Postprogressionstherapie in den beiden Studienarmen fehlt im Dossier.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag der Median des progressionsfreien Überlebens unter Erlotinib / Ramucirumab bei 19,4 Monaten versus 12,4 Monaten unter Erlotinib (HR 0,59). Ebenfalls deutlich verlängert waren die Zeit bis zur nächsten Therapie und PFS2 (HR 0,69). Das PFS für Erlotinib liegt im Bereich der publizierten Daten, das PFS für die Kombination liegt im Bereich von Osimertinib.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsraten sind in beiden Studienarmen hoch (76 vs 74%). Die Unterschiede sind nicht signifikant.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 72% der Patienten unter Erlotinib + Ramucirumab versus 54% unter Erlotinib auf. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die unter Erlotinib / Ramucirumab häufiger auftraten, waren Hypertonie (23%), Infektionen (17%), Dermatitis akneiforme (15%) und Diarrhoe (7%). Die Rate von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse war in den Studienarmen mit 12,7% vs 10,7% nicht unterschiedlich.

4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) EQ-5D erfasst. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Durch das Fehlen einer angemessenen Methodik zur Erfassung von Endpunkten wie PFS, PFS2 und Zeit bis zur nächsten Therapie wurden die Unterschiede in diesen Parametern im IQWiG-Bericht nicht erfasst und nicht bewertet.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Osimertinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [16, 17].

ESMO-MCBS v1.1 Erlotinib / Ramucirumab Erstlinientherapie: 2

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Der Fortschritt in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resektablen NSCLC und aktivierenden EGFR Mutationen hat in den letzten Jahren zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose geführt. Das macht es neuen Arzneimitteln oder Arzneimittelkombination schwer, früh weitere deutliche Vorteile zu zeigen.

In RELAY wurde die klinische Relevanz der bereits bekannten Synergie von TKI + Angiogenese-Inhibitor in einer großen, randomisierten Studie zur Erstlinientherapie untersucht. Zwei Patientengruppen sind zu differenzieren:

Del19 oder L858R

Nur diese Patienten waren in RELAY aufgenommen. Entsprechend können die Daten zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nur auf diese Patientengruppe bezogen werden. Der Hazard Ratio von 0,59 ist beeindruckend. Ein Vergleich dieses Hazard Ratio zu Studien zu neuen Arzneimitteln in anderen, fortgeschrittenen Malignomen mit relativ langer Überlebenszeit lässt es plausibel erscheinen, dass eine längere Nachbeobachtungszeit mit einer höheren Zahl von Ereignissen eine Verlängerung der Überlebenszeit zeigen könnte. Progressionsfreies Überleben über einen langen Zeitpunkt ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Leider wurden in RELAY keine umfassenden Untersuchungen zu Lebensqualität und Patient-Reported Outcome durchgeführt. Die vorliegenden und die publizierten Daten zeigen keinen Nachteil für die zusätzliche Therapie mit Ramucirumab [18].

Andere Mutationen

Diese Patientengruppe ist heterogen. Sie umfasst Patienten mit hoher Sensitivität gegenüber TKI und Patienten mit primärer Resistenz gegenüber Erlotinib [18]. Die EMA hat entschieden, die Erstlinienzulassung nicht auf Patienten mit Deletion 19 und Mutation L858R zu begrenzen. Da diese Patienten nicht in RELAY aufgenommen wurden, ist keine Aussage zum Nutzen von Erlotinib + Ramucirumab möglich.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Singhi EK, Horn L, Sequist LV et al.: Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the EGFR-Mutated/ALK-Rearranged Populations. Am Soc Clin Oncol Educ Book 39:e187-197, 2019. DOI: [10.1200/EDBK_237821](https://doi.org/10.1200/EDBK_237821)
5. Mok TS et al.: Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 361:947-957, 2009. PMID: [19692680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692680/)
6. Fukuoka M et al.: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non–small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 29:2866-2874, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.33.4235](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4235)
7. Maemondo M et al.: Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 362:2380-2388, 2010. PMID: [20573926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573926/)
8. Mitsudomi T et al.: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 11:121-128,2010. DOI:[10.1016/S1470-2045\(09\)70364-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70364-X)
9. Zhou C et al.: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 12:735-742, 2011. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X)
10. Rosell R et al.: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13: 239–246, 2012. DOI:[10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
11. Sequist SV et al.: Phase III Study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR Mutations. J Clin Oncol 31:3327-3334, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.2806](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806)
12. Wu Y et al.: Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol published online Jan15, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(13\)70604-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70604-1)
13. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al.: Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 378:113-125, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1713137](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137)
14. Mok TS, Cheng Y, Zhou X et al.: Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. J Clin Oncol 36:2244-2250, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.7994](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.7994)
15. Nakagawa K, Garon EB, Seto T et al.: Ramucirumab Plus Erlotinib in Patients With Untreated, EGFR-mutated, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (RELAY): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. Lancet Oncol 20:1655-1669, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30634-5)
16. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for

- Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
17. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
 18. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
 19. Yoh K, Atagi S, Reck M et al.: Patient-focused outcomes in RELAY, a phase III trial of ramucirumab plus erlotinib (RamErl) versus placebo plus ERL (PboErl) in untreated EGFR-mutated metastatic NSCLC (EGFR+ mNSCLC). Ann Oncol 30 (Suppl_9): ix157-ix181, 2019. DOI:[10.1093/annonc/mdz437](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz437)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. med. Sylvia Gütz (Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München) und PD Dr. Niels Reinmuth (Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)

PD Dr. med. Niels Reinmuth
Stellungnahmebeauftragter

Für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO



Prof. Dr. med. Rudolf-Maria Huber
Sprecher

Prof. Dr. med. Frank Griesinger
Stellvertretender Sprecher