

IQWiG-Berichte – Nr. 404

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

Dossierbewertung

Auftrag: A16-17
Version: 1.1
Stand: 12.08.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.03.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-17

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Sebastian Fetscher, Sana Kliniken Lübeck, Lübeck

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 IQWiG¹:

- Susanne Haag
- Lars Beckmann
- Dorothea Gechter
- Petra Kohlepp
- Sarah Mostardt
- Anke Schulz
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi
- Min Zhou

Schlagwörter: Necitumumab, Karzinom – Nicht kleinzelliges Lungen, Nutzenbewertung

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

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen in Version 1.1	3
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	25
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	25
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	27
2.4.3 Ergebnisse	29
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	35
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	40
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	40
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	44
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	45
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	47
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	47
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	47
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	47
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	47
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	49
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	50
2.7.2.3.2 Studienpool	51

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	51
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	53
2.7.2.4.3	Ergebnisse	55
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	61
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	61
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	61
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	61
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	62
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	62
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	62
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	63
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	63
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	63
3	Kosten der Therapie	64
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	64
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	64
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	64
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	64
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	66
3.2.1	Behandlungsdauer	66
3.2.2	Verbrauch	66
3.2.3	Kosten.....	67
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	67

3.2.6	Versorgungsanteile	67
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	67
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	69
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	69
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	70
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
5	Literatur	73
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	80
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen - Gesamttherapiephase	81
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Necitumumab	4
Tabelle 3: Necitumumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Necitumumab	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin.....	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin.....	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)...	19
Tabelle 10: Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse in der SQUIRE-Studie.....	22
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin.....	24
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin.....	25
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin.....	27
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin.....	28
Tabelle 15: Ergebnisse (Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)...	30
Tabelle 16: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population), Kombinationstherapiephase ^a	31
Tabelle 17: Subgruppen (Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)...	36
Tabelle 18: Subgruppen (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population), Kombinationstherapiephase ^a	37
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)	42
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population).....	44
Tabelle 21: Necitumumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	45
Tabelle 22: Necitumumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	69

Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	70
Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	70
Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population).....	81
Tabelle 26: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (Sicherheitspopulation der Studie SQUIRE)	84
Tabelle 27: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (Sicherheitspopulation der Studie SQUIRE)	85
Tabelle 28: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population).....	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der SQUIRE-Studie	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)...	80

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASBI	Average Symptom Burdon Index
ATE	arterielle thromboembolische Ereignisse
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GTIC	Global three-Item composite Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MedDRA	Medicinal Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
NSCLC	Non-small-Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	Odds Ratio
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff der MedDRA)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VTE	venöse thromboembolische Ereignisse

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 Necitumumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2016 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).

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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.

1.4 Änderungen in Version 1.1

Die vorliegende Version 1.1 vom 12.08.2016 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 28.06.2016. Folgende Änderungen sind in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In Abschnitt 2.7.2.4.3 „Ergebnisse“ auf Seite 57 der Dossierbewertung Version 1.0 wurden die einzelnen Fragen des EQ-5D als Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschrieben. Die einzelnen Fragen bilden zwar unterschiedliche Dimensionen ab, werden aber in der Nutzenbewertung nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.
- Darüber hinaus wurde im selben Absatz der Dossierbewertung beschrieben, dass die einzelnen Domänen des EQ-5D-Indexwertes im Dossier als Nutzwert ausgewertet wurden. Diese Aussage stimmt nicht mit den vorgelegten Daten im Dossier überein. Vielmehr wurden die Ergebnisse zu den einzelnen Dimensionen des EQ-5D im Dossier rein deskriptiv als Anteil der Patienten pro Frage und Antwortlevel zu Studienbeginn, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (Necitumumab-Arm) bzw. Ende der Post-Therapiephase (Kontrollarm) dargestellt. Hingegen wurden im Dossier auch Ergebnisse zum EQ-5D-Indexwert vorgelegt, der wiederum einen Nutzwert darstellt.

Aufgrund dieser fehlerhaften Darstellungen wurde der Absatz insgesamt umformuliert.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderungen nicht beeinflusst.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Necitumumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Necitumumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus
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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Aus den in Tabelle 2 dargestellten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin 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

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante direkt vergleichende Studie vor (SQUIRE).

Studiencharakteristika

Bei der Studie SQUIRE handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie zum Vergleich von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Gemcitabin und Cisplatin. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV eingeschlossen. Die Patienten durften noch keine vorangegangene Chemotherapie (Erstlinientherapie) für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Insgesamt wurden 1093 Patienten randomisiert und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin (545 Patienten) oder Gemcitabin + Cisplatin (548 Patienten) zugeteilt. Gemäß Fachinformation ist Necitumumab jedoch nur für diejenigen Patienten mit plattenepitheliale NSCLC zugelassen, die den EGFR exprimieren. Diese Population – nachfolgend EGFR+-Population genannt – umfasste 462 Patienten im Interventionsarm und 473 Patienten im Komparatorarm. Der pU führt die Nutzenbewertung folgerichtig basierend auf der EGFR+-Population durch.

Für die Nutzenbewertung wird darüber hinaus davon ausgegangen, dass Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV für eine Behandlung mit Necitumumab infrage kommen. Da in der SQUIRE-Studie jedoch ausschließlich Patienten mit einem metastasierten NSCLC (Stadium IV) eingeschlossen wurden, lassen sich für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB) aus den Daten der Studie SQUIRE keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

Im Interventionsarm erfolgte die randomisierte Studienbehandlung mit Necitumumab gemäß Fachinformation ohne eine maximale Behandlungsdauer bis zum Krankheitsprogress, Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Protokollverletzung oder Rücknahme der Einwilligungserklärung. Die Gabe von Gemcitabin sowie Cisplatin war in beiden Behandlungsarmen auf maximal 6 Zyklen à 21 Tage beschränkt.

Bedingt durch das Studiendesign ergaben sich unterschiedliche Behandlungsphasen in der Studie SQUIRE. Die erste Studienphase, in der die Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin in beiden Armen verabreicht wurde, wird als Kombinationstherapiephase bezeichnet. In der darauf folgenden Phase wurden die Patienten im Interventionsarm weiter mit Necitumumab behandelt (Necitumumab-Monotherapiephase), während die Patienten im Kontrollarm keine weitere gegen den Krebs gerichtete Therapie erhielten (Post-Therapiephase). Die Gesamttherapiephase umfasst im Interventionsarm die Kombinations- sowie die Necitumumab-Monotherapiephase und im Komparatorarm die Kombinations- sowie die Post-Therapiephase.

Der primäre Endpunkt in der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die SQUIRE-Studie als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (Symptomatik sowie EQ-5D VAS) wurden insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns und aufgrund der fehlenden bzw. vermutlich direkt zensierten Werte als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Konjunktivitis, Hautreaktionen, Abbrüche wegen UE) liegt aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Bei den Endpunkten aus der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3], ATE, VTE) wird für die gewählte Auswertung (relatives Risiko für die Kombinationstherapiephase) von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin. Insgesamt wird ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Morbidität

- Symptomatik (ASBI des LCSS)

Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, erhoben mittels ASBI des Fragebogens LCSS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vor. Für Kaukasier ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit für Kaukasier nicht belegt. Für Nichtkaukasier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin. Da die Patienten kaukasischer Herkunft die maßgebliche Ethnie für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung darstellen, wird die Subgruppe der Nichtkaukasier in der Bewertung nicht weiter betrachtet.

- EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Kombinationstherapiephase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Kombinationstherapiephase ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin. Insgesamt wird ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin abgeleitet.

- Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich in der Kombinationstherapiephase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)

Für den Endpunkt ATE zeigt sich in der Kombinationstherapiephase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Für den Endpunkt VTE zeigt sich in der Kombinationstherapiephase ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS vor. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten mit einem ECOG PS von 0 bis 1. Für Patienten mit einem ECOG PS von 2 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

- Konjunktivitis

Für den Endpunkt Konjunktivitis zeigt sich in der Kombinationstherapiephase ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin. Insgesamt wird ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für die Gesamtpopulation abgeleitet.

- Hautreaktionen

Für den Endpunkt Hautreaktionen zeigt sich in der Kombinationstherapiephase ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin.

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 Necitumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich ein positiver Effekt sowie negative Effekte. Als positiver Effekt ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dem positiven Effekt stehen negative Effekte in den Kategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber. Die negativen Effekte haben ein unterschiedliches Ausmaß (maximal beträchtlich) und gelten teilweise nur für einzelne Subgruppen. Insgesamt sind die negativen Effekte zwar nicht so groß, dass sie den Überlebensvorteil von Necitumumab in

Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gänzlich infrage stellen. Dennoch führen sie zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit metastasiertem (Stadium IV), den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin und Cisplatin. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte in der SQUIRE-Studie auf Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB übertragen werden können.

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

Tabelle 3: Necitumumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR-exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben ^b	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<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: Laut Fachinformation ist Necitumumab für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB und IV) zugelassen. Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten mit NSCLC im Stadium IV) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB übertragen werden können.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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 Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Necitumumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus

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.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Aus den in Tabelle 4 dargestellten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin 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 Necitumumab (Stand zum 22.02.2016)
- bibliografische Recherche zu Necitumumab (letzte Suche am 03.02.2016)
- Suche in Studienregistern zu Necitumumab (letzte Suche am 01.02.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Necitumumab (letzte Suche am 08.04.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
I4X-IE-JFCC (SQUIRE ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin besteht aus der Studie SQUIRE und stimmt mit dem des pU überein.

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 Studie – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SQUIRE	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten mit plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV ohne vorangegangene Chemotherapie für diese Erkrankung ^b , ECOG-PS: 0–2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin (N = 545) ▪ Gemcitabin + Cisplatin (N = 548) davon relevante Teilpopulation ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin (n = 462) ▪ Gemcitabin + Cisplatin (n = 473) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: ≤ 21 Tage vor der Randomisierung ▪ Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gemcitabin und Cisplatin: max. 6 Zyklen à 3 Wochen ▫ Necitumumab: keine max. Behandlungsdauer, Zyklen à 3 Wochen bis zum Krankheitsprogress, Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Protokollverletzung oder Rücknahme der Einwilligungserklärung ▪ Nachbeobachtung: alle 2 Monate bis zum Tod oder bis zum Studienende (hinsichtlich Überlebensstatus sowie nachfolgenden systemischen Antitumorthérapien) 	184 Zentren in 26 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Kroatien, Koreanische Republik, Österreich, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 01/2010–07/2013 Datenschnitt der vorgelegten Analyse: 17.06.2013	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: stratifiziert nach dem ECOG-PS (0–1 oder 2) und nach der geografischen Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien) c: Studienteilnehmer mit nachweisbarer EGFR-Expression im Tumorgewebe (EGFR+-Population) ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: relevante Teilpopulation; max.: maximal; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Intervention	Vergleich
SQUIRE	Necitumumab: 800 mg (absolute Dosis, i. v.) an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus ^a (keine max. Behandlungsdauer) + Gemcitabin: 1250 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus (max. 6 Zyklen) ^b + Cisplatin: 75 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus (max. 6 Zyklen) ^b	Gemcitabin: 1250 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus (max. 6 Zyklen) ^b + Cisplatin: 75 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus (max. 6 Zyklen) ^b Die anschließende Verabreichung einer systemischen Antitumorthherapie war nicht gestattet, bis ein Fortschreiten der Krankheit festgestellt wurde.
<p>Prämedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Necitumumab: nicht standardmäßig vorgesehen, allerdings war eine präventive Hautbehandlung ab dem 2. Zyklus erlaubt (z. B. mit Feuchtigkeitscremes oder topischen Steroidcremes) ▪ Cisplatin: adäquate Hydrierung (8–12 Stunden vor bis 24 Stunden nach der Cisplatin-Gabe) gemäß lokalen Standards ▪ Cisplatin / Gemcitabin: Antiemetika gemäß lokalen Standards (z. B. Dexamethason + Serotonin-Rezeptorantagonist + ggf. Aprepitant) <p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p><u>nicht erlaubte Vorbehandlung^c:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine vorangegangene Antitumorthherapie mit monoklonalen Antikörpern, Signaltransduktionsinhibitoren oder auf EGFR- oder VEGF-Rezeptor zielgerichtete Therapie ▪ eine vorangegangene Chemotherapie^d <p><u>Begleitbehandlung:</u> alle Patienten erhielten supportive Begleittherapien (z. B. Schmerzmittel, Antidiarrhoika, Antiemetika, hämatopoetische Wachstumsfaktoren)</p> <p><u>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u> zusätzliche Behandlung mit Antitumorthérapien (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie^e, weitere Prüfpräparate)</p>		
<p>a: Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbedingten Reaktionen sowie bei Hautreaktionen waren Dosismodifikationen oder ggf. ein Absetzen der Behandlung gemäß Fachinformation vorgesehen [3].</p> <p>b: Gemäß Studienprotokoll waren nach dem Auftreten von toxischen Reaktionen 2 Dosisreduktionen möglich. Weitere Toxizitäten sowie das Aussetzen einer Studienmedikation für mehr als 6 Wochen führten zum Absetzen der Substanz.</p> <p>c: Vorbehandlung der fortgeschrittenen Erkrankung</p> <p>d: Eine adjuvante Chemotherapie war erlaubt, wenn sie mehr als 12 Monate vor Randomisierung erfolgte.</p> <p>e: palliative Bestrahlung zur Symptomlinderung war erlaubt</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; max.: maximal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor; vs.: versus</p>		

Studiendesign

Bei der Studie SQUIRE handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie zum Vergleich von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Gemcitabin und Cisplatin. Die Studie wurde in 184 Zentren in 26 Ländern durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit plattenepitheliales NSCLC im Stadium IV eingeschlossen. Die Patienten durften noch keine vorangegangene Chemotherapie (Erstlinientherapie) für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten haben. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 aufweisen.

Insgesamt wurden 1093 Patienten randomisiert und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin (545 Patienten) oder Gemcitabin + Cisplatin (548 Patienten) zugeteilt. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach dem ECOG-PS (0–1 oder 2) und nach der geografischen Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien). Gemäß Fachinformation ist Necitumumab jedoch nur für diejenigen Patienten mit plattenepitheliales NSCLC zugelassen, die den EGFR exprimieren [3]. Diese Population – nachfolgend EGFR+-Population genannt – umfasste 462 Patienten im Interventionsarm und 473 Patienten im Komparatorarm und somit ca. 85 % der Gesamtpopulation der Studie SQUIRE. Der pU führt die Nutzenbewertung folgerichtig basierend auf der EGFR+-Population durch (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Für die Nutzenbewertung wird darüber hinaus davon ausgegangen, dass Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV für eine Behandlung mit Necitumumab infrage kommen. Da in der SQUIRE-Studie jedoch ausschließlich Patienten mit einem metastasierten NSCLC (Stadium IV) eingeschlossen wurden, lassen sich für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB) aus den Daten der Studie SQUIRE keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe Necitumumab, Gemcitabin und Cisplatin wurden im Wesentlichen ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation verabreicht [3-5].

Allerdings darf Cisplatin gemäß Fachinformation bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) nicht eingesetzt werden, da Cisplatin nephrotoxisch ist [5]. Gemäß Einschlusskriterien der Studie SQUIRE mussten die Patienten eine Kreatinin-Clearance von > 50 ml/min aufweisen, sodass ggf. einzelne Patienten außerhalb des Zulassungsstatus von Cisplatin behandelt wurden. In den Studienunterlagen liegen keine Angaben über die Kreatinin-Clearance der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn vor, sodass unklar ist, wie viele Patienten dies tatsächlich betrifft.

Darüber hinaus darf Cisplatin bei Patienten mit einer Beeinträchtigung des Gehörs nicht eingesetzt werden, da Cisplatin neurotoxisch (insbesondere ototoxisch) ist [5]. Ob Patienten mit einer Beeinträchtigung des Gehörs in der Studie eingeschlossen wurden, geht aus den

Studienunterlagen nicht hervor. Ein expliziter Ausschluss dieser Patienten erfolgte nicht. In der SQUIRE-Studie traten jedoch insgesamt nur wenige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ (Interventionsarm: 0,9 %; Komparatorarm: 0,4 %) und nur wenige UE aus der SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“, die zum Studienabbruch führten, auf (Interventionsarm: 1,1 %; Komparatorarm: 0,9 %).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Anteil von Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer Beeinträchtigung des Gehörs an der Studienpopulation unter 20 % lag und damit nicht gegen den Einschluss der Studie spricht.

Im Interventionsarm erfolgte die randomisierte Studienbehandlung mit Necitumumab gemäß Fachinformation ohne eine maximale Behandlungsdauer bis zum Krankheitsprogress, Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Protokollverletzung oder Rücknahme der Einwilligungserklärung. Die Gabe von Gemcitabin sowie Cisplatin war auf maximal 6 Zyklen à 21 Tage beschränkt.

Die Patienten im Kontrollarm erhielten Gemcitabin und Cisplatin für maximal 6 Zyklen à 21 Tage. Die anschließende Verabreichung einer weiteren systemischen Antitumorthherapie (Erhaltungstherapie) war nicht gestattet, bis ein Fortschreiten der Krankheit festgestellt wurde. Ein Wechsel vom Komparator- in den Interventionsarm war nicht vorgesehen.

Die Beschränkung der Erstlinientherapie mit Gemcitabin und Cisplatin auf 4 bis 6 Zyklen entspricht aktuellen Leitlinienempfehlungen [6-8]. In diesen Leitlinien wird auch für einzelne Patienten auf die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie hingewiesen – allerdings sprechen die Leitlinien hierfür keine eindeutige Empfehlung aus.

Der primäre Endpunkt in der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse.

Bedingt durch das Studiendesign ergaben sich unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsphasen in der Studie SQUIRE (siehe

Abbildung 1). Die erste Studienphase, in der die Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin in beiden Armen verabreicht wurde, wird nachfolgend als Kombinations-therapiephase bezeichnet. In der darauf folgenden Phase wurden die Patienten im Interventionsarm weiter mit Necitumumab behandelt (Necitumumab-Monotherapiephase), während die Patienten im Kontrollarm keine weitere gegen den Krebs gerichtete Therapie erhielten (Post-Therapiephase). Die Gesamttherapiephase umfasst im Interventionsarm die Kombinations- sowie die Necitumumab-Monotherapiephase und im Komparatorarm die Kombinations- sowie die Post-Therapiephase. Im Dossier liegen für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen, die nur bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet werden (siehe Tabelle 8), zwei verschiedene Auswertungen vor: einerseits Auswertungen zum Vergleich der jeweiligen Kombinationstherapiephasen der beiden Behandlungsarme,

andererseits Auswertungen, in denen die Gesamttherapiephase des Necitumumab-Arms (Kombinationstherapiephase plus Necitumumab-Monotherapiephase) mit der Kombinationsphase des Komparatorarms verglichen werden.

Für eine Nutzenbewertung wäre es sinnvoll, dass unerwünschte Ereignisse (ebenso wie andere Endpunkte) auch über das Ende der Behandlung hinaus bis zum Ende der Studie nachbeobachtet würden. Dies würde einen adäquaten Vergleich von unerwünschten Ereignissen und eine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden ermöglichen. Diese Daten liegen aber nicht vor. Die Tatsache, dass in onkologischen Studien die Beobachtung von UE meist nur bis zum Ende einer Therapie erfolgt und es daher zu unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Studienarmen kommt, kritisiert auch die europäische Zulassungsbehörde EMA in ihrem aktuellen Entwurf der Leitlinie zur Bewertung von onkologischen Arzneimitteln [9]. Auch die EMA empfiehlt daher folgerichtig eine Beobachtung von Endpunkten über das Behandlungsende hinaus, um zu einer adäquaten Nutzen-Risiko-Abwägung zu kommen.

Alternativ wäre für die vorliegende Nutzenbewertung ein Vergleich der jeweiligen Gesamttherapiephasen sinnvoll. Aber auch diese Daten liegen nicht vor, weil in der Post-Therapiephase im Komparatorarm keine unerwünschten Ereignisse mehr erhoben wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen die Daten der Kombinationstherapiephase herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Dies führt zwar dazu, dass die in der Necitumumab-Monotherapiephase aufgetretenen Ereignisse nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. Eine Betrachtung der Nebenwirkung unter Einschluss der Ereignisse der Necitumumab-Monotherapiephase – ohne Berücksichtigung der (nicht erhobenen) Ereignisse der Post-Therapiephase im Komparatorarm – würde jedoch ein verzerrtes Ergebnis liefern (hier zuungunsten der Intervention). Die Betrachtung der Kombinationstherapiephasen ermöglicht hingegen eine unverzerrte Schätzung (hinsichtlich der Beobachtungsdauer), wenn auch für eine weniger relevante Fragestellung gegenüber dem Vergleich der Gesamttherapiephasen. Als eine Annäherung an den Vergleich der Gesamttherapiephasen wäre eine Auswertung denkbar, in der die Gesamttherapiephase des Necitumumab-Arms (ohne 30 Tage Nachbeobachtung) mit der Kombinationsphase des Komparatorarms (inklusive 30 Tage Nachbeobachtung) verglichen wird. Da die Necitumumab-Monotherapiephase ca. 4 Wochen beträgt, kann so eine ähnliche Beobachtungsdauer in den Behandlungarmen erreicht werden. Diese Daten liegen aber im Dossier nicht vor.

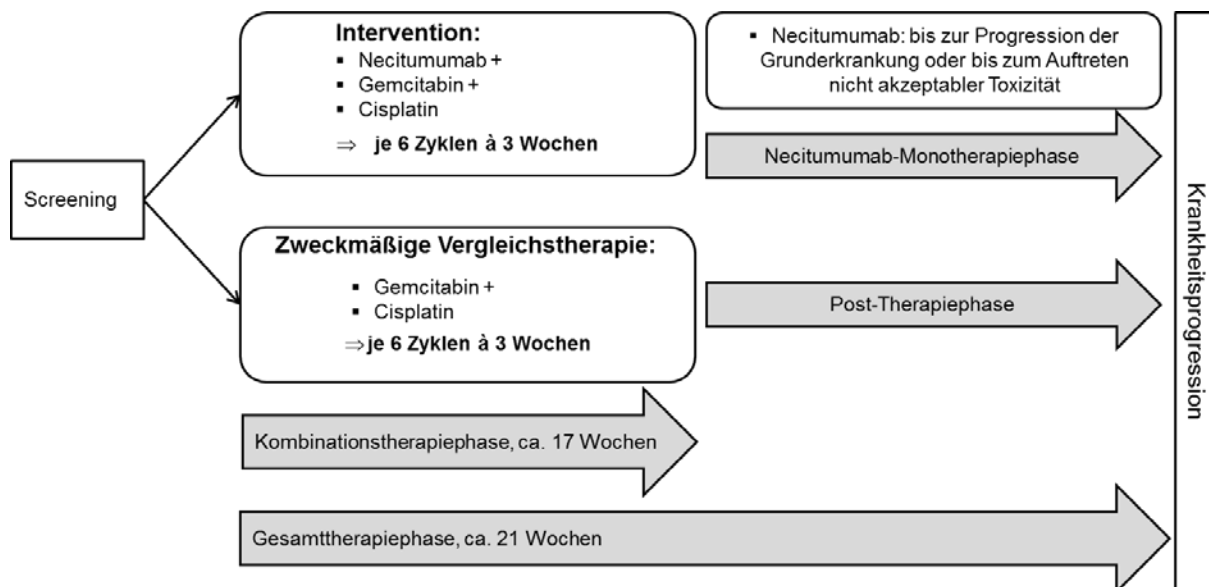


Abbildung 1: Design der SQUIRE-Studie

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
SQUIRE	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 2 Monate (\pm 7 Tage) bis zum Tod oder bis zum Studienende ^a
Morbidität	
Symptomatik (ASBI des LCSS)	zu Beginn jedes Zyklus (Zyklus 1 bis 6), danach alle 6 Wochen (\pm 3 Tage) bis zum Krankheitsprogress
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	zu Beginn jedes Zyklus (Zyklus 1 bis 6), danach alle 6 Wochen (\pm 3 Tage) bis zum Krankheitsprogress
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	ca. 30 Tage nach Therapieende ^b
a: Das Studienende war definiert als Zeitpunkt, an dem kein Patient mehr eine Behandlung im Rahmen der Studie erhielt, für alle Patienten die 30-Tage-Nachuntersuchung und Auswertung von Sicherheitsdaten nach Erhalt der letzten Behandlungsdosis im Rahmen der Studie abgeschlossen waren und die Analyse des primären Endpunkts erfolgen konnte.	
b: mindestens 30 und maximal 37 Tage nach Therapieende	
ASBI: Average Symptom Burden Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Von den eingeschlossenen Endpunkten wurde lediglich das Gesamtüberleben im Abstand von 2 Monaten bis zum Tod oder bis zum Studienende nachbeobachtet. Der finale Datenschnitt für die Studie SQUIRE war geplant, wenn mindestens 844 Patienten verstorben waren und erfolgte am 17.06.2013. Zu diesem Zeitpunkt waren 860 Patienten verstorben. Die vorliegenden Analysen der Studie SQUIRE basieren auf diesem Datenschnitt. Weitere Datenschnitte waren in der Studie nicht vorgesehen.

Die Erhebung anderer Daten erfolgte endpunktspezifisch über das Behandlungsende hinaus: Daten zu den Endpunkten Symptomatik und Gesundheitszustand wurden nach Ende der Kombinationstherapiephase alle 6 Wochen bis zum Auftreten eines Krankheitsprogresses erhoben. UE-Endpunkte wurden bis ca. 30 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation erhoben.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)

Studie Charakteristika Kategorie	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin	Gemcitabin + Cisplatin
SQUIRE	N ^a = 462	N ^a = 473
Alter [Jahre]		
MW (SD)	62 (8)	62 (8)
< 65 Jahre, n (%)	285 (61,7)	296 (62,6)
≥ 65 Jahre, n (%)	177 (38,3)	177 (37,4)
< 70 Jahre, n (%)	380 (82,3)	396 (83,7)
≥ 70 Jahre, n (%)	82 (17,7)	77 (16,3)
Geschlecht [w / m], %	18 / 82	15 / 85
ECOG-PS, n (%)		
0	138 (29,9)	158 (33,4)
1	280 (60,6)	278 (58,8)
2	44 (9,5)	37 (7,8)
ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Kaukasier	388 (84,0)	396 (83,7)
Asiaten	36 (7,8)	38 (8,0)
sonstige	38 (8,2)	39 (8,2)
geografische Region		
Nordamerika, Europa, Australien	400 (86,6)	407 (86,0)
Südamerika, Südafrika, Indien	47 (10,2)	50 (10,6)
Ostasien	15 (3,2)	16 (3,4)
Krankheitsdauer ^{b, c} [Monate], MW (SD)	3,8 (10,7)	3,4 (10,0)
Stadium der Erkrankung zu Studienbeginn ^{c, d} , n (%)		
Stadium IIIB (ohne malignen Pleuraerguss)	1 (0,2)	1 (0,2)
Stadium IV ^e	543 (99,6)	546 (99,6)
unbekannt	1 (0,2)	1 (0,2)
Raucherhistorie, n (%)		
Nichtraucher oder ehemalige leichte Raucher	37 (8,0)	43 (9,1)
Raucher	424 (91,8)	430 (90,9)
unbekannt	1 (0,2)	0 (0,0)
von Metastasen betroffene Organe / Gewebe, n (%)		
1	42 (9,1)	45 (9,5)
2	164 (35,5)	175 (37,0)
> 2	256 (55,4)	253 (53,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin	Gemcitabin + Cisplatin
SQUIRE	N ^a = 462	N ^a = 473
Lokalisation der Metastasen (zu Studienbeginn, n (%))		
Knochen	103 (22,3)	108 (22,8)
Gehirn	20 (4,3)	24 (5,1)
Leber	89 (19,3)	96 (20,3)
Lunge	381 (82,5)	391 (82,7)
Lymphknoten	368 (79,7)	389 (82,2)
Peritoneum	14 (3,0)	12 (2,5)
Pleura	126 (27,3)	135 (28,5)
Haut	9 (1,9)	6 (1,3)
Weichteile	22 (4,8)	19 (4,0)
weitere	134 (29,0)	121 (25,6)
Therapieabbruch ^f , n (%) ^g	448 (97,0)	468 (98,9)
Studienabbruch ^h , n (%)	447 (96,8)	466 (98,5)
<p>a: Anzahl der Patienten in der EGFR+-Population. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn die Abweichung relevant ist.</p> <p>b: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung</p> <p>c: Diese Angaben liegen nur für die gesamte ITT-Population der Studie vor (Interventionsarm: 545 Patienten, Komparatorarm: 548 Patienten).</p> <p>d: Einteilung der Patienten hinsichtlich des Tumor-Stadiums nach AJCC, 7. Auflage [10].</p> <p>e: Inklusive Patienten im Stadium IIIB mit malignem Pleuraerguss, die gemäß der 7. Auflage des AJCC-Staging-Manuals im Stadium IV verortet werden.</p> <p>f: Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war im Interventionsarm Krankheitsprogression (62,1 %) und im Komparatorarm das Ende der Therapie (44,4 %).</p> <p>g: eigene Berechnung</p> <p>h: Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war in beiden Behandlungsarmen der Krankheitsprogress (72,9 % im Interventionsarm bzw. 69,3 % im Komparatorarm).</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>		

Die Patientencharakteristika der Studie SQUIRE waren für die bewertungsrelevante EGFR+-Population zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen. Das mittlere Alter lag in beiden Studienarmen bei 62 Jahren. Entsprechend der höheren Prävalenz von Lungenkrebs bei Männern [11], war die überwiegende Mehrheit der Patienten in beiden Studienarmen männlich (> 82 %). Ebenso war die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten kaukasischer Herkunft (ca. 84 %) und hatte einen guten bzw. nur leicht eingeschränkten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1, > 90 %).

Ein Großteil der Patienten in beiden Studienarmen kam aus Nordamerika, Europa oder Australien (ca. 86 %) und der Zeitpunkt der Erstdiagnose lag im Interventions- sowie im Komparatorarm je ca. 3,5 Monate zurück. Gemäß Einschlusskriterium befanden sich nahezu alle Patienten im Krankheitsstadium IV (99,6 %). Der Anteil an Rauchern in der Studie betrug in beiden Behandlungsarmen > 90 %.

Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (> 53 %) hatte Metastasen in > 2 Organen / Geweben. Betroffen waren besonders häufig Lymphknoten (ca. 80 %) und Lunge (ca. 83 %).

Thromboembolische Ereignisse

Tabelle 10 zeigt die Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse bei den Patienten in der Studie SQUIRE.

Tabelle 10: Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse in der SQUIRE-Studie

Studie	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin n (%)	Gemcitabin + Cisplatin n (%)
SQUIRE	N ^a = 538	N ^a = 541
Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse		
Alter ≥ 65	210 (39,0)	207 (38,3)
relevante venöse thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte	21 (3,9)	18 (3,3)
ECOG-PS 2	48 (8,9)	46 (8,5)
Raucherstatus: Raucher	496 (92,2)	490 (90,6)
Risikofaktoren für arterielle thromboembolische Ereignisse		
Alter ≥ 65	210 (39,0)	207 (38,3)
Bluthochdruck in der Vorgeschichte	218 (40,5)	209 (38,6)
arterielle thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte	71 (13,2)	65 (12,0)
Arteriosklerose in der Vorgeschichte	70 (13,0)	68 (12,6)
Hyperlipidämie / Hypercholesterinämie in der Vorgeschichte	68 (12,6)	68 (12,6)
Diabetes mellitus in der Vorgeschichte	77 (14,3)	77 (14,2)
Raucherstatus: Raucher / Ex-Raucher	531 (95,4)	515 (95,2)
Khorana Risiko-Score (Khorana et al. 2008 [12])		
intermediäres Risiko	410 (76,2)	412 (76,2)
Score 1	252 (46,8)	222 (41,0)
Score 2	158 (29,4)	190 (35,1)
hohes Risiko	128 (23,8)	129 (23,8)
Score 3	109 (20,3)	122 (22,6)
Score 4	18 (3,3)	7 (1,3)
Score 5	1 (0,2)	0 (0)
a: Diese Angaben liegen nur für die Safety Population der Squire-Studie vor (keine Beschränkung auf die EGFR+-Population). ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Fachinformation von Necitumumab wird darauf verwiesen, dass venöse thromboembolische Ereignisse und arterielle thromboembolische Ereignisse, einschließlich tödlich verlaufender Fälle, unter Verwendung von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin berichtet wurden [3]. Eine weitere RCT (INSPIRE [13,14]) zum Vergleich von Necitumumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin mit Pemetrexed und Cisplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem plattenepitheliales NSCLC, wurde u. a. deswegen vorzeitig beendet, da es unter Therapie mit Necitumumab vermehrt zum Auftreten fataler und nicht fataler thromboembolischer Ereignisse kam [15]. Die Verwendung von Necitumumab

bei Patienten mit einer Vorgeschichte thromboembolischer Ereignisse (wie pulmonale Embolie, tiefe Beinvenenthrombose, Myokardinfarkt, Schlaganfall) oder bestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (wie erhöhtes Alter, längere Zeiten einer Immobilisation, eine ausgeprägte Hypovolämie, eine erworbene oder genetisch bedingte Thromboseneigung) sollte daher sorgfältig abgewogen werden. Necitumumab sollte Patienten mit multiplen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse nicht verabreicht werden, außer die Vorteile überwiegen die Risiken für den Patienten [3]. Inwiefern bei den Patienten in der SQUIRE-Studie eine individuelle Abwägung erfolgt ist, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, waren in der Studie auch Patienten mit (multiplen) Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse eingeschlossen. Gemäß Khorana-Score, eine Skala zur Abschätzung des individuellen Thromboserisikos bei Tumorpatienten [12], hatten ca. 76 % der in der SQUIRE-Studie eingeschlossenen Patienten ein intermediäres Risiko und ca. 24 % der Patienten sogar ein hohes Risiko für das Auftreten von Thrombosen. Das Thromboserisiko war in beiden Behandlungsarmen gleich verteilt.

Insgesamt ist festzuhalten, dass alle Patienten in der Studie ein mindestens intermediäres Risiko für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen hatten. Inwiefern bei diesen Patienten die Vorteile einer Necitumumab-Gabe das Risiko überwiegen und ob der Einschluss einer großen Anzahl von Patienten mit hohem Risiko für das Auftreten von Thrombosen ggf. Auswirkungen auf die Studienergebnisse hat, ist unklar.

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

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin	Gemcitabin + Cisplatin
SQUIRE	N = 456 ^a	N = 468 ^a
Behandlungsdauer [Wochen]		
Gemcitabin		
Median [Q1; Q3]	17,9 [10,8; 19,0]	17,0 [9,0; 18,4]
MW (SD)	14,6 (6,0)	14,1 (6,0)
Cisplatin		
Median [Q1; Q3]	18,0 [11,0; 19,0]	17,2 [9,3; 18,9]
MW (SD)	14,8 (5,9)	14,2 (5,9)
Necitumumab		
Median [Q1; Q3]	21,0 [11,0; 32,1]	–
MW (SD)	25,0 (21,3)	–
Beobachtungsdauer		
Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: Sicherheitspopulation (Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation) innerhalb der EGFR+-Population. b: geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode c: Diese Angaben liegen nur für die Sicherheitspopulation der gesamten Studienpopulation vor (545 Patienten im Interventionsarm und 548 Patienten im Komparatorarm). EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die Behandlungsdauer der Population in der SQUIRE-Studie unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Im Interventionsarm wurden die Patienten bedingt durch das Studiendesign mit ca. 21 Wochen länger behandelt als im Komparatorarm mit ca. 17 Wochen (siehe

Abbildung 1).

Zur tatsächlichen Beobachtungsdauer für die Endpunkte aus den Bereichen Morbidität sowie Nebenwirkungen liegen keine Angaben vor. Die Beobachtungsdauer kann hier aufgrund der unterschiedlichen Kriterien zur Nachbeobachtung (siehe Tabelle 8) für die einzelnen Endpunkte unterschiedlich sein. Für UE lässt sich die Beobachtungsdauer anhand der Angaben zur medianen Behandlungsdauer abschätzen, da UE prädefiniert bis 30 Tage (ca. 4 Wochen) nach der letzten Studienmedikation erhoben wurden. Unter der Annahme, dass für alle Patienten die vorgegebene Nachbeobachtungsdauer ausgeschöpft wurde, ergibt sich als Annäherung eine mediane Beobachtungsdauer von 25 Wochen im Interventionsarm vs. 21 Wochen im Komparatorarm.

Für die Endpunkte aus der Kategorie Morbidität, die längstens bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression erhoben wurden, kann eine Abschätzung der Beobachtungsdauer über die Berücksichtigung der Daten zum progressionsfreien Überleben (PFS) erfolgen. Das mediane PFS betrug im Interventionsarm 5,7 Monate und im Komparatorarm 5,5 Monate, sodass auch von einer vergleichbaren medianen Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorie Morbidität ausgegangen werden kann.

Aufgrund der verkürzten Beobachtungszeiten für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität (nur bis zum Krankheitsprogress) und Nebenwirkungen (30 Tage nach Behandlungsende) ist eine verlässliche Aussage für diese Endpunkte über den gesamten Studienzeitraum nicht möglich. Dazu wäre es erforderlich, auch diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Studienzeitraum zu erheben.

Tabelle 12 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SQUIRE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie SQUIRE als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

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 Burdon Index (ASBI) des Fragebogens Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)
- Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskale (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUE
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) 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 – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (ASBI des LCSS) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Arterielle thromboembolische Ereignisse ^b	Venöse thromboembolische Ereignisse ^b	Konjunktivitis ^b	Hautreaktionen ^b
SQUIRE	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: LCSS-Items 1 bis 6 (die Fragen 1 bis 6 erfassen charakteristische Symptome von Lungenkrebspatienten: Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen)</p> <p>b: Zusammenfassung mehrerer PT (Auswahl getroffen durch den pU zur Abbildung dieses spezifischen UE)</p> <p>c: Endpunkt nicht erhoben (der LCSS Symptomscore ASBI wird der Morbidität zugeordnet; der LCSS Gesamtscore sowie der GTIC [Durchschnittswert aus den LCSS-Items 7 bis 9] sind für Lebensqualität nicht validiert, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)</p> <p>ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; GTIC: Global three-Item composite Index; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; PT: bevorzugter Begriff der MedDRA; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>											

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (ASBI des LCSS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Arterielle thromboembolische Ereignisse	Venöse thromboembolische Ereignisse	Konjunktivitis	Hautreaktionen
SQUIRE	N	N	H ^a	H ^{a, b}	- ^c	N	H ^d	N	N	N	H ^d	H ^d
<p>a: patientenberichteter Endpunkt bei offener Studie, > 10 % fehlende Werte b: potenziell ergebnisgesteuerte Berichterstattung aufgrund der Post-hoc-Festlegung des gewählten Responsekriteriums (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) c: Endpunkt nicht erhoben (der LCSS Symptomscore ASBI wird der Morbidität zugeordnet; der LCSS Gesamtscore sowie der GTIC [Durchschnittswert aus den LCSS-Items 7 bis 9] sind für Lebensqualität nicht validiert, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) d: Es handelt sich überwiegend um nicht schwere / nicht schwerwiegende Ereignisse bzw. um Abbrüche wegen UE, deren Dokumentation als UE subjektive Komponenten hat. Dies führt somit bei offenem Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotenzial.</p> <p>ASBI: Average Symptom Burdon Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; GTIC: Global three-Item composite Index; H: hoch; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: niedrig; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>												

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Symptomatik sowie EQ-5D VAS) wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden bzw. vermutlich direkt zensierten Werte in Übereinstimmung mit dem pU als hoch eingestuft. Für den Endpunkt EQ-5D VAS ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial zusätzlich dadurch, dass das gewählte Responsekriterium post hoc festgelegt wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für die Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Konjunktivitis, Hautreaktionen und Abbrüche wegen UE) liegt aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da hier die Dokumentation als UE subjektive Komponenten hat. Bei den Endpunkten aus der Kategorie schwerwiegende /

schwere Nebenwirkungen (SUE, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3], ATE, VTE) wird für die gewählte Auswertung (relatives Risiko [RR] für die Kombinationstherapiephase) von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) Dies weicht teilweise vom Vorgehen des pU ab, der bei den eingeschlossenen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgeht.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin bei Patienten mit metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC zusammen, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. Da in der SQUIRE-Studie ausschließlich Patienten mit einem metastasierten NSCLC (Stadium IV) eingeschlossen wurden, liegen für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB) keine Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ist in Anhang A dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte Symptomatik (ASBI des LCSS) sowie EQ-5D VAS liegen nicht vor. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

In der Nutzenbewertung werden für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen die Daten der Kombinationstherapiephase herangezogen, da der Datenschnitt zum Ende der Kombinationstherapiephase als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt wird (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Die Ereignisse der Gesamttherapiephase im Interventionsarm werden ergänzend dargestellt, allerdings nicht bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt, da sie zuungunsten des Necitumumab-Arms verzerrt und daher nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Tabelle 15: Ergebnisse (Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Items	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin		Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
SQUIRE					
Mortalität					
Gesamtüberleben	462	11,7 [10,7; 12,9] 348 (75,3)	473	10,0 [8,9; 11,4] 389 (82,2)	0,79 [0,69; 0,92]; 0,002 ^a
Morbidität – Zeit bis zur Verschlechterung					
Symptomatik (ASBI des LCSS) ^b	462	19,1 [10,0; n. e.] 126 (27,3)	473	n. e. [12,5; n. e.] 122 (25,8)	0,86 [0,67; 1,10]; 0,222 ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	414	8,4 [7,2; 31,5] 170 (41,1)	412	6,9 [5,7; 7,0] 142 (34,5)	0,97 [0,77; 1,22]; 0,766 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					
<p>a: p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test bestimmt; HR und p-Wert sind nach ECOG Performance Status (0–1 vs. 2) und der geografischen Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien) stratifiziert.</p> <p>b: Berechnet als Mittelwert aus den 6 Symptomskalen des LCSS (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen). Eine (mittlere) Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>c: p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>d: Eine Abnahme des Scores um mindestens 12 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>ASBI: Average Symptom Burden Index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens) einem Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population), Kombinationstherapiephase^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Therapiephase	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin		Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
SQUIRE					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
Kombinationstherapiephase	456	451 (98,9)	468	456 (97,4)	
Gesamttherapiephase		451 (98,9)			
SUE					
Kombinationstherapiephase	456	190 (41,7)	468	181 (38,7)	1,08 [0,92; 1,26]; 0,530
Gesamttherapiephase		215 (47,1)			
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Kombinationstherapiephase	456	303 (66,4)	468	281 (60,0)	1,11 [1,00; 1,22]; 0,045
Gesamttherapiephase		323 (70,8)			
Abbruch wegen UE					
Kombinationstherapiephase	456	127 (27,9)	468	118 (25,2)	1,10 [0,89; 1,37]; 0,530
Gesamttherapiephase		139 (30,5)			
arterielle thromboembolische Ereignisse					
Kombinationstherapiephase	456	21 (4,6)	468	18 (3,8)	1,20 [0,65; 2,22]; 0,601
Gesamttherapiephase		26 (5,7)			
venöse thromboembolische Ereignisse					
Kombinationstherapiephase	456	42 (9,2)	468	25 (5,3)	1,72 [1,07; 2,78]; 0,024
Gesamttherapiephase		46 (10,1)			
Konjunktivitis					
Kombinationstherapiephase	456	27 (5,9)	468	12 (2,6)	2,31 [1,18; 4,50]; 0,011
Gesamttherapiephase		37 (8,1)			
Hautreaktionen					
Kombinationstherapiephase	456	361 (79,2)	468	54 (11,5)	6,86 [5,32; 8,86]; < 0,001
Gesamttherapiephase		365 (80,0)			
a: Zur Auswertung der Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen werden die Daten der Kombinationstherapiephase herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [16])					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens) einem Ereignis; PT: bevorzugter Begriff der MedDRA; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin.

Insgesamt wird ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Symptomatik (ASBI des LCSS)

Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, erhoben mittels ASBI des Fragebogens LCSS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Für Nichtkaukasier ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin. Für Kaukasier ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet und die Effektmodifikation dabei nicht betrachtet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen mit der VAS des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.

Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Kombinationstherapiephase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Kombinationstherapiephase ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin. Insgesamt wird ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf der Betrachtung der Zeit bis zum Ereignis in der Gesamttherapiephase keinen größeren Schaden ableitet.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich in der Kombinationstherapiephase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)

Für den Endpunkt ATE zeigt sich in der Kombinationstherapiephase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Für den Endpunkt VTE zeigt sich in der Kombinationstherapiephase ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin.

Zusätzlich zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikationen durch das Merkmal ECOG-PS (siehe Abschnitt 2.4.4). Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 1. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 2 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf der Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden ableitet.

Konjunktivitis

Für den Endpunkt Konjunktivitis zeigt sich in der Kombinationstherapiephase ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin. Insgesamt wird ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Hautreaktionen

Für den Endpunkt Hautreaktionen zeigt sich in der Kombinationstherapiephase ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin.

Für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen wurde aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Aufgrund der Größe des Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt auch in seinem Ausmaß, durch eine Verzerrung erklärt werden kann. Insgesamt ergibt sich deshalb ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für die Gesamtpopulation.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Unterschiede zwischen Patientengruppen aufzudecken, wurden folgende Subgruppenmerkmale untersucht (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3).

- Alter (< 65 Jahre / \geq 65 Jahre bis < 70 Jahre / \geq 70 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- ECOG-PS (0 , 1 / 2)
- Raucherhistorie (Nichtraucher oder ehemalige leichte Raucher / Raucher)
- ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch / nicht kaukasisch)
- Länder (Deutschland / sonstige Länder)

Der pU legt für alle von ihm eingeschlossenen Endpunkte Subgruppenanalysen vor.

Für die Subgruppenanalysen werden für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen – analog zur Gesamtpopulation – die Daten der Kombinationstherapiephase herangezogen, da der Datenschnitt zum Ende der Kombinationstherapiephase als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt wird (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

In der vorliegenden Bewertung werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt. Es werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $> 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 17 und Tabelle 18 fassen die Subgruppenergebnisse von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin und Cisplatin zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 17: Subgruppen (Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin		Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin	
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert
SQUIRE						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
geografische Region						
Deutschland	42	12,4 [8,7; 22,2] 29 (69,0)	54	8,4 [5,9; 13,2] 47 (87,0)	0,59 [0,37; 0,94]	0,026 ^b
sonstige Länder	420	11,6 [10,5; 12,9] 319 (76,0)	419	10,3 [9,1; 11,6] 342 (81,6)	0,84 [0,72; 0,97]	0,022 ^b
					Interaktion	0,135 ^c
Morbidität						
Symptomatik (ASBI des LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung^d						
Ethnie						
kaukasisch	388	19,1 [10,0; n. e.] 107 (27,6)	396	n. e. [12,5; n. e.] 93 (23,5)	0,99 [0,75; 1,31]	0,946 ^b
nicht kaukasisch	74	n. e. [5,6; n. e.] 19 (25,7)	77	4,7 [2,2; n. e.] 29 (37,7)	0,43 [0,24; 0,78]	0,004 ^b
					Interaktion	0,018 ^c
a: eigene Berechnung						
b: unstratifizierter Log-Rank-Test						
c: p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Modell						
d: Berechnet als Mittelwert aus den 6 Symptomskalen des LCSS (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen). Eine (mittlere) Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.						
ASBI: Average Symptom Burden Index; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens) einem Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 18: Subgruppen (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population), Kombinationstherapiephase^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin		Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin	
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
SQUIRE						
Nebenwirkungen						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Geschlecht						
Frauen	79	53 (67,1)	72	52 (72,2)	0,93 [0,75; 1,15]	0,536 ^b
Männer	377	250 (66,3)	396	229 (57,8)	1,15 [1,03; 1,28]	0,015 ^b
					Interaktion:	0,083 ^c
Alter						
< 70 Jahre	376	258 (68,6)	391	231 (59,1)	1,16 [1,04; 1,29]	0,006 ^b
< 65 Jahre	282	192 (68,1)	292	167 (57,2)	1,19 [1,05; 1,35]	0,007 ^b
≥ 65 Jahre – < 70 Jahre	94	66 (70,2)	99	64 (64,6)	1,09 [0,89; 1,32]	0,531 ^b
≥ 70 Jahre	80	45 (56,3)	77	50 (64,9)	0,87 [0,67; 1,12]	0,276 ^b
					Interaktion:	0,087 ^{c, d}
Raucherstatus						
Nieraucher / ehemalige Raucher	35	19 (54,3)	41	28 (68,3)	0,79 [0,55; 1,15]	0,232 ^b
Raucher	421	284 (67,5)	427	253 (59,3)	1,14 [1,03; 1,26]	0,013 ^b
					Interaktion:	0,066 ^c
Venöse thromboembolische Ereignisse						
ECOG-PS						
0 / 1 ^e	413	42 (10,2)	432	22 (5,1)	2,00 [1,21; 3,29]	0,005 ^b
2	43	0 (0)	36	3 (8,3)	0,12 [0,01; 2,25]	0,062 ^b
					Interaktion:	0,064 ^c
Konjunktivitis						
ECOG-PS						
0 / 1 ^e	413	27 (6,5)	432	11 (2,5)	2,57 [1,29; 5,11]	0,005 ^b
2	43	0 (0)	36	1 (2,8)	0,28 [0,01; 6,68]	0,353 ^b
						0,181 ^c
Hautreaktionen						
Geschlecht						
Frauen	79	62 (78,5)	72	14 (19,4)	4,04 [2,49; 6,55]	< 0,001 ^b
Männer	377	299 (79,3)	396	40 (10,1)	7,85 [5,83; 10,58]	< 0,001 ^b
					Interaktion:	0,022 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Subgruppen (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population), Kombinationstherapiephase (Fortsetzung)

<p>a: Zur Auswertung der Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen werden die Daten der Kombinationstherapiephase herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).</p> <p>b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [16])</p> <p>c: eigene Berechnung; Cochran's Q-Test</p> <p>d: p-Wert bezieht sich auf den Interaktionstest für die Subgruppen $< 65, \geq 65$ Jahre – < 70 Jahre und ≥ 70 Jahre</p> <p>e: eigene Berechnung; für die Dossierbewertung wurden der ECOG-PS 0 und 1 gemeinsam betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal geografische Region (Deutschland / sonstige Länder).

Es zeigt sich sowohl für Patienten aus Deutschland als auch für Patienten aus sonstigen Ländern ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß.

Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin sowohl für Patienten aus Deutschland als auch aus sonstigen Ländern. Da jedoch Deutschland die maßgebliche geografische Region für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung ist und der Effekt der Patienten aus Deutschland dem Effekt der Gesamtpopulation nicht widerspricht (weder im Ausmaß noch in der Wahrscheinlichkeit), wird im Folgenden nur noch der Effekt der Gesamtpopulation betrachtet.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Symptomatik (ASBI des LCSS)

In der Subgruppe zum Endpunkt Symptomatik (ASBI des LCSS) zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht kaukasisch).

Für Kaukasier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit für Kaukasier nicht belegt.

Für Nichtkaukasier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin. Da die Patienten kaukasischer Herkunft die maßgebliche Ethnie für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung darstellen, wird die Subgruppe der Nichtkaukasier in der Bewertung nicht weiter betrachtet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet und die Effektmodifikation dabei nicht betrachtet.

Nebenwirkungen

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht, Alter und Raucherstatus. Da keine Informationen zu möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen vorliegen, lassen sich die Subgruppenergebnisse jedoch nicht interpretieren.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der die Subgruppenergebnisse ebenfalls nicht betrachtet.

Venöse thromboembolische Ereignisse

Für den Endpunkt venöse thromboembolische Ereignisse zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS (0, 1 / 2).

Für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 1.

Für Patienten mit einem ECOG-PS von 2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patienten mit einem ECOG-PS von 2 nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU, der die Effektmodifikation nicht betrachtet.

Konjunktivitis

Für den Endpunkt Konjunktivitis zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS (0, 1 / 2). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen in der Gruppe der Patienten mit ECOG-PS 2 (1 Ereignis im Komparatorarm) wird jedoch auf eine weitere Interpretation der Subgruppenergebnisse verzichtet.

Insgesamt wird ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Hautreaktionen

Für den Endpunkt Hautreaktionen zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (Männer / Frauen).

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden (gleichen Ausmaßes), sodass diese Subgruppenanalyse ohne Auswirkungen auf die Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für die Gesamtpopulation ableitet.

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 [17].

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

Da in der SQUIRE-Studie ausschließlich Patienten mit einem metastasierten NSCLC (Stadium IV) eingeschlossen wurden, lassen sich für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB) aus den Daten der Studie SQUIRE keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin bei Patienten mit einem metastasierten NSCLC (Stadium IV) folgende Bewertungen:

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben
- einen Hinweis auf einen höheren Schaden für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

- einen Hinweis auf einen höheren Schaden für den Endpunkt VTE (ECOG-PS: 0, 1)
- einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt Konjunktivitis
- einen Hinweis auf einen höheren Schaden für den Endpunkt Hautreaktionen

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

Bei den Endpunkten ATE und VTE lag der Anteil der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) jeweils über 50 %. Sie werden daher der Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet.

Bei den Endpunkten Konjunktivitis und Hautreaktionen war die Mehrzahl der Ereignisse jeweils nicht schwer (CTCAE-Grad < 3). Daher werden diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 19). Für die Ableitung des Ausmaßes der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden jeweils der Effekt und das Konfidenzintervall der Kombinationstherapiephase herangezogen.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Necitumumab + Gemitabin + Cisplatin vs. Gemitabin + Cisplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	<u>Gesamtpopulation:</u> 11,7 vs. 10,0 Monate HR: 0,79 [0,69; 0,92] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $0,85 \leq KI_o < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik (ASBI des LCSS) Ethnie		
kaukasisch ^c	19,1 vs. n. e. Monate HR: 0,99 [0,75; 1,31] p = 0,946	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	8,4 vs. 6,9 Monate HR: 0,97 [0,77; 1,22] p = 0,766	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	keine Daten verfügbar	
Nebenwirkungen		
SUE	41,7 % vs. 38,7 % RR: 1,08 [0,92; 1,26] p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	66,4 % vs. 60,0 % RR: 1,11 [1,003; 1,22] RR ^d : 0,90 [0,82; 0,997] p < 0,045 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UE	27,9 % vs. 25,2 % RR: 1,10 [0,89; 1,37] p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
arterielle thromboembolische Ereignisse	4,6 % vs. 3,8 % RR: 1,20 [0,65; 2,22] p = 0,601	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
venöse thromboembolische Ereignisse ECOG-PS	9,2 % vs. 5,3 % RR: 1,72 [1,07; 2,78] p = 0,024	
0 / 1	10,2 % vs. 5,1 % RR: 2,00 [1,21; 3,29] RR ^d : 0,5 [0,30; 0,82] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
2	0 % vs. 8,3 % RR: 0,12 [0,01; 2,25] p = 0,062	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Konjunktivitis	5,9 % vs. 2,6 % RR: 2,31 [1,18; 4,50] RR ^d : 0,43 [0,22; 0,85] p < 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Hautreaktionen	79,2 % vs. 11,5 % RR: 6,86 [5,32; 8,86] RR ^d : 0,15 [0,11; 0,19] < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante und relevante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Subgruppe d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ venöse thromboembolische Ereignisse □ ECOG 0 / 1: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Konjunktivitis: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ Hautreaktionen: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich ein positiver Effekt sowie negative Effekte. Als positiver Effekt ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dem positiven Effekt stehen negative Effekte in den Kategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber. Die negativen Effekte haben ein unterschiedliches Ausmaß (maximal beträchtlich) und gelten teilweise nur für einzelne Subgruppen. Insgesamt sind die negativen Effekte zwar nicht so groß, dass sie den Überlebensvorteil von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gänzlich infrage stellen. Dennoch führen sie zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ergibt sich Unsicherheit, da alle Patienten in der Studie SQUIRE ein mindestens intermediäres Risiko für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen hatten (siehe Abschnitt 2.3.2). Für diese Patienten ist Necitumumab nur zugelassen, wenn die Vorteile das Risiko überwiegen. Inwieweit die Gabe von Necitumumab für alle in die Studie SQUIRE eingeschlossenen Patienten diesbezüglich adäquat war und ob der Einschluss einer großen Anzahl von Patienten mit hohem Risiko für das Auftreten von Thrombosen ggf. Auswirkungen auf die Studienergebnisse hat, ist unklar.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit metastasiertem (Stadium IV), den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin und Cisplatin. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte in der SQUIRE-Studie auf Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB übertragen werden können.

Tabelle 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Necitumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Necitumumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben ^b	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<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: Laut Fachinformation ist Necitumumab für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB und IV) zugelassen. Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten mit NSCLC im Stadium IV) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB übertragen werden können.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen 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

SQUIRE

Eli Lilly. First-line treatment of participants with stage IV squamous non-small cell lung cancer with necitumumab and gemcitabine-cisplatin (SQUIRE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.11.2014 [Zugriff: 15.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00981058>.

Eli Lilly. A randomized, multicenter, open-label phase 3 study of gemcitabine-cisplatin chemotherapy plus necitumumab (IMC-11F8) versus gemcitabine-cisplatin chemotherapy alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): study CP11-0806; JFCC clinical study report amendment [unveröffentlicht]. 2015.

Eli Lilly. A randomized, multicenter, open-label phase 3 study of gemcitabine-cisplatin chemotherapy plus necitumumab (IMC-11F8) versus gemcitabine-cisplatin chemotherapy alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): study CP11-0806; translational research (EGFR immunohistochemistry) statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.

Eli Lilly. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of gemcitabine-cisplatin chemotherapy plus necitumumab (IMC-11F8) versus gemcitabine-cisplatin chemotherapy alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): study IMVL CP11-0806; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

Eli Lilly. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of gemcitabine-cisplatin chemotherapy plus necitumumab (IMC-11F8) versus gemcitabine-cisplatin chemotherapy alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): study IMCL CP11-0806; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

Eli Lilly. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of gemcitabine-cisplatin chemotherapy plus necitumumab (IMC-11F8) versus gemcitabine-cisplatin chemotherapy alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): study IMCL CP11-0806; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2013.

ImClone. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of gemcitabine-cisplatin chemotherapy plus necitumumab (IMC-11F8) versus gemcitabine-cisplatin chemotherapy alone in the first-line treatment of patients with stage iv squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.04.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013838-25.

Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 763-774.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus

Der pU benennt Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie und wählt somit eine der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

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

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 Bewertung des Zusatznutzens von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben, im Vergleich zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie). Die Bewertung soll laut pU bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit auf der Basis von RCT erfolgen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird gefolgt.

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. Dem Vorgehen 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, die eingeschlossene RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Studienpopulation anhand von demografischen Daten (Alter, Geschlecht, ECOG-PS, ethnische Zugehörigkeit, Raucherhistorie, geografische Region) sowie krankheitsspezifischen Daten (Anzahl von Metastasen betroffener Organe / Gewebe, Art der systemischen Poststudien-Therapie nach Beendigung der Studientherapie) zu charakterisieren.

Die vom pU genannten Merkmale reichen im Wesentlichen für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation aus. In der vorliegenden Bewertung werden lediglich die Kriterien Krankheitsdauer sowie Stadium der Erkrankung zu Studienbeginn ergänzend dargestellt.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Necitumumab relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird 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.

Meta-Analysen

Für die Bewertung wurde eine relevante direkt vergleichende Studie (SQUIRE) identifiziert, daher werden vom pU keine Meta-Analysen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben neben der primär geplanten, stratifizierten Analyse verschiedene ebenfalls a priori geplante Sensitivitätsanalysen dar (z. B. Per-Protocol-Analyse, unstratifizierte Analyse). Keine dieser Sensitivitätsanalysen stellt das Ergebnis der

primär herangezogenen Analyse infrage. Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt PFS sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

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. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Der pU berechnet die Interaktionstests für die Endpunkte basierend auf Ereignisraten anhand des Odds Ratio (OR). Für die vorliegende Bewertung wurden daher die Interaktionstests anhand des RR neu berechnet.

Zur Abbildung der Krankheitsschwere wird das Merkmal ECOG-PS herangezogen. Allerdings werden – entgegen dem Vorgehen des pU – Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 zusammengefasst und den Patienten mit ECOG-PS 2 gegenübergestellt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Entsprechende Subgruppenanalysen und Interaktionstests wurden daher für die vorliegende Bewertung neu berechnet.

Für das Merkmal Alter stellt der pU Ergebnisse für 2 Alterskategorien dar (< 65 Jahre / \geq 65 Jahre sowie < 70 Jahre / \geq 70 Jahre) dar. Beide Schwellenwerte wurden a priori definiert. Um zu einer gemeinsamen Aussage für das Merkmal Alter zu kommen, wird für diejenigen Endpunkte, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion in einer der beiden Alterskategorien gab (Abbruch wg. UE, schwere UE [CTCAE-Grad \geq 3], ATE und VTE) folgendes Vorgehen gewählt: Für die 3 Altersgruppen < 65, \geq 65 bis < 70 sowie \geq 70 werden die Ereignisraten und darauf basierend das RR berechnet. Zuerst wird ein Interaktionstest für den Vergleich der 3 Altersgruppen durchgeführt. Zeigt sich für die 3 Altersgruppen kein Hinweis auf eine Interaktion ($p \geq 0,2$), wird ausschließlich der Gesamtschätzer dargestellt und die Subgruppe in der Dossierbewertung nicht weiter betrachtet. Bei einem Hinweis auf bzw. einem Beleg für Heterogenität werden Paare von benachbarten Altersgruppen auf Heterogenität geprüft. Liegt keine Heterogenität vor, werden die 2 benachbarten Altersgruppen zusammengefasst dargestellt. Bleibt die Heterogenität bestehen, werden die Ergebnisse für alle 3 Subgruppen dargestellt.

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.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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 geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurde keine zusätzlich relevante Studie zu Necitumumab identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC (Stadium IV) enthält eine randomisierte kontrollierte Studie (SQUIRE [18-20]). In der Studie wurde Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin und Cisplatin verglichen. Daten für Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB liegen nicht vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie SQUIRE wird gefolgt.

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 Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Die Angaben des pU zum Design der Studie SQUIRE sind weitgehend ausreichend. Zur besseren Nachvollziehbarkeit wurden einzelne Angaben zu den Interventionen mit Angaben aus den Studienunterlagen ergänzt.

Population

In die Studie SQUIRE wurden erwachsene Patienten mit plattenepitheliale NSCLC ohne vorangegangene Chemotherapie für diese Erkrankung eingeschlossen.

Das Anwendungsgebiet für Necitumumab ist jedoch auf diejenigen Patienten mit plattenepitheliale NSCLC begrenzt, die den EGFR exprimieren [3].

Gemäß dem SQUIRE-Studienprotokoll war der EGFR-Expressionsstatus kein Einschlusskriterium für die Studienteilnahme [21]. In der Studie wurde jedoch der EGFR-Expressionsstatus immunhistochemisch erhoben, um das Verhältnis zwischen EGFR-Expressionsstatus und den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben zu untersuchen. Von den insgesamt 1093 in die SQUIRE-Studie eingeschlossenen Patienten hatten 982 Patienten (ca. 90 %) einen auswertbaren EGFR-Status (486 Patienten im Interventionsarm und 496 Patienten im Komparatorarm). Von diesen Patienten wiesen 95,2 % eine Tumorprobe mit einer positiven EGFR-Expression auf (462 Patienten im Interventionsarm und 473 Patienten im Komparatorarm). Dies entspricht ca. 85 % der ursprünglichen Intention-to-treat(ITT)-Population. Diese Population wird in der vorliegenden

Nutzenbewertung als EGFR+-Population bezeichnet. Übereinstimmend mit dem pU wurde diese Teilpopulation der Studie als relevant für die Nutzenbewertung erachtet.

Folgerichtig beschränkt der pU die Population zur Ableitung eines Zusatznutzens auf diejenigen Patienten mit einem positiven EGFR-Expressionsstatus (EGFR+-Population). Er legt für alle von ihm als relevant betrachteten Endpunkte sowie für die Subgruppenanalysen Auswertungen unter Ausschluss der Daten von Patienten mit EGFR-negativen Tumoren und von Patienten ohne Informationen über den EGFR-Expressionsstatus vor.

Für Endpunkte, die für die Nutzenbewertung zusätzlich als relevant identifiziert wurden, war es jedoch möglich auf die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation zurückzugreifen, da mehr als 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten einen positiven EGFR-Expressionsstatus aufwiesen [17].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Necitumumab herangezogenen Studie SQUIRE auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Er begründet dies damit, dass überwiegend kaukasische Patienten eingeschlossen wurden und dass die demografischen Daten der eingeschlossenen Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, ECOG-PS und Raucherstatus weitgehend charakteristisch für Patienten der Zielpopulation sind. Die Angaben des pU sind weitgehend nachvollziehbar. Hinsichtlich des Alters zeigt sich jedoch eine deutliche Diskrepanz zwischen dem mittleren Alter der Patienten in der SQUIRE-Studie von 62 Jahren und dem mittleren Erkrankungsalter deutscher Lungenkrebspatienten von ca. 70 Jahren [11]. Da sich das Alter in der SQUIRE-Studie jedoch nicht als wesentlicher Effektmofikator gezeigt hat, ist nicht davon auszugehen, dass dieser Unterschied bezüglich des mittleren Alters die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wesentlich beeinflusst.

Der pU geht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der SQUIRE-Studie, in die lediglich Patienten mit plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV eingeschlossen wurden, auch auf Patienten im Krankheitsstadium IIIB (ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie) aus. Er argumentiert, dass die deutsche S3-Leitlinie für Patienten im palliativen Stadium IIIB und Stadium IV von einem Gesamtkollektiv ausgeht und daher auch keine separaten Therapieempfehlungen gebe [22]. Zudem sei der Übergang zwischen den Stadien fließend, was sich in den gemeinsamen Therapieempfehlungen und der ähnlichen Prognose für diese Patienten zeige. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. So sind Patienten im Krankheitsstadium IV abweichend zu Stadium IIIB insbesondere durch das Vorliegen von Fernmetastasen charakterisiert. Aus der Tatsache, 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. Entsprechende Daten legt der pU jedoch nicht vor. Es ist daher unklar, ob die beobachteten

Effekte in der SQUIRE-Studie auf Patienten im palliativen Stadium IIIB übertragen werden können.

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 Anhang 4-F) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Die fehlende Verblindung wird vom pU bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für Symptomatik, erhoben über den Fragebogen LCSS, und den Gesundheitszustand, erhoben über die VAS des Fragebogens EQ-5D, wird in Übereinstimmung mit dem pU als hoch eingestuft. Bei den Fragebögen handelt es sich um patientenberichtete Endpunkte. Da die Studie ein offenes Design hatte, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zudem geht in die Auswertung der EQ-5D VAS ein relevanter Anteil von Probanden nicht ein. In die Analyse des ASBI des LCSS gehen formal alle Probanden ein, auch hier ist aber plausibel, dass ein relevanter Anteil von Probanden sofort zensiert wird, und damit keine Information in die Analyse einbringt. Für den Endpunkt EQ-5D VAS ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial zusätzlich dadurch, dass das gewählte Responsekriterium post hoc festgelegt wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

In dieser Bewertung werden die folgenden Nebenwirkungsendpunkte berücksichtigt: SUE, Abbruch wegen UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), ATE, VTE, Konjunktivitis und Hautreaktionen. Für den pU ergibt sich für diese Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial, da die Endpunkte aus seiner Sicht wegen des offenen Studiendesigns nicht objektiv erhoben seien. Des Weiteren berücksichtigt der pU die unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen und stellt daher primär die Ergebnisse aus Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis dar. Diesem Vorgehen wird nicht vollständig gefolgt.

In den Auswertungen der Nebenwirkungen für die Gesamttherapiephase wurden die Ereignisse berücksichtigt, die innerhalb von 30 Tagen (ca. 4 Wochen) nach Ende einer Behandlung auftraten. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Behandlungsarm Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ca. 21 Wochen und ca. 17 Wochen im Behandlungsarm Gemcitabin und Cisplatin. Daraus ergibt sich ein geschätztes Verhältnis der Beobachtungsdauern für die Gesamttherapiephase von ca. 85 %. Der pU betrachtet für diese Endpunkte primär Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten einer

entsprechenden Nebenwirkung und begründet dies mit den unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamttherapiephase. Das Hazard Ratio aus einer Cox-Proportional-Hazard-Analyse bildet in der vorliegenden Situation jedoch aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten die Gesamttherapiephase nicht ausreichend ab, da im Komparatorarm das Ende der Therapie und damit auch die Beobachtungszeit vorgegeben waren. In der Cox-Proportional-Hazard-Analyse wird daher kein einziger Patient aus dem Komparatorarm über diese Beobachtungszeit hinaus berücksichtigt. Das entsprechende Hazard Ratio (HR) bildet daher die Kombinationstherapiephase, nicht aber ausreichend die Gesamttherapiephase ab.

In der vorliegenden Situation liegen jedoch neben den Ergebnissen zum HR auch relative Risiken (RR) zur Gesamttherapiephase und zur Kombinationstherapiephase vor. Die RR der Gesamttherapiephase sind jedoch in der vorliegenden Situation nicht verwertbar, da die Erhebung der UE im Komparatorarm nach Beendigung der Kombinationstherapiephase (+30 Tage) gemäß Studienplanung beendet wurde. Es fließen folglich nur noch Ereignisse im Interventionsarm in die Auswertung ein und vergleichende Daten im Komparatorarm fehlen. Diese Auswertung liefert somit ein zuungunsten der Intervention verzerrtes Ergebnis und wird für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Das RR der Kombinationstherapiephase bildet zwar ebenfalls die eigentlich interessierende Gesamttherapiephase nicht ab, aber die Beobachtungszeiten in beiden Behandlungsarmen sind annähernd gleich (siehe Tabelle 11). Die Auswertung liefert daher – beim Fehlen anderer verzerrender Aspekte – ein unverzerrtes Ergebnis über den Studienzeitraum bis zum Ende der Kombinationstherapiephase und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als beste Annäherung zur Auswertung der UE herangezogen (sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Subgruppenanalysen).

Das offene Studiendesign wird entgegen dem Vorgehen des pU nur bei den Endpunkten Abbruch wegen UE, Konjunktivitis und Hautreaktionen berücksichtigt. Es handelt sich überwiegend um nicht schwere / nicht schwerwiegende Ereignisse, deren Dokumentation als UE subjektive Komponenten hat, bzw. um Abbrüche wegen UE, bei denen die Entscheidung zum Abbruch eventuell subjektiv getroffen wird.

Der pU führt als weiteres Argument für ein hohes Verzerrungspotenzial an, dass es aufgrund einer Auflage der FDA während des ersten Zyklus im Behandlungsarm Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin nicht erlaubt war, eine präventive Therapie der zu erwartenden Hautausschläge zu beginnen. Dieser Punkt wird nicht als Aspekt des Verzerrungspotenzials betrachtet.

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.

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 der Studie SQUIRE war das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache.

Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

Das progressionsfreie Überleben war in der SQUIRE-Studie operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten radiografischen Feststellung eines objektiven Fortschreitens der Erkrankung gemäß RECIST Version 1.0 [23] oder bis zum Tod, ungeachtet der Todesursache.

Der pU selbst sieht das PFS als eigenständigen Endpunkt zur Zielgröße Morbidität an und führt folgende Argumente dafür an. So würde eine Krankheitsprogression sich entscheidend auf den Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit metastasiertem NSCLC auswirken [7,8,24]. Die Angst vor einer Krankheitsprogression beeinträchtigt die Patienten [25,26]. Zudem ginge die Progression der Erkrankung häufig mit einer Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik der Patienten einher [27,28]. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens würde daher von den Patienten als wichtiges Therapieziel angesehen [29,30]. Auch Zulassungsbehörden sowie europäische Fachgesellschaften würden das PFS als eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt akzeptieren [31-38]. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt.

Es ist nachvollziehbar, dass eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und die damit verbundene Behandlung für den Patienten relevant sind. Diese Feststellung begründet jedoch nicht, dass ein Parameter, der zu Messung einer Progression und zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, per se geeignet ist, einen patientenrelevanten Therapieeffekt eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben. Dies gilt insbesondere, da der Endpunkt in der SQUIRE-Studie ausschließlich radiografisch erhoben wurde und nicht über eine vom Patienten direkt wahrnehmbare Symptomatik erfasst wurde.

Hinsichtlich des postulierten Zusammenhangs zwischen progressionsfreiem Überleben und der tumorbedingten Symptomatik sind die vom pU vorgelegten Publikationen nicht geeignet, PFS das validierte Surrogat für die tumorbedingte Symptomatik darzustellen. Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.5.4 an, keine Surrogatendpunkte zu verwenden. Darüber hinaus ist die tumorbedingte Symptomatik direkt messbar und wurde in der Studie SQUIRE auch erhoben.

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

- Symptomatik (LCSS-Fragebogen, Average Symptom Burdon Index [ASBI]): eingeschlossen

Bei dem LCSS-Fragebogen handelt es sich um ein indikationsspezifisches Instrument zur Messung physischer und funktioneller Beeinträchtigungen durch die Erkrankung [39-41]. 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 Burdon 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 SQUIRE sowohl für die Einzelsymptome als auch für den ASBI jeweils Auswertungen zur mittleren Veränderung und zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um 15 mm vor. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden bevorzugt Responderanalysen herangezogen [17]. Der pU begründet das Responsekriterium von 15 mm über einen verteilungsbasierten Ansatz [42]. Er verweist zusätzlich darauf, dass das Responsekriterium unter Verwendung anderer klinischer Variablen als Anker ermittelt wurde, entsprechende Literatur legt er allerdings nicht vor. Grundsätzlich sind ankerbasierte Verfahren zur Bestimmung eines Responsekriteriums im Sinne einer Minimal important Difference zu bevorzugen [43]. In der vorliegenden Situation wird das Responsekriterium von 15 mm jedoch als verwertbar angesehen und die a priori festgelegte Auswertung der Zeit bis zu Verschlechterung der Symptomatik mittels ASBI für die Bewertung herangezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt über eine VAS von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet [44]. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der pU legt für die Studie SQUIRE Auswertungen zur mittleren Veränderung (jeweils bis zum Ende der Kombinationstherapiephase und bis zum Ende der Gesamttherapiephase) und zur Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik vor. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden bevorzugt Responderanalysen herangezogen [17]. Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Auftreten einer Verschlechterung des Scores um mindestens 12 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Der vom pU gewählte Schwellenwert von 12 Punkten entspricht der in der Literatur beschriebenen oberen Grenze einer vorgegebenen Spanne von 8 bis 12 Punkten [45] und wird für die Nutzenbewertung akzeptiert. Allerdings wird auf folgende Limitation des vom pU gewählten Responsekriteriums hingewiesen: Die Wahl der oberen Grenze einer vorgegebenen Spanne ist nicht adäquat und sollte zumindest durch eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse basierend auf dem unteren Grenzwert (8 Punkte) ergänzt werden, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Dies wäre in der vorliegenden Situation insbesondere sinnvoll gewesen, da die Festlegung des Responsekriteriums in der Studie nicht präspezifiziert war, sondern post hoc festgelegt wurde.

Abweichend vom pU wurde der Gesundheitszustand EQ-5D VAS der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS-Fragebogen, Gesamtscore sowie Global three-Item composite Index [GTIC]): nicht eingeschlossen

Der LCSS ist bereits unter Morbidität beschrieben (siehe oben). Neben dem ASBI zur Erfassung der Symptomatik legt der pU Auswertungen des LCSS-Gesamtscores und zum Global three-Item composite Index (GTIC) vor und ordnet diese Auswertungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Neben den 6 oben dargestellten Fragen zu Symptomen handelt es sich zusätzlich um 3 Fragen zur Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigungen und der Lebensqualität allgemein (Fragen 7 bis 9). Der LCSS-Gesamtscore stellt den Mittelwert aller 9 Fragen dar und der GTIC stellt den Mittelwert der Fragen 7 bis 9 dar. Der Einschätzung des pU, dass sich der Gesamtscore sowie der GTIC zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heranziehen lässt, wird nicht gefolgt. So verweisen die Autoren einer vom pU vorgelegten Publikation zur Validierung des Instruments selbst darauf hin, dass der LCSS primär auf die physischen und funktionellen Dimensionen der Lebensqualität ausgerichtet ist [41]. Zwar zeigt eine weitere Publikation des pU, dass der LCSS-Gesamtscore eine gute Korrelation mit dem FACT-L, einem validierten Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Lungenkrebspatienten [46], aufweist. Bei detaillierterer Betrachtung der Daten zeigt sich jedoch, dass eine gute Korrelation des LCSS-Gesamtscore lediglich zu den Fragen zum physischen Befinden besteht. Die Korrelation zu funktionellen Aspekten ist lediglich mäßig und für das emotionale sowie das soziale Befinden zeigt sich keine Korrelation. Insgesamt ist der LCSS also nicht dafür geeignet, das komplexe Konstrukt der Lebensqualität umfänglich zu erfassen. Daher wird der LCSS in der vorliegenden Bewertung ausschließlich in Form des ASBI zur

Erfassung der Symptomatik, nicht aber zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen.

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-Indexwert): nicht eingeschlossen

Neben der unter Morbidität aufgeführten VAS wurden in der eingeschlossenen Studie SQUIRE auch die übrigen 5 Dimensionen des EQ-5D erhoben. Die einzelnen Dimensionen werden im Dossier deskriptiv als Anteil der Patienten pro Dimension und Antwortlevel zu Studienbeginn, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (Necitumumab-Arm) bzw. Ende der Post-Therapiephase (Kontrollarm) dargestellt. Diese deskriptive Darstellung ist für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Zusätzlich wertet der pU im Dossier den EQ-5D-Indexwert als mittlere Änderung im Vergleich zu Studienbeginn als auch als Zeit bis zur Verschlechterung aus. Da der Indexwert jedoch unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände einer Referenzbevölkerung aus Großbritannien [47] und nicht unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten ermittelt wurde, wird der Endpunkt für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

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 schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Der pU wählt UE von spezifischem Interesse basierend auf dem Sicherheitsprofil anderer monoklonaler Antikörper (Klasseneffekte) und auf der Erfahrung, die im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms für Necitumumab gewonnen wurde, aus. Der Auswahl des pU wird nur teilweise gefolgt.

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgte zum einen anhand der in der relevanten Studie SQUIRE aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt:

- arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE, Zusammenfassung mehrerer PT; Auswahl getroffen durch den pU zur Abbildung dieses spezifischen UE)

Der pU wertet die ATE als Konstrukt aus mehreren PT (bevorzugte Begriffe der MedDRA-Klassifikation) aus (z. B. ischämischer Schlaganfall, zerebrale Ischämie, akuter Myokardinfarkt). Die Auswahl der PT in der Studie war zwar nicht eindeutig präspezifiziert, gemäß statistischen Analyseplan der Studie soll sich die Auswahl jedoch an der entsprechenden Standardised MedDRA Query (SMQ) für ATE orientieren. Eine Überprüfung der vom pU ausgewählten Ereignisse zeigt, dass der pU im Vergleich zur SMQ einige PT zusätzlich einschließt (z. B. Hirninfarkt, apoplektischer Insult) sowie andere PT nicht berücksichtigt (z. B. Pulmonalarterienthrombose). Die Betrachtung der aufgetretenen Ereignisse in der Studie zeigt jedoch, dass die Auswahl des pU das spezifische UE ATE hinreichend gut abbildet und auch die in den von der SMQ abweichenden PT aufgetretenen Ereignisse das Ergebnis der Nutzenbewertung nicht infrage stellen. Die Operationalisierung des pU wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert.

- venöse thromboembolische Ereignisse (VTE, Zusammenfassung mehrerer PT; Auswahl getroffen durch den pU zur Abbildung dieses spezifischen UE)

Der pU wertet die VTE als Konstrukt aus mehreren PT aus (z. B. pulmonale Embolie, tiefe Venenthrombose, Thrombose). Die Auswahl der PT in der Studie war zwar nicht eindeutig präspezifiziert, gemäß statistischen Analyseplan der Studie soll sich die Auswahl jedoch an der SMQ für VTE orientieren. Eine Überprüfung der vom pU ausgewählten Ereignisse zeigt, dass der pU im Vergleich zur SMQ einige PT zusätzlich einschließt (z. B. Thrombose, Pulmonalarterienthrombose). Die Betrachtung der aufgetretenen Ereignisse in der Studie zeigt jedoch, dass die Auswahl des pU das spezifische UE VTE hinreichend gut abbildet und auch die in den von der SMQ abweichenden PT aufgetretenen Ereignisse das Ergebnis der Nutzenbewertung nicht infrage stellen. Die Operationalisierung des pU wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert.

- Konjunktivitis (Zusammenfassung mehrerer PT; Auswahl getroffen durch den pU zur Abbildung dieses spezifischen UE)

Der pU wertet den Endpunkt Konjunktivitis als Konstrukt aus mehreren PT aus (z. B. Konjunktivitis, Augenirritationen, verschwommene Sicht). Die Auswahl der PT in der Studie war nicht eindeutig präspezifiziert. Alternativ stand in den Studienunterlagen die a priori geplante Auswertung der Systemorganklasse (SOC) Augenerkrankungen zur Verfügung. Da jedoch die PT, die in der Studie häufig auftraten, in beiden Operationalisierungen enthalten waren und auch die Effekte zwischen den Behandlungsarmen für beide Operationalisierungen die gleiche Richtung und eine vergleichbare Effektstärke aufwiesen, wird die vom pU gewählte Operationalisierung für die Nutzenbewertung akzeptiert. Auch da für diese Operationalisierung entsprechende Subgruppenanalysen zur Verfügung standen.

- Hautreaktionen (Zusammenfassung mehrerer PT; Auswahl getroffen durch den pU zur Abbildung dieses spezifischen UE)

Der pU wertet die Hautreaktionen als Konstrukt aus mehreren PT aus (z. B. Hautausschlag, akneiforme Dermatitis, Akne, Pruritus). Die Auswahl der PT in der Studie war nicht eindeutig präspezifiziert. Alternativ stand in den Studienunterlagen die a priori geplante Auswertung der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zur Verfügung. Da jedoch die PT, die in der Studie häufig auftraten, in beiden Operationalisierungen enthalten waren und auch die Effekte zwischen den Behandlungsarmen für beide Operationalisierungen die gleiche Richtung und eine vergleichbare Effektstärke aufwiesen, wird die vom pU gewählte Operationalisierung für die Nutzenbewertung akzeptiert. Auch da für diese Operationalisierung entsprechende Subgruppenanalysen zur Verfügung standen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU betrachtet in seiner Bewertung die folgenden Subgruppenmerkmale:

- Alter (Kategorie 1: < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre; Kategorie 2: < 70 Jahre / ≥ 70 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Krankheitsschwere
 - Auftreten von Fernmetastasen in der Leber (ja / nein)
 - ECOG-PS (0 / 1 / 2)
 - Raucherhistorie (Nichtraucher oder ehemalige leichte Raucher / Raucher)
- ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch / nicht kaukasisch)
- Länder (Deutschland / sonstige Länder)
- geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien / Südamerika, Südafrika Indien / Ostasien)

Von diesen Subgruppen werden das Alter, das Geschlecht, ECOG-PS, die ethnische Zugehörigkeit, der Raucherstatus und die Aufteilung nach Ländern für die Dossierbewertung berücksichtigt.

Für das Merkmal Alter stellt der pU Ergebnisse für 2 Alterskategorien dar (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre sowie < 70 Jahre / ≥ 70 Jahre). Beide Schwellenwerte wurden a priori definiert. Eine inhaltliche Begründung für die Beschränkung auf einen der beiden Schwellenwerte gibt es nicht. Um zu einer gemeinsamen Aussage für das Merkmal Alter zu kommen, wurde die Alterseinteilung < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bis < 70 Jahre sowie ≥ 75 Jahre gewählt und benachbarte Altersgruppenpaare auf die Möglichkeit einer Zusammenfassung überprüft (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Zur Abbildung der Krankheitsschwere wird das Merkmal ECOG-PS herangezogen. Allerdings werden – entgegen dem Vorgehen des pU – Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 zusammengefasst und den Patienten mit ECOG-PS 2 gegenübergestellt. Diese Zusammenfassung ist dadurch begründet, dass Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 keine oder nur leichte

Einschränkungen bei der Ausübung ihrer normalen Aktivitäten haben, wohingegen Patienten mit ECOG-PS 2 Unterstützung benötigen und teilweise nicht mehr arbeitsfähig sind [48]. Ein Vergleich zwischen den Stufen ECOG 0 und ECOG 1 ist daher nicht geeignet, um Krankheitsschweren voneinander abzugrenzen.

Die Subgruppe Auftreten von Fernmetastasen in der Leber zur Abbildung der Krankheitsschwere wird nicht berücksichtigt, da sie post hoc definiert wurde. Zudem kommen auch andere Fernmetastasen in der Indikation häufig vor [49], sodass eine singuläre Betrachtung von Lebermetastasen nicht sinnvoll erscheint.

Auf eine Betrachtung der Subgruppenanalysen nach geografischer Region wird verzichtet, da sich durch die vom pU gewählten Kategorien (Nordamerika, Europa, Australien / Südamerika, Südafrika, Indien / Ostasien) der deutsche Versorgungskontext nicht angemessen abbilden lässt.

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 Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin 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 Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin 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 Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin 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 Studie SQUIRE der höchsten Evidenzstufe für Einzelstudien zu und bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben geht der pU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Für die übrigen für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand) und Nebenwirkungen bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als hoch. Aus den Endpunkten mit hohem Verzerrungspotenzial leitet der pU jeweils Anhaltspunkte ab. Bei niedrigem Verzerrungspotenzial leitet der pU Hinweise ab.

Dem Vorgehen des pU wird nur teilweise gefolgt. Die Abweichungen von den Einschätzungen des pU zum Verzerrungspotenzial und zur Ergebnissicherheit werden in den Abschnitten 2.4.2 und 2.7.2.4.2 erläutert und begründet.

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 für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Die Einschätzung des pU beruht maßgeblich auf dem Vorteil von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Das Sicherheitsprofil beschreibt der pU – bei gleichbleibender gesundheitsbezogener Lebensqualität – als akzeptabel und therapeutisch gut beherrschbar.

Für die vorliegende Dossierbewertung ergeben sich einige Abweichungen von der Einschätzung des pU. Hinsichtlich der Ergebnissicherheit wird auf Endpunktebene teilweise von der Einschätzung des pU abgewichen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Das PFS, die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ausgewählte UE von besonderem Interesse wurden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin und Cisplatin ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

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 Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin 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 Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin 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 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung nachvollziehbar. Laut Fachinformation von Necitumumab besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Necitumumab das erste Biologikum ist, welches für die Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen NSCLC eingesetzt wird. Laut pU führt Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie eine Verbesserung der Krankheitskontrolle.

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

1) Lungenkrebspatienten mit plattenepitheliale NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil von Patienten mit plattenepitheliale NSCLC (23,5 %) aus epidemiologischen Krebsregisterdaten von 15 Bundesländern [50-59].

2) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV

Der pU ermittelt einen Anteil von 67,9 % der NSCLC-Patienten, die die Stadien IIIB/IV aufweisen. Als Quellen zieht er epidemiologische Krebsregisterdaten von 6 Bundesländern [52,53,55].

3) NSCLC-Patienten mit EGFR

Der pU gibt an, dass der EGFR-Nachweis in der Regel mittels immunohistochemischer Färbungsmethoden erfolgt. Dabei können verschiedene Protokolle verwendet. Außerdem

sind die Scoring-Systeme unterschiedlich definiert. Somit ist der EGFR-Nachweis je nach Studie uneinheitlich operationalisiert.

Um den Anteil der Patienten mit EGFR zu ermitteln, bildet er aus 7 Quellen [19,60-65] eine Spanne 82 % bis 95,2 %, um die Unsicherheit zu adressieren. Zugleich merkt er an, dass sich die untere Grenze [61] auf die Überexpression von EGFR bezieht und daher einen Unterschätzung darstellt.

4) NSCLC-Patienten in Erstlinientherapie

Der pU ermittelte einen Anteil von 65,7 % bis 78,5 % der NSCLC-Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten. Als Quellen zieht er die im Dossier zu Nintedanib berichteten Angaben aus einer Marktforschungsstudie und dem Tumorregister Lungenkarzinom heran [66].

5) Übertragung der Ergebnisse auf die GKV-Versicherten

Der pU geht von einem Anteil in Höhe von 86,81 % GKV-Versicherten. Daraus ergeben sich 6277 bis 8707 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 in einem plausiblen Bereich.

Als Ausgangswert zieht der pU die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 heran. Da Necitumumab als eine Erstlinientherapie zugelassen ist, sollte die erwartete Inzidenz 2016 (57 245) herangezogen werden [67,68]. Dementsprechend entfällt der Schritt 4, da davon ausgegangen wird, dass alle inzidenten Fälle eines Jahres potenziell für die Behandlung mit Necitumumab infrage kommen.

Der pU beschreibt die Unsicherheit einzelner Anteilswerte zwar durch die Darstellung verschiedener Datenquellen, wählt dann in den Berechnungsschritten 1 und 2 jeweils einen Anteilswert, anstatt die Unsicherheit im Rahmen einer Spanne abzubilden. Dabei wählt er für seine Berechnungen den gewichteten Mittelwert. In den Berechnungsschritten 3 und 4 berücksichtigt der pU jeweils eine Spanne.

Die angegebene Spanne im Schritt 3 schließt eine Unsicherheit ein, zumal der EGFR-Nachweis je nach Studie uneinheitlich operationalisiert wird. Über diese Unsicherheit diskutiert der pU ausführlich und stellt sie transparent dar.

Patienten, die bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, wurde durch die Patienten operationalisiert, die in der Versorgungsrealität eine Erstlinie erhalten. Der pU trifft somit die Annahme, dass alle Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten haben auch hierfür infrage kommen. Diese Operationalisierung birgt eine Unsicherheit in 2 Richtungen, denn Patienten

könnten eine Erstlinientherapie erhalten haben, obwohl sie nicht mehr dafür infrage kommen, und vice versa.

Um die 95 %-KI in den Schritten 1 (23,1 %; 23,8 %) und 2 (67,3 %; 68,5 %) ergänzt, ergibt sich auf Basis der Inzidenz eine GKV-Zielpopulation von 6335 bis 7713 Patienten. Dabei entfällt der Schritt 4.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz des Lungenkrebses in den nächsten Jahren 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.

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 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus.

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 bzw. empfehlen die Behandlung „bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität“ fortzusetzen [3]. Der pU stellt die Behandlungsdauer jeweils für ein Jahr und für eine mediane Therapiedauer 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

Die Angaben zum Verbrauch von Necitumumab entsprechen der Fachinformation.

Der Verbrauch von Gemcitabin, Cisplatin, Vinorelbin, Docetaxel und Paclitaxel richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU berechnet hierzu mittels der Du Bois Formel

basierend auf den Körpermaßen des Mikrozensus 2013 des statistischen Bundesamtes [69] eine mit den Inzidenzen von Männern und Frauen gewichtete KOF.

Der pU berechnet für Gemcitabin, Cisplatin, Vinorelbin, Docetaxel und Paclitaxel einen Jahresdurchschnittsverbrauch und vernachlässigt dabei den Verwurf.

Für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin setzt der pU eine Dosierung von $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ KOF an, hierbei können allerdings auch $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ KOF Cisplatin verabreicht werden [4]. Vinorelbin kann in Dosierungen zwischen 25 mg bis $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ verabreicht werden [70]. Der pU berechnet den Verbrauch ausschließlich mit dem unteren Wert.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten aller Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2016 bzw. 01.04.2016 (Necitumumab) wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte. Jedoch stellt der pU nicht alle Packungsgrößen dar, um passende Durchstechflaschenkombinationen für Verbrauch pro Patient und Infusion zu identifizieren.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU entnimmt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aus den Angaben der Fachinformationen und stellt sie insgesamt ausführlich dar. Jedoch sind die Kosten für die Prämedikation nicht nachvollziehbar, da ausschließlich ein summierter Wert abgegeben wird. Das Vorgehen bei der Kostenbestimmung fehlt.

Der pU berechnet die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe korrekt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind aufgrund der methodischen Mängel (siehe Abschnitte 3.2.2 und 3.2.3) fehlerhaft. Insgesamt stellen sie eine Unterschätzung dar, vor allem weil der Verwurf nicht berücksichtigt wird.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass die Dreifachkombination aus Necitumumab, Gemcitabin und Cisplatin in Zukunft die duale Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin substituiert.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Um die 95 %-KI in den Schritten 1 und 2 ergänzt, ergibt sich auf Basis der Inzidenz eine GKV-Zielpopulation von 6335 bis 7713 Patienten. Dabei entfällt der Schritt 4.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind aufgrund der methodischen Mängel (siehe Abschnitte 3.2.2 und 3.2.3) fehlerhaft. Insgesamt stellen sie eine Unterschätzung dar, vor allem weil der Verwurf nicht berücksichtigt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Necitumumab ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: Necitumumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben ^b	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<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: Laut Fachinformation ist Necitumumab für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB und IV) zugelassen. Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten mit NSCLC im Stadium IV) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB übertragen werden können.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Necitumumab	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben	6277–8707	Um die 95 %-KI in den Schritten 1 und 2 ergänzt, ergibt sich auf Basis der Inzidenz eine GKV-Zielpopulation von 6335 bis 7713 Patienten.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben	73 591	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind aufgrund der methodischen Mängel (siehe Abschnitte 3.2.2 und 3.2.3) fehlerhaft. Insgesamt stellen sie für alle Kombinationen eine Unterschätzung dar, vor allem weil der Verwurf nicht berücksichtigt wird.
Cisplatin + Vinorelbin		16 326	
Gemcitabin		17 521	
Docetaxel		29 937	
Paclitaxel		29 912	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Fachinformation, Gebrauchsinformation und im EU-Necitumumab Risk-Management-Plan (RMP) dargestellt.

Der Necitumumab EU-RMP bewertet wichtige identifizierte Risiken. Zusätzlich zur routinemäßigen Pharmakovigilanz werden weitere Sicherheitsdaten erhoben.

Die Verabreichung von Necitumumab muss stets unter Aufsicht eines in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes erfolgen.

Zur Behandlung von schweren infusionsbedingten Reaktionen (IRR) muss eine entsprechende medizinische Ausstattung während der Necitumumab-Infusionen verfügbar sein. Es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

Vor Beginn einer Behandlung mit Necitumumab muss der EGFR-Proteinexpressionsstatus im Tumorgewebe vorliegen.

Necitumumab wird zusätzlich zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie für bis zu 6 Behandlungszyklen angewendet. Die Patienten, die bis dahin noch keinen Progress der Grunderkrankung hatten, erhalten anschließend eine Necitumumab Monotherapie bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität.

Die empfohlene Dosierung Necitumumab beträgt 800 mg (Fixdosis), die als intravenöse Infusion über 60 Minuten an Tag 1 und 8 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht wird. Falls eine verringerte Infusionsrate nötig ist, sollte die Infusionsdauer 2 Stunden nicht überschreiten.

Bei Patienten mit vorangegangenen Überempfindlichkeitsreaktionen oder IRR Grad 1-2 auf Necitumumab wird eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid und einem Antipyretikum zusätzlich zu einem Antihistaminikum empfohlen. Vor jeder Necitumumab-Infusion muss eine Prämedikation zur Prophylaxe möglicher Hautreaktionen in Betracht gezogen werden.

Überempfindlichkeits- und IRR sowie Hautreaktionen können durch eine Dosisreduktion oder vorübergehende bzw. dauerhafte Unterbrechung der Necitumumab-Infusionen behandelt werden.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (\geq Grad 3), die bei Patienten unter Necitumumab beobachtet wurden, waren Hautreaktionen und venöse thromboembolische Ereignisse.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hautreaktionen, venöse thromboembolische Ereignisse und Labor-Abweichungen (Hypomagnesiämie und Albumin-korrigierte Hypokalzämie).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Necitumumab betreffen u. a. thromboembolische Ereignisse, kardiorespiratorische Ereignisse, Überempfindlichkeits-/und IRR, Hautreaktionen, und Elektrolytveränderungen.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Necitumumab nicht schwanger zu werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Necitumumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Necitumumab vermarktet wird, alle verschreibenden Ärzte über die grundlegenden Bedingungen zur sicheren Anwendung von Necitumumab informiert werden. Die Materialien nehmen zu den Risiken bezüglich des Auftretens arterieller/venöser thromboembolischer Ereignisse und kardiorespiratorischer Ereignisse Stellung.“

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.
3. Lilly. Portrazza 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 04.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
4. Lilly. Gemzar: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 04.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Teva. Cisplatin Teva 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 04.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer, version 6.2015 [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 08.05.2015]. URL: <https://www.nccn.org/>.
7. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 02.2016 [Zugriff: 02.06.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf>.
8. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25(Suppl 3): iii27-iii39.
9. European Medicines Agency. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man: draft [online]. 25.02.2016 [Zugriff: 22.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf.
10. American Joint Committee of Cancer. Lung cancer staging [online]. 2012 [Zugriff: 26.01.2016]. URL: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/Lung%20Cancer%20Staging%20Poster%20Updated.pdf>.
11. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile.

12. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111(10): 4902-4907.
13. Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu TE, Fischer JR, Von Pawel J, Provencio M et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): 328-337.
14. Eli Lilly. First-line treatment of patients with stage IV nonsquamous non-small cell lung cancer with necitumumab (IMC-11F8) and pemetrexed-cisplatin (INSPIRE): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.11.2014 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982111>.
15. European Medicines Agency. Portrazza: European public assessment report [online]. 17.12.2015 [Zugriff: 10.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003886/WC500202696.pdf.
16. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
17. 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.
18. Eli Lilly. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of gemcitabine-cisplatin chemotherapy plus necitumumab (IMC-11F8) versus gemcitabine-cisplatin chemotherapy alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): study IMCL CP11-0806; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.
19. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 763-774.
20. Eli Lilly. First-line treatment of participants with stage IV squamous non-small cell lung cancer with necitumumab and gemcitabine-cisplatin (SQUIRE): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.11.2014 [Zugriff: 15.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00981058>.
21. Eli Lilly. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of gemcitabine-cisplatin chemotherapy plus necitumumab (IMC-11F8) versus gemcitabine-cisplatin chemotherapy alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): study IMCL CP11-0806; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2013.

22. 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.
23. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205-216.
24. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): vii56-vii64.
25. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. In: Goerling U (Ed). *Psycho-oncology*. Berlin: Springer; 2014. S. 11-29. (Recent Results in Cancer Research; Band 197).
26. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer* 2004; 91(3): 504-511.
27. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 2013; 8(8): 997-1003.
28. Cleeland CS, Zhao F, Chang VT, Sloan JA, O'Mara AM, Gilman PB et al. The symptom burden of cancer: evidence for a core set of cancer-related and treatment-related symptoms from the Eastern Cooperative Oncology Group Symptom Outcomes and Practice Patterns study. *Cancer* 2013; 119(24): 4333-4340.
29. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2014; 16(6): 657-670.
30. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer* 2012; 77(1): 224-231.
31. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 10.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
32. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline [online]. 27.11.2012 [Zugriff: 10.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.

33. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. 26.11.2010 [Zugriff: 05.02.2016]. URL: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf>.
34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V: Crizotinib; Vorgangsnummer 2012-11-15-D-040; IQWiG Bericht Nr. 151, veröffentlicht am 15. Februar 2013 [online]. 06.03.2013 [Zugriff: 20.01.2016]. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Crizotinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020130306.pdf>.
35. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Afatinib; veröffentlicht am 17. Februar 2014; Vorgangsnummer 2013-11-15-D-082; IQWiG Bericht Nr. 206 [online]. 10.03.2014 [Zugriff: 20.01.2016]. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Afatinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020140314.pdf>.
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nintedanib; veröffentlicht am 1. April 2015; Vorgangsnummer 2015-01-01-D-147; IQWiG Bericht Nr. 290. [online] 2015. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Nintedanib%20DGHO%20Stellungnahme%2020150422.pdf>.
37. Enzmann H, Broich K. Krebs: alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2013; 107(2): 120-128.
38. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C 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 2015; 26(8): 1547-1573.
39. 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.
40. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Eberly SW, Cox C. Normative data and trends in quality of life from the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Support Care Cancer 1999; 7(3): 140-148.
41. 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.

42. 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.
43. 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.
44. EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3): 199-208.
45. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
46. Browning KK, Ferketich AK, Otterson GA, Reynolds NR, Wewers ME. A psychometric analysis of quality of life tools in lung cancer patients who smoke. *Lung Cancer* 2009; 66(1): 134-139.
47. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997; 35(11): 1095-1108.
48. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-655.
49. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(1): 246-250.
50. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Bayern: Stadienverteilung Lungentumoren; Diagnosejahre 2011/2012; C33-C34 (nur Karzinome); Stand 31.12.2014 [unveröffentlicht]. 2015.
51. Epidemiologisches Krebsregister NRW. Jahresbericht 2014 mit Datenreport 2012 [online]. 11.2014 [Zugriff: 02.12.2015]. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report_2014/EKR_NRW_Jahresbericht_2014_Internet.pdf.
52. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. GKR-Auswertung Lunge (C33-34 nach ICD10): Diagnosejahrgänge 2011-2012 nach UICC-Stadien; Registrierungsstand 06/2015 [unveröffentlicht]. 2015.
53. Hamburgisches Krebsregister. Auswertung des Hamburgischen Krebsregisters: Bronchialkrebskrankungsfälle in der Wohnbevölkerung von Hamburg; Diagnosezeitraum 2011-2012; Datenstand 19.08.2015 [unveröffentlicht]. 2015.

54. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2015: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011 [online]. 2015 [Zugriff: 17.12.2015]. URL: https://www.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/krebs_in_hessen_2015.pdf.
55. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Jahresbericht 2009 [online]. 04.2012 [Zugriff: 02.12.2015]. URL: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf.
56. Emrich K, Ressing M, Zeißig S, Seebauer G, Blettner M. Krebs in Rheinland-Pfalz: Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2014 für das Diagnosejahr 2011 [online]. 11.2014 [Zugriff: 17.12.2015]. URL: http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/typo3temp/secure_downloads/23033/0/df68578c03365804e30c0d7be645b985a8bcbed/Krebs_in_RLP_2011.pdf.
57. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Richter A, Tobis J et al. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. Lübeck: Institut für Krebs Epidemiologie; 2014. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 10). URL: http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf.
58. Bremer Krebsregister, Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS. Verteilung der Histologien und Stadien für das Lungenkarzinom [unveröffentlicht]. 2015.
59. Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen 2012 [online]. 03.2015 [Zugriff: 17.12.2015]. URL: <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2012/EKN%20JB2012%20Gesamtbericht%20Internetversion.pdf>.
60. Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, Helfrich BA, Bunn PA Jr. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Semin Oncol* 2002; 29(1 Suppl 4): 3-14.
61. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, Di Maria MV, Veve R, Bremmes RM et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(20): 3798-3807.
62. López-Malpartida AV, Ludeña MD, Varela G, García Pichel J. Differential ErbB receptor expression and intracellular signaling activity in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Lung Cancer* 2009; 65(1): 25-33.
63. Pfeiffer P, Clausen PP, Andersen K, Rose C. Lack of prognostic significance of epidermal growth factor receptor and the oncoprotein p185^{HER-2} in patients with systemically untreated non-small-cell lung cancer: an immunohistochemical study on cryosections. *Br J Cancer* 1996; 74(1): 86-91.

64. Schneider CP, Heigener D, Schott-von-Römer K, Gütz S, Laack E, Digel W et al. Epidermal growth factor receptor-related tumor markers and clinical outcomes with erlotinib in non-small cell lung cancer: an analysis of patients from german centers in the TRUST study. *J Thorac Oncol* 2008; 3(12): 1446-1453.
65. Volm M, Rittgen W, Drings P. Prognostic value of ERBB-1, VEGF, cyclin A, FOS, JUN and MYC in patients with squamous cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 1998; 77(4): 663-669.
66. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Vargatef): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem 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 [Zugriff: 02.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-59 [online]. 30.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 378). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-59_Crizotinib-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ramucirumab (Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-11 [online]. 30.05.2016 (IQWiG-Berichte; Band 398). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-11_Ramucirumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
69. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 02.12.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
70. Bendalis. Bendarelbin 10 mg/ml [online]. 10.2013 [Zugriff: 06.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

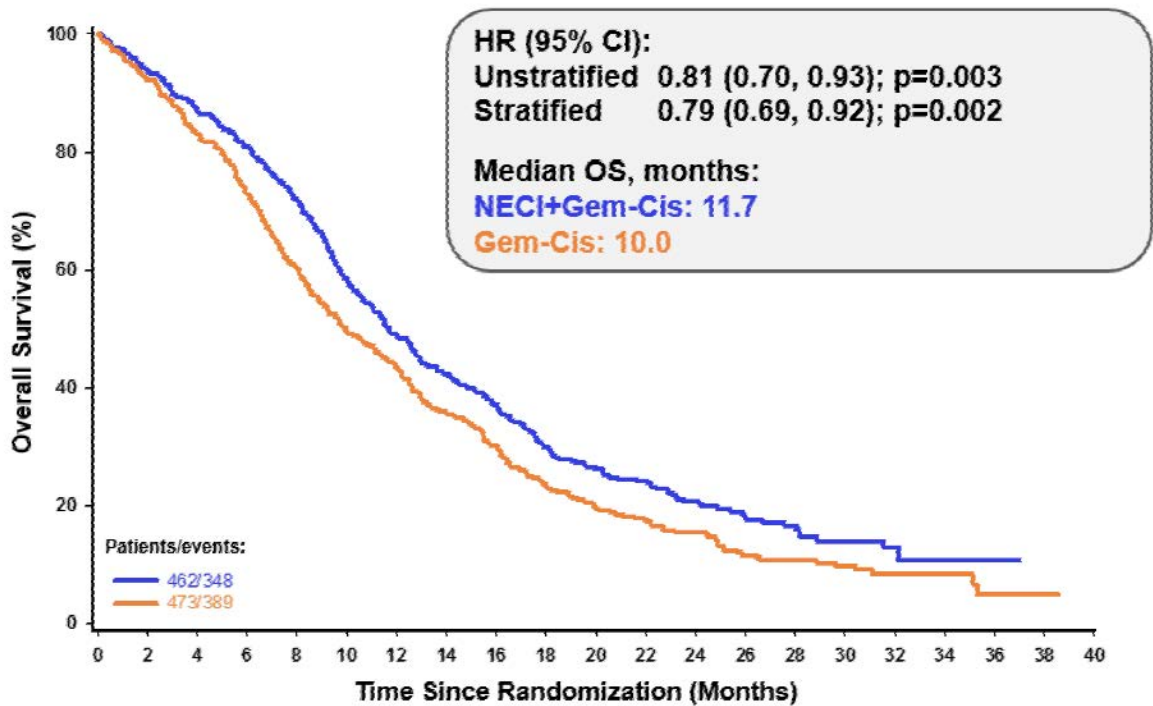


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen - Gesamttherapiephase

Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 456 ^b	Gemcitabin + Cisplatin N = 468 ^b
SQUIRE		
Gesamtrate UE	451 (98,9)	456 (97,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	315 (69,1)	335 (71,6)
Neutropenie	192 (42,1)	203 (43,4)
Anämie	185 (40,6)	212 (45,3)
Thrombozytopenie	96 (21,1)	109 (23,3)
Leukopenie	58 (12,7)	71 (15,2)
Herzerkrankungen	46 (10,1)	43 (9,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	39 (8,6)	35 (7,5)
Augenerkrankungen	42 (9,2)	15 (3,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	307 (67,3)	321 (68,6)
Übelkeit	225 (49,3)	234 (50,0)
Erbrechen	134 (29,4)	107 (22,9)
Obstipation	82 (18,0)	86 (18,4)
Diarrhö	72 (15,8)	53 (11,3)
Stomatitis	52 (11,4)	32 (6,8)
Schmerzen Oberbauch	26 (5,7)	25 (5,3)
Dyspepsie	25 (5,5)	18 (3,8)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	255 (55,9)	251 (53,6)
Asthenie	108 (23,7)	93 (19,9)
Ermüdung	92 (20,2)	105 (22,4)
Fieber	62 (13,6)	51 (10,9)
Ödem peripher	35 (7,7)	33 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	171 (37,5)	119 (25,4)
Paronychie	32 (7,0)	0 (0)
Pneumonie	18 (3,9)	24 (5,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (8,1)	40 (8,5)
Untersuchungen	164 (36,0)	124 (26,5)
Gewicht erniedrigt	63 (13,8)	31 (6,6)
Kreatinin im Blut erniedrigt	46 (10,1)	36 (7,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 456 ^b	Gemcitabin + Cisplatin N = 468 ^b
SQUIRE		
Gesamtrate UE	451 (98,9)	456 (97,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	271 (59,4)	217 (46,4)
Hypomagnesiämie	139 (30,5)	69 (14,7)
Appetit vermindert	129 (28,3)	130 (27,8)
Hypokaliämie	31 (6,8)	24 (5,1)
Hyperglykämie	26 (5,7)	14 (3,0)
Hyponatriämie	19 (4,2)	25 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	107 (23,5)	103 (22,0)
Rückenschmerzen	35 (7,7)	25 (5,3)
Schmerz in einer Extremität	23 (5,0)	19 (4,1)
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	48 (10,5)	33 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	169 (37,1)	126 (26,9)
Schwindelgefühl	50 (11,0)	37 (7,9)
Kopfschmerz	45 (9,9)	25 (5,3)
Geschmacksstörung	26 (5,7)	17 (3,6)
psychiatrische Erkrankungen	57 (12,5)	50 (10,7)
Schlaflosigkeit	27 (5,9)	22 (4,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	53 (11,6)	35 (7,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	206 (45,2)	178 (38,0)
Dyspnoe	76 (16,7)	68 (14,5)
Husten	72 (15,8)	65 (13,9)
Hämoptoe	47 (10,3)	24 (5,1)
Epistaxis	31 (6,8)	15 (3,2)
Husten mit Auswurf	24 (5,3)	10 (2,1)
Lungenembolie	24 (5,3)	11 (2,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	371 (81,4)	114 (24,4)
Ausschlag	201 (44,1)	26 (5,6)
Dermatitis akneiform	72 (15,8)	3 (0,6)
Alopezie	64 (14,0)	63 (13,5)
Akne	42 (9,2)	3 (0,6)
Pruritus	34 (7,5)	5 (1,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 456 ^b	Gemcitabin + Cisplatin N = 468 ^b
SQUIRE		
Gesamtrate UE	451 (98,9)	456 (97,4)
trockene Haut	25 (5,5)	6 (1,3)
Ausschlag generalisiert	24 (5,3)	2 (0,4)
Hautfissuren	23 (5,0)	0 (0,0)
Gefässerkrankungen	68 (14,9)	55 (11,8)
a: MedDRA Version 16.0 b: Sicherheitspopulation (Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation) innerhalb der EGFR+-Population. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; 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 26: Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (Sicherheitspopulation der Studie SQUIRE)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 538 ^b	Gemcitabin + Cisplatin N = 541 ^b
SQUIRE		
Gesamtrate SUE	257 (47,8)	203 (37,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (11,7)	60 (11,1)
Anämie	22 (4,1)	17 (3,1)
Neutropenie	20 (3,7)	33 (6,1)
Thrombozytopenie	17 (3,2)	20 (3,7)
Herzerkrankungen	17 (3,2)	15 (2,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (7,1)	20 (3,7)
Erbrechen	12 (2,2)	2 (0,4)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (5,9)	22 (4,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35 (6,5)	42 (7,8)
Pneumonie	11 (2,0)	19 (3,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (3,7)	23 (4,3)
Medikationsfehler	12 (2,2)	21 (3,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (4,1)	20 (3,7)
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	28 (5,2)	29 (5,4)
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	26 (4,8)	23 (4,3)
Erkrankungen des Nervensystems	27 (5,0)	13 (2,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (2,8)	13 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	44 (8,2)	42 (7,8)
Lungenembolie	19 (3,5)	9 (1,7)
Hämoptoe	11 (2,0)	9 (1,7)
Gefässerkrankungen	15 (2,8)	10 (1,8)
a: MedDRA Version 16.0		
b: diese Angaben liegen nur für die Safety Population der Squire-Studie vor (keine Beschränkung auf die EGFR+-Population)		
EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (Sicherheitspopulation der Studie SQUIRE)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 538 ^b	Gemcitabin + Cisplatin N = 541 ^b
SQUIRE		
Gesamtrate Therapieabbrüche wegen UE	168 (31,2)	133 (24,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	55 (10,2)	48 (8,9)
Neutropenie	29 (5,4)	36 (6,7)
Thrombozytopenie	19 (3,5)	8 (1,5)
Anämie	10 (1,9)	4 (0,7)
Leukopenie	6 (1,1)	5 (0,9)
Herzerkrankungen	6 (1,1)	8 (1,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6 (1,1)	5 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (1,5)	6 (1,1)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (3,9)	16 (3,0)
Asthenie	6 (1,1)	5 (0,9)
Ermüdung	6 (1,1)	5 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (0,9)	9 (1,7)
Untersuchungen	18 (3,3)	19 (3,5)
Kreatinin im Blut erhöht	8 (1,5)	13 (2,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (1,5)	12 (2,2)
Hypercreatininämie	4 (0,7)	7 (1,3)
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (1,7)	4 (0,7)
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	8 (1,5)	3 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (1,7)	6 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (1,7)	13 (2,4)
Nierenversagen	5 (0,9)	7 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (3,3)	10 (1,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14 (2,6)	1 (0,2)
Gefässerkrankungen	8 (1,5)	1 (0,2)
a: MedDRA Version 16.0 b: diese Angaben liegen nur für die Safety Population der Squire-Studie vor (keine Beschränkung auf die EGFR+-Population) EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; 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 28: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 456 ^b	Gemcitabin + Cisplatin N = 468 ^b
SQUIRE		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	323 (70,8)	281 (60,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	156 (34,2)	182 (38,9)
Neutropenie	109 (23,9)	124 (26,5)
Anämie	46 (10,1)	50 (10,7)
Thrombozytopenie	46 (10,1)	47 (10,0)
Leukopenie	18 (3,9)	29 (6,2)
Herzerkrankungen	11 (2,4)	13 (2,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	50 (11,0)	32 (6,8)
Übelkeit	13 (2,9)	13 (2,8)
Erbrechen	14 (3,1)	5 (1,1)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54 (11,8)	45 (9,6)
Asthenie	21 (4,6)	17 (3,6)
Ermüdung	16 (3,5)	16 (3,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (5,3)	33 (7,1)
Pneumonie	7 (1,5)	17 (3,6)
Untersuchungen	26 (5,7)	16 (3,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	84 (18,4)	48 (10,3)
Hypomagnesiämie	42 (9,2)	4 (0,9)
Hypokaliämie	13 (2,9)	7 (1,5)
Hyponatriämie	15 (3,3)	18 (3,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (2,0)	11 (2,4)
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	26 (5,7)	18 (3,8)
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	21 (4,6)	13 (2,8)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (4,6)	14 (3,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (1,5)	10 (2,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (EGFR+-Population) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 456 ^b	Gemcitabin + Cisplatin N = 468 ^b
SQUIRE		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	47 (10,3)	51 (10,9)
Dyspnoe	15 (3,3)	19 (4,1)
Lungenembolie	17 (3,7)	8 (1,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	35 (7,7)	4 (0,9)
Ausschlag	15 (3,3)	1 (0,2)
Gefässerkrankungen	19 (4,2)	13 (2,8)
a: MedDRA Version 16.0 b: Sicherheitspopulation (Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation) innerhalb der EGFR+-Population. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; 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		

Anhang C – 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 abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Fetscher, Sebastian	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	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 Einrichtung², 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?

² 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 Einrichtung², 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?