



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Necitumumab

Vom 15. September 2016

Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	16
4. Verfahrensablauf .....	17
5. Beschluss .....	19
6. Anhang .....	27
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	27
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>31</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	31
2. Bewertungsentscheidung .....	31
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	31
2.2 Nutzenbewertung .....	31
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	31
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	31
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31
2.2.4 Therapiekosten .....	31
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>32</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	33
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	38

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH .....	39
5.2	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA .....	87
5.3	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	95
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie .....	102
5.5	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e. V.....	121
5.6	Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.....	130
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>134</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	134
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	148

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Necitumumab ist der 1. April 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. März 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2016 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Necitumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung

eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Necitumumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Necitumumab (Portrazza®) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Necitumumab in der Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben, ist:

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

Eine zytostatische Monotherapie wird als zweckmäßige Vergleichstherapie angesichts des Anwendungsgebiets von Necitumumab als nicht sachgerecht erachtet.

### **Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Necitumumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Carboplatin, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Vindesin, Vinorelbin, Afatinib, Erlotinib, Gefitinib

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

- Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a – Afatinib
- Beschluss vom 23. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a – Crizotinib

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten hinsichtlich ihres Allgemeinzustandes grundsätzlich für eine Chemotherapie infrage kommen. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien wurde Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). Da Necitumumab laut zugelassenem Anwendungsgebiet jedoch ausschließlich in der Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin angewendet wird, ist davon auszugehen, dass für die betreffende Patientenpopulation Cisplatin geeignet ist. Daher wurde Carboplatin nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

Eine zytostatische Monotherapie wird als zweckmäßige Vergleichstherapie angesichts des Anwendungsgebiets von Necitumumab mit Platin-basierter Kombinationschemotherapie als nicht sachgerecht erachtet. Da das geplante Anwendungsgebiet von Necitumumab mit Platin-basierter Kombinationschemotherapie auf Plat-

tenepithelkarzinome begrenzt ist, wurden Wirkstoffe, die den Einsatz bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie ausschließen, entsprechend des jeweiligen Zulassungsstatus nicht berücksichtigt.

Da dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend aktivierende EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen beim Plattenepithelkarzinom des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eher sehr seltene Ausnahmen/Einzelfälle darstellen, wurden die zur Erstlinienbehandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Necitumumab wie folgt bewertet:

Für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie SQUIRE, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird. Hierbei handelt es sich um eine Zulassungsstudie für die Anwendung von Necitumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studie SQUIRE ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Gemcitabin und Cisplatin. Es wurden erwachsene Patienten mit plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV in die Studie eingeschlossen. Die Patienten durften noch keine vorangegangene Chemotherapie (Erstlinienbehandlung) für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten haben. In die Studie wurden 1093 Patienten mit NSCLC im metastasierten Stadium eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin (545 Patienten) oder Gemcitabin + Cisplatin (548 Patienten) randomisiert wurden. Die Nutzenbewertung wurde entsprechend der Zulassung nur für diejenigen Patienten mit plattenepitheliale NSCLC durchgeführt, die den EGFR exprimieren (EGFR+-Population). Diese Population umfasste 462 Patienten im Interventionsarm und 473 Patienten im Komparatorarm. Die Studie wurde an 184 Zentren in 26 Ländern im Zeitraum Januar 2010 bis Juli 2013 durchgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse der Studie basieren auf dem Datenschnitt vom 17.06.2013, welcher die finale Analyse des primären Endpunkts „Gesamtüberleben“ und eine Analyse aller weiteren Endpunkte abbildet. Durch die Erhebung über den gesamten Studienzeitraum, ist eine verlässliche Aussage über den Endpunkt Gesamtüberleben möglich. Aufgrund verkürzter Beobachtungszeiten für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität (nur bis zum Krankheitsprogress) und Nebenwirkungen (30 Tage nach Behandlungsende) ist eine Aussage über den gesamten Studienzeitraum nicht möglich. Durch das Studiendesign ergaben sich unterschiedliche Behandlungsphasen in der Studie, bestehend aus Kombinationstherapiephase (Chemotherapie) in beiden Armen und die darauffolgende Phase bestehend aus Necitumumab-Monotherapie im Interventionsarm und keiner weiteren gegen Krebs gerichteten Therapie im Kontrollarm. Die Betrachtung der Kombinationstherapiephasen für die Auswertung der Daten zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ermöglicht eine unverzerrte Schätzung (hinsichtlich der Beobachtungsdauer) für eine allerdings weniger relevante Fragestellung als dem Vergleich der Gesamttherapiephasen. Die entsprechenden Daten der Gesamttherapiephase liegen im Komparatorarm nicht vor, weil in der Post-Therapiephase keine unerwünschten Ereignisse mehr erhoben wurden. Eine Betrachtung der Nebenwirkungen in der Gesamttherapiephase im Interventionsarm (Einschluss der Ereignisse der Necitumumab-Monotherapiephase) im Vergleich zu einer Betrachtung der Nebenwirkungen in der Kombinationstherapiephase im Komparatorarm (ohne Berücksichtigung der nicht erhobenen Ereignisse der Post-Therapiephase im Komparatorarm) würde ein verzerrtes Bild zuungunsten der Intervention

liefern. Über die annähernd gleich langen Kombinationstherapiephasen wird das relative Risiko als beste Annäherung der vorgelegten Daten zur Auswertung der unerwünschten Ereignisse in dieser Nutzenbewertung herangezogen.

## Ausmaß des Zusatznutzens

### Mortalität

Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Necitumumab und Cisplatin und Gemcitabin betrug 11,7 Monate versus 10,0 Monate unter Cisplatin und Gemcitabin (HR = 0,79; 95 % KI [0,69; 0,92];  $p = 0,002$ ). Die Behandlung mit Necitumumab führte damit zu einer statistisch signifikanten, aber gering ausgeprägten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 1,7 Monate.

Im Rahmen einer vom G-BA beauftragten Nachbewertung des IQWiGs zur Prüfung eines verlängerten Langzeitüberlebens unter Necitumumab im Vergleich zur Kontrollbehandlung konnte festgestellt werden, dass die Zahl der Patienten unter Risiko insbesondere im Bereich ab 2 Jahren sehr gering ist. Diese geringen Patientenzahlen lassen es nicht zu, anhand der Risikoschätzungen für das Überleben in den Behandlungsgruppen zum gegenwärtigen Zeitpunkt, Aussagen über einen Überlebensvorteil in der Gruppe der Necitumumab-behandelten Patienten abzuleiten.

### Morbidität

#### ***Progressionsfreies Überleben***

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,7 Monate unter der Kombination aus Necitumumab und Cisplatin und Gemcitabin versus 5,5 Monate im Kontrollarm unter Cisplatin und Gemcitabin (Hazard Ratio: 0,84 [0,72; 0,97],  $p$ -Wert < 0,018).

Bei dem Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie SQUIRE über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Da die Gesamtaussage zum Zusatznutzen davon jedoch unberührt bleibt, wurde es in der vorliegenden Bewertung zum Zusatznutzen nicht herangezogen.

#### ***Symptomatik***

Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik, ermittelt anhand der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen sowie für den Average Symptom Burden Index (ASBI). Bezüglich der Symptomatik kann also für die Behandlung mit Necitumumab und Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

## **Gesundheitszustand**

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Neben dem ASBI zur Erfassung der Symptomatik wurden im Dossier Auswertungen des LCSS-Gesamtscores und zum Global three-Item composite Index (GTIC) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Eine gute Korrelation des LCSS-Gesamtscores besteht nur zu den Fragen zum physischen Befinden und nicht zu funktionellen Aspekten bzw. zum emotionalen und sozialen Befinden. Insgesamt ist der LCSS ungeeignet, das komplexe Konstrukt Lebensqualität umfänglich zu erfassen und wird in der vorliegenden Bewertung nur in Form des ASBI zur Erfassung der Symptomatik, nicht aber der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität keine geeigneten Daten vor.

### Nebenwirkungen

Bei fast allen Patienten wurde im Laufe der Studie ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Eine Aussage zu einem größeren oder geringeren Schaden für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist nicht möglich.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig und ohne einen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Patienten, die mit Nectinumab und Gemcitabin und Cisplatin behandelt wurden, waren statistisch signifikant häufiger von schweren unerwünschten Ereignissen (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 betroffen, als Patienten, die nur mit Gemcitabin und Cisplatin behandelt wurden.

Hinsichtlich der Analysen zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zeigten sich bei "venösen thromboembolischen Ereignissen" (9,2 % vs. 5,3 %; RR = 1,72; 95 % KI [1,07; 2,78];  $p < 0,024$ ), "Hautreaktionen" (79,2 % vs. 11,5 %; RR = 6,86; 95 % KI [5,32; 8,86];  $p < 0,001$ ) sowie "Konjunktivitis" (5,9 % vs. 2,6 %; RR = 2,31; 95 % KI [1,18; 4,50];  $p = 0,011$ ) statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Nectinumab. Dabei stellen Hautreaktionen ein für den Patienten belastendes Ereignis dar. Hautreaktionen sind ein Substanzklasseneffekt bei EGFR-Antikörpern. Entgegen gängiger Praxis im Versorgungsalltag durften in der SQUIRE-Studie aufgrund einer entsprechenden Auflage der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA während des ersten Behandlungszyklus im Nectinumab-Arm keine präventiven Therapien der zu erwartenden Hautausschläge eingesetzt werden.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigten sich keine Vorteile jedoch negative Effekte hinsichtlich einer Zunahme von schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und dem Auftreten von spezifischen UE bei der Behandlung mit Nectinumab und Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin und Cisplatin.

### Gesamtbewertung

Auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wird der Zusatznutzen des Wirkstoffs Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC wie folgt bewertet:

Als positiver Effekt liegt eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben vor (11,7 versus 10,0 Monate im Median), der unter Berücksichtigung des vorliegenden Krankheitsstadiums als ein geringfügiger Effekt auf das Gesamtüberleben angesehen wird. In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich insgesamt kein Zusatznutzen. Insbesondere zeigten sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Die Symptomatik beim fortgeschrittenen NSCLC ist ausgeprägt und für den Patienten belastend. Effekte auf die Symptomatik sind für die Patienten bedeutsam.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor, weshalb Vor- oder Nachteile von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht beurteilt werden können. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich keine Vorteile, jedoch statistisch signifikant häufiger schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4. Zudem traten statistisch signifikant häufiger Hautreaktionen, Konjunktivitis und venöse thromboembolische Ereignisse auf.

In der Gesamtbewertung wird festgestellt, dass der positive Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird.

Unter Berücksichtigung eines nur geringfügigen positiven Effekts auf das Gesamtüberleben wiegt in der Gesamtbewertung schwer, dass kein Vorteil hinsichtlich der für den Patienten belastenden Symptomatik vorliegt und zudem keine Aussagen zur Lebensqualität getroffen werden können bei zugleich zu berücksichtigenden Nachteilen bei den Nebenwirkungen.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

- ca. 6.300 – 7.700 Patienten

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt.

Als Ausgangswert zieht der pharmazeutische Unternehmer die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 heran (84.114 Patienten). Da Necitumumab als eine Erstlinientherapie zugelassen ist, sollte

laut IQWiG die erwartete Inzidenz 2016 (57.245 Patienten) herangezogen werden. Dementsprechend entfällt die Eingrenzung der Patienten auf die Erstlinientherapie in den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers, da davon ausgegangen wird, dass alle inzidenten Fälle eines Jahres potenziell für die Behandlung mit Necitumumab infrage kommen. Die Patienten werden weiter hinsichtlich der Merkmale plattenepitheliales NSCLC, Stadium IIIB / IV und EGFR-Expression eingegrenzt, wobei entsprechende Unsicherheiten jeweils im Rahmen einer Spanne abgebildet werden. Im Wesentlichen werden in den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers die 95 %-KI ergänzt. Daraus ergibt sich insgesamt auf Basis der Inzidenz eine GKV-Zielpopulation von 6.335 bis 7.713 Patienten.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Portrazza® (Wirkstoff: Necitumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 09. August 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003886/WC500202694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003886/WC500202694.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Necitumumab (Portrazza®) darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten im Stadium III b wurden in der Studie nicht untersucht.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2016).

#### **Behandlungsdauer:**

Da für Necitumumab in der Fachinformation hinsichtlich einer Monotherapie im Anschluss an die Kombinationstherapie mit Cisplatin keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Gemäß Fachinformation wird Necitumumab zusätzlich zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie für bis zu 6 Behandlungszyklen angewendet. Zur besseren Vergleichbarkeit wird daher auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine maximale Zyklenzahl von 6 Behandlungszyklen abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr <sup>2</sup>	Behandlungstage je Zyklus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Necitumumab) bzw. für 6 Zyklen
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Necitumumab	800 mg an den Tagen 1 und 8 eines 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	2	34
Cisplatin	75 - 100 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6
Gemcitabin	1250 mg / m <sup>2</sup> KOF, an den Tagen 1 und 8 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>				
Cisplatin	75 - 100 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6
Gemcitabin	1250 mg / m <sup>2</sup> KOF, an den Tagen 1 und 8 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>				
Cisplatin <sup>3</sup>	80 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6
Vinorelbin	25 – 30 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>				
Cisplatin <sup>3</sup>	75 mg / m <sup>2</sup> KOF	6 Zyklen	1	6

<sup>2</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

<sup>3</sup> Angaben aus Fachinformation CISPLATIN MEDAC (Stand: 01/2014)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr <sup>2</sup>	Behandlungstage je Zyklus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Necitumumab) bzw. für 6 Zyklen
	an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus			
Docetaxel	75 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>				
Cisplatin <sup>3</sup>	80 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 2 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6
Paclitaxel	175 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6

#### Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosis pro Patienten pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Verbrauch pro Jahr (Necitumumab) bzw. für 6 Zyklen
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Necitumumab	800 mg	800 mg	34 Durchstechflaschen
Cisplatin	141,8 - 189 mg	1 x 50 und 1 x 100 mg bis 2 x 100 mg	6 Durchstechflaschen 50 mg und 6 Durchstechflaschen 100 mg bis 12 Durchstechflaschen 100 mg
Gemcitabin	2362,5 mg	2 x 1000 mg und 2 x 200 mg	24 Durchstechflaschen 1000 mg und 24 Durchstechflaschen 200 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>			
Cisplatin	141,8 - 189 mg	1 x 50 und 1 x 100 mg bis 2 x 100 mg	6 Durchstechflaschen 50 mg und 6 Durchstechflaschen 100 mg bis 12 Durchstechflaschen 100 mg
Gemcitabin	2362,5 mg	2 x 1000 mg und 2 x 200 mg	24 Durchstechflaschen 1000 mg und 24 Durchstechflaschen 200 mg
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>			
Cisplatin	151,2 mg	2 x 100 mg	12 Durchstechflaschen
Vinorelbin	47,3 mg – 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg und 1	12 Durchstechflaschen mit 50 mg – 12 Durchstechflaschen mit 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosis pro Patienten pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Verbrauch pro Jahr (Necitumumab) bzw. für 6 Zyklen
		x10 mg	und 12 Durchstechflaschen mit 10 mg
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>			
Cisplatin	141,8 mg	1 x 100 mg und 1 x 50 mg	6 Durchstechflaschen und 6 Durchstechflaschen
Docetaxel	141,8 mg	1 x 160 mg	6 Durchstechflaschen
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>			
Cisplatin	151,2 mg	2 x 100 mg	12 Durchstechflaschen
Paclitaxel	330,8 mg	1 x 300 mg und 2 x 30 mg	6 Durchstechflaschen und 12 Durchstechflaschen

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Therapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg (Körperoberfläche 1,89 m<sup>2</sup>), entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Necitumumab	1.871,36 € (800 mg)	1.765,99 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 103,60 € <sup>5</sup> ]
Cisplatin	76,26 € (100 mg) 47,37 € (50 mg)	71,39 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,10 € <sup>5</sup> ] 1. 43,87 €

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
		[1,77 € <sup>4</sup> ; 1,73 € <sup>5</sup> ]
Gemcitabin	74,21 € (1000 mg) 28,68 € (200 mg)	69,44 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,00 € <sup>5</sup> ] 26,07 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 0,84 € <sup>5</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>		
Cisplatin	76,26 € (100 mg) 47,37 € (50 mg)	71,39 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,10 € <sup>5</sup> ] <b>2.</b> 43,87 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 1,73 € <sup>5</sup> ]
Gemcitabin	74,21 € (1000 mg) 28,68 € (200 mg)	69,44 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,00 € <sup>5</sup> ] 26,07 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 0,84 € <sup>5</sup> ]
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>		
Cisplatin	76,26 € (100 mg)	71,39 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,10 € <sup>5</sup> ]
Vinorelbin	39,25 € (10 mg) 152,31 € (50 mg)	36,14 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 1,34 € <sup>5</sup> ] 143,83 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 6,71 € <sup>5</sup> ]
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>		
Cisplatin	76,26 € (100 mg) 47,37 € (50 mg)	71,39 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,10 € <sup>5</sup> ] <b>3.</b> 43,87 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 1,73 € <sup>5</sup> ]
Docetaxel	1.396,73 € (160 mg)	1.329,20 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 65,76 € <sup>5</sup> ]
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>		
Cisplatin	76,26 € (100 mg)	71,39 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,10 € <sup>5</sup> ]
Paclitaxel	1.181,43 € (300 mg) 127,27 € (30 mg)	1.124,11 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 55,55 € <sup>5</sup> ] 119,98 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 5,52 € <sup>5</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung der NSCLC hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten <sup>6</sup>	Kosten pro Leistung <sup>7</sup>	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient für 6 Zyklen
<b>Paclitaxel<sup>8</sup></b>	<u>Prämedikation:</u>				
	Dexamethason 2 x 20 mg / Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	7,20 €	6	43,20 €
	Diphenhydramin 50 mg / Tag, i.v.	100 x 20 mg: 61,95 €	1,86 €	6	11,16 €
	Ranitidin 50 mg / Tag, i.v.	5 x 50 mg: 13,06 €	2,61 €	6	15,66 €

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugänglicher Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschla-

<sup>6</sup> Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016

<sup>7</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

<sup>8</sup> Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013)

ges für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (Necitumumab) bzw. für 6 Zyklen
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Necitumumab	71 €	2	34	2.414 €
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Gemcitabin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>3.872 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Gemcitabin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>1.458 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Vinorelbin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>1.458 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Docetaxel	81 €	1	6	486 €
<b>Gesamt</b>				<b>972 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Paclitaxel	81 €	1	6	486 €
<b>Gesamt</b>				<b>972 €</b>

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### **4.      Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 17. September 2014, eingegangen am 18. September 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. November 2014 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 17. Dezember 2015 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 30. März 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Necitumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. März 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Necitumumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2016 statt.

Mit Schreiben vom 8. August 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 22. August 2016 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. September 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2016	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. August 2016 30. August 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Necitumumab**

Vom 15. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. August 2016 (BAnz AT 29.09.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Necitumumab wie folgt ergänzt:**

## **Necitumumab**

Beschluss vom: 15. September 2016  
In Kraft getreten am: 15. September 2016  
BAnz AT 18.10.2016 B1

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Februar 2016):**

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

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie SQUIRE

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin		Necitumumab + Gemcitabin und Cisplatin vs. Gemcitabin und Cisplatin
	N	Mediane Zeit bis Er- eignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Er- eignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert absolute Differenz (AD) <sup>e</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüber- leben	462	11,7 [10,7; 12,9] 348 (75,3)	473	10,0 [8,9; 11,4] 389 (82,2)	HR: 0,79 [0,69; 0,92]; p = 0,002 <sup>a</sup> AD: + 1,7 Monate
<b>Morbidität – Zeit bis zur Verschlechterung</b>					
Progressions- freies Überle- ben (PFS) <sup>h</sup>	462	5,7 [5,6; 6,2]	473	5,5 [5,1; 5,6]	HR: 0,84 [0,72; 0,97]; p = 0,018
Symptomatik (ASBI des LCSS) <sup>b</sup>	462	19,1 [10,0; n.e.] 126 (27,3)	473	n.e. [12,5; n.e.] 122 (25,8)	HR: 0,86 [0,67; 1,10]; p = 0,222 <sup>c</sup>
Gesundheits- zustand (EQ- 5D VAS) <sup>d</sup>	414	8,4 [7,2; 31,5] 170 (41,1)	412	6,9 [5,7; 7,0] 142 (34,5)	HR: 0,97 [0,77; 1,22]; p = 0,766 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
Endpunkt-kategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereig- nis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert g absolute Diffe- renz (AD)e
<b>Nebenwirkungen (Kombinationstherapiephase<sup>f</sup>)</b>					
unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)					
Kombinations- therapiephase	456	451 (98,9)	468	456 (97,4)	
Gesamttherapie- phase		451 (98,9)			

Endpunkt- kategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert g absolute Diffe- renz (AD)e
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Kombinations- therapiephase	456	190 (41,7)	468	181 (38,7)	RR: 1,08 [0,92; 1,26]; p = 0,530
Gesamttherapie- phase		215 (47,1)			
schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Kombinations- therapiephase	456	303 (66,4)	468	281 (60,0)	RR: 1,11 [1,00; 1,22]; p = 0,045 AD: + 6,4 %
Gesamttherapie- phase		323 (70,8)			
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse					
Kombinations- therapiephase	456	127 (27,9)	468	118 (25,2)	RR: 1,10 [0,89; 1,37]; p = 0,530
Gesamttherapie- phase		139 (30,5)			
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
arterielle thromboembolische Ereignisse					
Kombinations- therapiephase	456	21 (4,6)	468	18 (3,8)	RR: 1,20 [0,65; 2,22]; p = 0,601
Gesamttherapie- phase		26 (5,7)			
venöse thromboembolische Ereignisse					
Kombinations- therapiephase	456	42 (9,2)	468	25 (5,3)	RR: 1,72 [1,07; 2,78]; p = 0,024 AD: + 3,9 %
Gesamttherapie- phase		46 (10,1)			

Endpunkt-kategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert g absolute Differenz (AD)e
Konjunktivitis					
Kombinations-therapiephase	456	27 (5,9)	468	12 (2,6)	RR: 2,31 [1,18; 4,50]; p = 0,011 AD: + 3,3 %
Gesamttherapiephase		37 (8,1)			
Hautreaktionen					
Kombinations-therapiephase	456	361 (79,2)	468	54 (11,5)	RR: 6,86 [5,32; 8,86]; p < 0,001 AD: + 67,7 %
Gesamttherapiephase		365 (80,0)			
<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: Der 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>e: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>f: Zur Auswertung der Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen wurden die Daten der Kombinationstherapiephase herangezogen.</p> <p>g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>h: Angaben aus dem Dossier.</p> <p><u>verwendete Abkürzungen:</u></p> <p>AD: absolute Differenz; ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 6.300 – 7.700 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Portrazza® (Wirkstoff: Necitumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003886/WC500202694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003886/WC500202694.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Necitumumab (Portrazza®) darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten im Stadium III b wurden in der Studie nicht untersucht.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Necitumumab	60.043,66
Cisplatin	691,56 – 856,68
Gemcitabin	2.292,24
<b>gesamt</b>	<b>63.027,46 – 63.192,58</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>	
Cisplatin	691,56 – 856,68
Gemcitabin	2.292,24
<b>gesamt</b>	<b>2.983,80 – 3.148,92</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>	
Cisplatin	856,68
Vinorelbin	1.725,96 – 2.159,64
<b>gesamt</b>	<b>2.582,64 – 3.016,32</b>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>	
Cisplatin	691,56
Docetaxel	7.975,20
<b>gesamt</b>	<b>8.666,76</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>	
Cisplatin	856,68
Paclitaxel	8.184,42
<b>gesamt</b>	<b>9.041,10</b>
<b>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</b>	<b>70,02</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Necitumumab	71 €	2	34	2.414 €
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Gemcitabin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>3.872 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Gemcitabin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>1.458 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Vinorelbin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>1.458 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Docetaxel	81 €	1	6	486 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Gesamt</b>				<b>972 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Paclitaxel	81 €	1	6	486 €
<b>Gesamt</b>				<b>972 €</b>

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. September 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 18. Oktober 2016  
BAnz AT 18.10.2016 B1  
Seite 1 von 4

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
**Necitumumab**

Vom 15. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. August 2016 (BAnz AT 29.09.2016 B2), wie folgt zu ändern:

L

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Necitumumab wie folgt ergänzt

#### Necitumumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Februar 2016):

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

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie SQUIRE

Endpunktkategorie Endpunkt	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin		Necitumumab + Gemcitabin und Cisplatin vs. Gemcitabin und Cisplatin  HR [95 %-KI]; p-Wert absolute Differenz (AD)*
	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 (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	462	11,7 [10,7; 12,9] 348 (75,3)	473	10,0 [8,9; 11,4] 389 (82,2)	HR: 0,79 [0,69; 0,92]; p = 0,002* AD: + 1,7 Monate
<b>Morbidität – Zeit bis zur Verschlechterung</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>a</sup>	462	5,7 [5,6; 6,2]	473	5,5 [5,1; 5,6]	HR: 0,84 [0,72; 0,97]; p = 0,018
Symptomatik (ASBI des LCSS) <sup>b</sup>	462	19,1 [10,0; n. e.] 126 (27,3)	473	n. e. [12,5; n. e.] 122 (25,8)	HR: 0,86 [0,67; 1,10]; p = 0,222 <sup>c</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>d</sup>	414	8,4 [7,2; 31,5] 170 (41,1)	412	6,9 [5,7; 7,0] 142 (34,5)	HR: 0,97 [0,77; 1,22]; p = 0,766 <sup>e</sup>

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine geeigneten Daten vor.



Endpunktkategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup> absolute Differenz (AD) <sup>g</sup>
<b>Nebenwirkungen (Kombinationstherapiephase<sup>d</sup>)</b>					
<b>unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)</b>					
Kombinationstherapiephase	456	451 (98,9)	468	456 (97,4)	
Gesamttherapiephase		451 (98,9)			
<b>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
Kombinationstherapiephase	456	190 (41,7)	468	181 (38,7)	RR: 1,08 [0,92; 1,26]; p = 0,530
Gesamttherapiephase		215 (47,1)			
<b>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
Kombinationstherapiephase	456	303 (66,4)	468	281 (60,0)	RR: 1,11 [1,00; 1,22]; p = 0,045 AD: + 6,4 %
Gesamttherapiephase		323 (70,8)			
<b>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>					
Kombinationstherapiephase	456	127 (27,9)	468	118 (25,2)	RR: 1,10 [0,89; 1,37]; p = 0,530
Gesamttherapiephase		139 (30,5)			
<b>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>					
<b>arterielle thromboembolische Ereignisse</b>					
Kombinationstherapiephase	456	21 (4,6)	468	18 (3,8)	RR: 1,20 [0,65; 2,22]; p = 0,601
Gesamttherapiephase		26 (5,7)			
<b>venöse thromboembolische Ereignisse</b>					
Kombinationstherapiephase	456	42 (9,2)	468	25 (5,3)	RR: 1,72 [1,07; 2,78]; p = 0,024 AD: + 3,9 %
Gesamttherapiephase		46 (10,1)			
<b>Konjunktivitis</b>					
Kombinationstherapiephase	456	27 (5,9)	468	12 (2,6)	RR: 2,31 [1,18; 4,50]; p = 0,011 AD: + 3,3 %
Gesamttherapiephase		37 (8,1)			
<b>Hautreaktionen</b>					
Kombinationstherapiephase	456	361 (79,2)	468	54 (11,5)	RR: 6,86 [5,32; 8,86]; p < 0,001 AD: + 67,7 %
Gesamttherapiephase		365 (80,0)			

a: p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test bestimmt; RR 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.

b: Berechnet als Mittelwert aus den sechs 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.

c: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.

d: Eine Abnahme des Scores um mindestens 12 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

e: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

f: Zur Auswertung der Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen wurden die Daten der Kombinationstherapiephase herangezogen.

g: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (FSZ-Methode).

h: Angaben aus dem Dossier.

Verwendete Abkürzungen:

AD: absolute Differenz; ASB: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; E-Q-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; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 6 300 bis 7 700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Portrazza® (Wirkstoff: Necitumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003886/WC500202694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003886/WC500202694.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Necitumumab (Portrazza®) darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten im Stadium III b wurden in der Studie nicht untersucht.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Necitumumab	60 043,66
Cisplatin	691,56 – 856,68
Gemcitabin	2 292,24
gesamt	63 027,46 – 63 192,58
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>	
Cisplatin	691,56 – 856,68
Gemcitabin	2 292,24
gesamt	2 983,80 – 3 148,92
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>	
Cisplatin	856,68
Vinorelbin	1 725,96 – 2 159,64
gesamt	2 582,64 – 3 016,32
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>	
Cisplatin	691,56
Docetaxel	7 975,20
gesamt	8 666,76
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>	
Cisplatin	856,68
Paclitaxel	8 184,42
gesamt	9 041,10
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70,02

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxi: 15. August 2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Necitumumab	71 €	2	34	2 414 €
Cisplatin	81 €	1	6	486 €



Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Gemcitabin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>3 872 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Gemcitabin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>1 458 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Vinorelbin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>1 458 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Docetaxel	81 €	1	6	486 €
<b>Gesamt</b>				<b>972 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Paclitaxel	81 €	1	6	486 €
<b>Gesamt</b>				<b>972 €</b>

**II**

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. März 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Necitumumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das Addendum des IQWiG wurde am 15. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Necitumumab



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

zur [Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Necitumumab

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Necitumumab
- **Handelsname:** Portrazza®
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen  
Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-221)

- [Modul 1 \(170.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/wir/dokumentation/2016-04-01-D-221-Modul1/Necitumumab.pdf)  
<http://www.g-ba.de/wir/dokumentation/2016-04-01-D-221-Modul1/Necitumumab.pdf>
- [Modul 2 \(450.1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/wir/dokumentation/2016-04-01-D-221-Modul2/Necitumumab.pdf)  
<http://www.g-ba.de/wir/dokumentation/2016-04-01-D-221-Modul2/Necitumumab.pdf>
- [Modul 3 \(1.7 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/wir/dokumentation/2016-04-01-D-221-Modul3/Necitumumab.pdf)  
<http://www.g-ba.de/wir/dokumentation/2016-04-01-D-221-Modul3/Necitumumab.pdf>
- [Modul 4 \(3,5 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/wir/dokumentation/2016-04-01-D-221-Modul4/Necitumumab.pdf)  
<http://www.g-ba.de/wir/dokumentation/2016-04-01-D-221-Modul4/Necitumumab.pdf>

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1.9 MB, PDF)

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1.9 MB, PDF\)](#)

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Necitumumab (Portrazza®)

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Necitumumab in der Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben, ist:

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

Stand der Information: Januar 2016

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2016 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (812.8 kB, PDF)

[Nutzenbewertung IQWiG \(812.8 kB, PDF\)](#)

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2016
- Mündliche Anhörung: 08.08.2016

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

[http://www.g-ba.de/portal/unterlagen-nach-s35a-sgb-v](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III – Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155.5 kB, Word)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de))

Die Stellungnahme ist als Word-Dokument (Dateiformat: Word 2007) mit der Betreffzeile *Stellungnahme - Necitumumab - 2016-04-01-D-221* zu versenden. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.08.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.08.2016 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### **Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Necitumumab**

Stand: 04.08.2016

#### **Ablauf**

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	21.07.2016
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	18.07.2016
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	19.07.2016
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.07.2016
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2016
AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	22.07.2016

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Lilly Deutschland GmbH</b>						
Matthias Lieb	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Patrick Brück.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Beate Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Frank Langer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Dr. Marina Markhauser	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Steffen Hartrampf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Dr. Agnieszka Cseh	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Julia Ebert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</b>						
Prof. Dr. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Dr. Sebastian Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Philipp Nehls	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</b>						
Dr. Wilfried Eberhardt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	21. Juli 2016
Stellungnahme zu	Necitumumab (Portrazza®), 2016-04-01-D-221
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Allgemeine Bemerkungen:</b></p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffes Necitumumab (Portrazza<sup>®</sup>) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) zur Nutzenbewertung, publiziert im IQWiG-Bericht Nr. 404 gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO am 01. Juli 2016, sowie zu dem am 01. April 2016 eingereichten Nutzendossier, Stellung.</p> <p><b>Hintergrund zur Indikation und zulassungsbegründenden SQUIRE Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Necitumumab ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie angezeigt zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepitheliales nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.</li><li>• Die Zulassung von Necitumumab wurde durch die Europäische Kommission auf Grundlage der SQUIRE Studie erteilt, einer multizentrischen, internationalen, randomisierten, 2-armigen, offenen Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (GC+N) gegenüber einer Gemcitabin- und Cisplatin-</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>basierten Chemotherapie (GC) in der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem, plattenepitheliale NSCLC.</p> <p><b>Zusammenfassende Stellungnahme zur IQWiG Nutzenbewertung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie. Für Patienten aus Deutschland (ca. 10% der Studienpopulation) zeigte sich der Vorteil einer Kombination der Chemotherapie mit Necitumumab besonders deutlich. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten in Deutschland betrug 12,4 Monate im GC+N-Arm gegenüber 8,4 Monate im GC-Arm; das Sterberisiko unter GC+N war statistisch signifikant um 41% gesenkt (HR = 0,59, 95% KI [0,37; 0,94]; p = 0,0262). Dies sollte bei der Gesamtbewertung des Zusatznutzens aufgrund der <b><u>hohen Relevanz für den deutschen Versorgungskontext</u></b> besondere Berücksichtigung finden.</li> <li>• In der SQUIRE Studie wurden unter Verwendung zweier Messinstrumente (i.e., Lung Cancer Symptom Scale [LCSS] und EQ-5D) <b><u>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben</u></b>. Die Analyse dieser Daten erfolgte anhand zeitgewichteter Verfahren zur Ermittlung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie basierend auf Kontingenztabellen. Beide Auswerteverfahren legen einen Anhaltspunkt für keinen Zusatznutzen/keinen Schaden nahe.</li> </ul>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zur Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich der Schadensaspekte ist aus medizinischer Sicht die <b><u>Betrachtung der Gesamttherapiephase entsprechend einer zulassungskonformen Anwendung von Necitumumab</u></b> der Berücksichtigung der Kombinationstherapiephase allein vorzuziehen. Daraus ergibt sich, entgegen der Einschätzung des IQWiG, welches allein die Kombinationstherapiephase für die Nutzenbewertung heranzieht, dass <b><u>kein größerer Schaden für unerwünschte Ereignisse (UE) ≥ Grad 3 unter GC+N im Vergleich zu GC allein auftritt.</u></b></li><li>• Für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) ist es medizinisch und zum Zweck der Nutzenableitung angezeigt, VTE ≥ Grad 3 als schwere / schwerwiegende Nebenwirkung einzuordnen, und die zufällig entdeckten, nicht symptomatischen und nicht interventionsbedürftigen radiologischen Befunde (Grad [1]2) als nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkung zu bewerten. In der Folge ist nach Auffassung von Lilly und abweichend vom IQWiG nur für die VTE jeglichen Grades (kategorisiert als nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkung) ein (gering) größerer Schaden ableitbar, während für die <b><u>als schwerwiegend / schwer klassifizierten VTE ≥ Grad 3 kein Schaden unabhängig von der Therapiephase ableitbar ist.</u></b></li><li>• Aufgrund des offenen Designs der SQUIRE Studie, der unterschiedlichen Beobachtungsdauer für UE zwischen den Studien-</li></ul>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>armen und einer im Studienprotokoll implementierten Auflage der Food and Drug Administration (FDA) ist von einem generell hohen Verzerrungspotential für solche UE auszugehen, welche nicht objektiv erhoben wurden (objektiv: z.B. Laborwerte). Daher ist aus Sicht von Lilly und abweichend vom IQWiG jeweils nur ein <b><u>Anhaltspunkt für einen größeren Schaden hinsichtlich Hautreaktionen und venösen thromboembolischen Ereignissen jeglichen Grades</u></b> ableitbar, und nicht, wie vom IQWiG vorgenommen, eine Einstufung als Hinweis.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tumoren des Stadiums IIIB als auch IV exprimieren den EGFR; aus medizinischer Sicht besteht zwischen den palliativen Stadien IIIB und IV ein fließender Übergang mit identischen Therapieempfehlungen. Daher ist in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden und basierend auf biomedizinischen Rationalen nach Auffassung von Lilly davon auszugehen, dass das für Patienten in Stadium IV als <b><u>positiv gewertete Nutzen/Risiko Verhältnis</u></b> auch <b><u>auf das Stadium IIIB übertragbar</u></b> ist.</li></ul> <p><b><u>Gesamtschau</u></b></p> <p>Nach etwa 20 Jahren ausbleibenden Fortschritts in der Therapie chemo-naiver Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, plattenepithelialem NSCLC steht nun mit Necitumumab der erste zugelassene Antikörper zur Verfügung, welcher in einer palliativen Behandlungssituation zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitiger Stabilisierung der Krankheitssymptomatik und einem akzeptablen, präemptiv und therapeutisch beherrschbaren Sicher-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>heitsprofil führt. Daher ergibt sich nach Auffassung von Lilly ein <u>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</u> für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie.</b></p> <p>Nachfolgend nimmt Lilly zu spezifischen Aspekten, die in der Nutzenbewertung des IQWiG aufgeworfen wurden, Stellung. Zur besseren Übersicht sind die einzelnen Aspekte bestimmten Themenkomplexen zugeordnet.</p> <p>Aus Gründen der Konsistenz folgt die Benennung der Therapiephasen in der vorliegenden Stellungnahme der Bezeichnung in Modul 4 des Nutzendossiers.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4,13,39	<p><b>Themenkomplex: Studiendesign</b></p> <p><b>1. Übertragbarkeit der SQUIRE Studienergebnisse auf Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium (IIIB) mit palliativem Therapieansatz</b></p> <p>Das IQWiG merkt hierzu an:</p> <p>„[...] <i>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 [...]</i>“ (S. 4, 13, 39 [1]).</p> <p>Necitumumab ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC zugelassen; die Zulassung stützt sich auf die Daten der Phase 3 SQUIRE Studie.</p> <p>Der Wirkmechanismus von Necitumumab beruht auf der Bindung</p>	<p>1. Es wurden erwachsene Patienten mit plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV in die SQUIRE-Studie eingeschlossen. Patienten im Stadium III b wurden in der Studie nicht untersucht.</p> <p>2. Die Klarstellungen zum Einschluss der Patienten mit Thromboserisiko werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Inhibition des EGFR. Die Relevanz des EGFR für den Therapieerfolg zeigte sich in der SQUIRE Studie bei Patienten mit Tumoren ohne nachweisbare EGFR-Expression, da in dieser Patientengruppe die Hinzunahme von Necitumumab zu Gemcitabin/Cisplatin keinen Vorteil im Vergleich zur Chemotherapie allein bzgl. des Gesamtüberlebens ergab [2].</p> <p>Sowohl Tumoren des Stadiums IIIB als auch IV exprimieren den EGFR [3]. Ableitend vom Wirkmechanismus blockiert Necitumumab als vollhumaner, monoklonaler anti-EGFR-Antikörper folglich in beiden Tumorstadien die mit der Tumorgenese in Zusammenhang stehenden EGFR-vermittelten Signalwege.</p> <p>Aus medizinischer Sicht besteht zwischen den palliativen Stadien IIIB (d.h. ohne Indikation zur definitiven Radiochemotherapie) und IV ein fließender Übergang. Anpassungen der UICC finden darüber hinaus kontinuierlich statt: z.B. wurden Patienten mit einem zytologisch bestätigten malignen Pleuraerguss gemäß der 6. Auflage dem Stadium IIIB, und nun in der 7. Auflage dem Stadium IV zugeordnet [4].</p> <p>In der deutschen Leitlinie werden Patienten mit Tumoren der Stadien IIIB ohne Möglichkeit einer potentiell kurativen lokalen Therapie-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
22	<p>option und Patienten im Stadium IV hinsichtlich Therapieempfehlungen als Gesamtkollektiv angesehen [5]. Patienten beider Stadien haben eine vergleichbar schlechte Prognose.</p> <p><b>In Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden und basierend auf den oben beschriebenen biomedizinischen Rationalen ist nach Auffassung von Lilly daher davon auszugehen, dass das für Patienten in Stadium IV als positiv gewertete Nutzen/Risiko-Verhältnis auch auf das Stadium IIIB übertragbar ist.</b></p> <p><b>2. Einschluss von Patienten mit Thromboserisiko in die SQUIRE Studie / Einfluss auf die Studienergebnisse</b></p> <p>Die Verwendung von Necitumumab bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren für Thromboembolien ist laut Fachinformation abzuwägen [6].</p> <p>Darauf bezugnehmend diskutiert das IQWiG den Einschluss von Patienten mit einem mindestens intermediären Risiko für thromboembolische Ereignisse und dessen Implikation für die Auswertung der SQUIRE Studienergebnisse:</p> <p><i>„[...] Inwiefern bei den Patienten in der SQUIRE-Studie eine individuelle Abwägung [Anm.: zur Anwendung von Necitumumab] erfolgt</i></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ist, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor [...] (S. 22, [1]).</i></p> <p>Die SQUIRE Studie wurde nach international geltenden Richtlinien, u.a. ICH-GCP durchgeführt. Der Schutz der Patienten vor etwaigen Schäden ist hierbei eines der obersten Ziele. Prüferärzte hatten bei jedem Patienten abzuwägen, ob ein Studieneinschluss im potentiell besten Interesse des einzelnen Patienten ist. Hierunter fiel auch die Abwägung eines potentiellen Risikos für thromboembolische Ereignisse, da aufgrund von Studienergebnissen mit anderen EGFR-gerichteten Antikörpern und Tyrosinkinase-Inhibitoren bekannt war, dass eine Steigerung des Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) unter einer EGFR-gerichteten Therapie möglich ist.</p> <p>Zudem waren durch die Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie klare Kriterien beschrieben, durch welche die Teilnahme von Patienten mit einem vermutet hohen Risiko für thromboembolische Ereignisse ausgeschlossen werden sollte (klinisches SQUIRE Studienprotokoll, siehe Seite 38 ff.).</p> <p>Weiter führt das IQWiG aus:</p> <p><i>„[...] in der Studie [waren] auch Patienten mit (multiplen) Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse eingeschlossen. Gemäß</i></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
22	<p><i>Khorana-Score, eine Skala zur Abschätzung des individuellen Thromboserisikos bei Tumorpatienten [Ref], hatten ca. 76 % der in der SQUIRE-Studie eingeschlossenen Patienten ein intermediäres Risiko und ca. 24 % der Patienten sogar ein hohes Risiko [...]“ (S. 22, [1]).</i></p> <p>Der Khorana Score dient der Abschätzung des Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse bei Tumorpatienten vor Beginn einer Chemotherapie. Die Grunderkrankung geht per se mit einem mindestens intermediären Risiko für Thrombosen einher: ein Lungenkarzinom geht grundsätzlich mit einem Punkt in den Scorewert ein. Zusätzlich wurden neben der Art des Tumors ein Hämoglobin-Wert unter 10 mg/dl, eine Thrombozytose von mindestens 350.000/ml und eine Leukozytose von mindestens 11.000/ml sowie ein Body Mass Index von 35 kg/m<sup>2</sup> oder mehr als prädiktive Parameter identifiziert.</p> <p>Laut Originalpublikation [7] geht ein Score von 0 mit einem VTE Risiko von 0,3-0,8% einher, ein intermediärer Score von 1-2 mit einem VTE Risiko von 1,8-2,0% und ein hoher Score mit einem VTE Risiko von 6,7-7,1% innerhalb der nächsten 2,5 Monate. Eine darüber hinausgehende Prognose ist schwierig.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
22	<p>Demnach hatten alle Studienpatienten mindestens ein intermediäres VTE Risiko. Die weiteren durch Khorana identifizierten Risikofaktoren liegen in unterschiedlicher Ausprägung auch in der Versorgungsrealität vor.</p> <p><b>Die SQUIRE Studienpopulation ist also neben anderen Krankheitscharakteristika auch hinsichtlich des Thromboserisikos repräsentativ für die Zielpopulation.</b></p> <p>Weiter führt das IQWiG aus:</p> <p><i>„[...] Inwiefern bei diesen Patienten [Anm.: mit mindestens intermediären Risiko] die Vorteile einer Necitumumab-Gabe das Risiko überwiegen [...] ist unklar [...]“ (S. 22, [1]).</i></p> <p>Die Studienpopulation der SQUIRE Studie umfasst ausschließlich Patienten mit einem mindestens intermediären Risiko und ist damit repräsentativ für die Zielpopulation des Labels sowie für die Versorgungsrealität. Die Anti-Tumoraktivität, Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Necitumumab wurde durch die SQUIRE Studie belegt, und führte aufgrund eines positiven Nutzen/Risiko-Verhältnis zur Zulassung.</p> <p><b>Das positive Nutzen/Risiko-Verhältnis begründet die Zulassung von</b></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Necitumumab. Das IQWiG selbst kommt in seiner Nutzenbewertung zum Schluss, dass der Nutzen eines verlängerten Gesamtüberlebens die möglichen Risiken überwiegt, und quantifiziert dies als geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</b></p>	
54	<p><b>Themenkomplex: Endpunkte zur Morbidität</b></p> <p><b>1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die Ergebnisse des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) wurden vom IQWiG nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Die Nicht-Berücksichtigung des PFS durch das IQWiG ist umstritten. PFS ist ein Endpunkt, der nicht durch Folgetherapien verzerrt wird, und der gemäß European Medicine Agency (EMA) als nutzenbringend für Patienten angesehen wird [8].</p> <p>Eine signifikante Verlängerung des PFS bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil kann als valider, klinischer und patientenrelevanter</p>	<p><b>1.</b> Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,7 Monate unter der Kombination aus Necitumumab und Cisplatin und Gemcitabin versus 5,5 Monate im Kontrollarm unter Cisplatin und Gemcitabin (Hazard Ratio: 0,84 [0,72; 0,97], p-Wert &lt; 0,018).</p> <p>Bei dem Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie SQUIRE über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Be-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
55	<p>Vorteil in palliativen Therapiesituationen angesehen werden [9].</p> <p>Das angesichts einer Risikoreduktion von 16% in der ITT EGFR+ Population und 44% in der Subgruppe der Patienten aus Deutschland statistisch signifikant verlängerte PFS bedeutet einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer nachhaltigen und deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin.</p> <p>Die Wahrnehmung des Tumoransprechens bzw. das Ausbleiben der Krankheitsprogression kann unmittelbare Auswirkungen auf den Patienten haben, insbesondere wenn die Hoffnung auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens besteht, welches in der SQUIRE Studie erreicht wurde.</p> <p><b>2. Referenzieren des Response-Kriteriums von 15-mm für die Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)</b></p> <p>Das IQWiG führt wie folgt aus:</p> <p><i>„[...] Der pU begründet das Responsekriterium von 15 mm [für den LCSS] über einen verteilungsbasierten Ansatz [Ref]. Er verweist zusätzlich darauf, dass das Responsekriterium unter Verwendung</i></p>	<p>rücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Da die Gesamtaussage zum Zusatznutzen davon jedoch unberührt bleibt, wurde es in der vorliegenden Bewertung zum Zusatznutzen nicht herangezogen.</p> <p>2. Die Klarstellungen zum Response-Kriterium werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>3. Die Klarstellungen zu den Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Morbidität) anhand der EQ-5D VAS werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
55	<p><i>anderer klinischer Variablen als Anker ermittelt wurde, entsprechende Literatur legt er allerdings nicht vor [...]“ (S. 55, [1]).</i></p> <p>Die angefragte, entsprechende Quelle ist:</p> <p>Hollen PJ, Gralla RJ. Evaluating clinical versus statistical significance with the LCSS quality of life instrument and the Karnofsky Performance Status (KPS). Lung Cancer 2000;29(Suppl 1):107 [10].</p> <p><b>3. Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Morbidität) anhand der EQ-5D VAS</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass bei der Bestimmung eines Responsekriteriums die Wahl der oberen Grenze einer vorgegebenen Spanne nicht ausreichend ist und durch eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse basierend auf dem unteren Grenzwert (hier: 8 mm) ergänzt werden sollte.</p> <p>Auch wenn dies aus Sicht von Lilly nicht zwingend notwendig erscheint, führte Lilly eine neue Sensitivitätsanalyse mit der Verschlechterung definiert als Reduktion um <math>\geq 8</math> mm durch. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
	<table border="1" data-bbox="286 547 1169 970"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie Zielgröße Endpunkt</th> <th>GC+N</th> <th>GC</th> <th colspan="2">GC+N vs. GC</th> </tr> <tr> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%) Median in Monaten [95% KI]</th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%) Median in Monaten [95% KI]</th> <th>HR [95% CI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>SQUIRE</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></td> </tr> <tr> <td>EQ-5D VAS<sup>a</sup></td> <td>225 / 414 (54,3) 3,88 [3,12; 5,62]</td> <td>192 / 412 (46,6) 5,52 [3,78; 11,10]</td> <td>1,045 [0,858; 1,272]</td> <td>0,6603</td> </tr> <tr> <td colspan="5"> <p>EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten mit EQ-5D Auswertung; VAS: Visual Analogue Scale. p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank Test berechnet. a. EQ-5D VAS: Verschlechterung war definiert als Reduktion um <math>\geq 8</math> mm.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N	GC	GC+N vs. GC		Patienten mit Ereignis n/N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% CI]	p-Wert	<b>SQUIRE</b>					<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					EQ-5D VAS <sup>a</sup>	225 / 414 (54,3) 3,88 [3,12; 5,62]	192 / 412 (46,6) 5,52 [3,78; 11,10]	1,045 [0,858; 1,272]	0,6603	<p>EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten mit EQ-5D Auswertung; VAS: Visual Analogue Scale. p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank Test berechnet. a. EQ-5D VAS: Verschlechterung war definiert als Reduktion um <math>\geq 8</math> mm.</p>					
Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC	GC+N vs. GC																											
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% CI]	p-Wert																											
<b>SQUIRE</b>																															
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>																															
EQ-5D VAS <sup>a</sup>	225 / 414 (54,3) 3,88 [3,12; 5,62]	192 / 412 (46,6) 5,52 [3,78; 11,10]	1,045 [0,858; 1,272]	0,6603																											
<p>EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten mit EQ-5D Auswertung; VAS: Visual Analogue Scale. p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank Test berechnet. a. EQ-5D VAS: Verschlechterung war definiert als Reduktion um <math>\geq 8</math> mm.</p>																															
	<p>Für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand der EQ-5D VAS und einem Grenzwert von 8 mm, wurde zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet: die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 3,88 Monate im GC+N-Arm und 5,52 Monate im GC-Arm (HR = 1,045; 95% KI [0,858; 1,272]; p = 0,6603).</p> <p>Dies bestätigt das Ergebnis der in Modul 4 dargestellten, zeitge-</p>																														

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wichteten Analyse mit einem Grenzwert von 12 mm (HR = 0,965, 95% KI [0,766; 1,216], p = 0,7660) [2].</p> <p>Zudem zeigten sich von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in beiden Behandlungsarmen nur marginale mittlere Veränderungen der EQ-5D VAS (GC+N-Arm: -1,4; GC-Arm: -0,4) [2].</p>	
31	<p><b>Themenkomplex: Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b></p> <p><b>1. Allgemeine Stellungnahme zur Erhebung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der SQUIRE Studie</b></p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG wurde „[...] die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie [Anm.: SQUIRE] nicht erhoben [...]“ (S. 31, [1]).</p> <p>Zu dieser Aussage nimmt Lilly wie folgt Stellung:</p> <p>In der zulassungsbegründenden SQUIRE Studie kamen zwei Messinstrumente zum Einsatz (LCSS und EQ-5D), mit denen verschiedene Teilaspekte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden. Beide Messinstrumente gehören weltweit zum Stan-</p>	<p>1. Neben dem ASBI zur Erfassung der Symptomatik wurden im Dossier Auswertungen des LCSS-Gesamtscores und zum Global Three-Item composite Index (GTIC) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Eine gute Korrelation des LCSS-Gesamtscores besteht nur zu den Fragen zum physischen Befinden und nicht zu funktionellen Aspekten bzw. zum emotionalen und sozialen Befinden. Insgesamt ist der LCSS ungeeignet, das komplexe Konstrukt Lebensqualität umfänglich zu erfassen und wird in der vorliegenden Bewertung nur in Form des ASBI zur Erfassung der Symptomatik, nicht aber der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität keine geeigneten Daten vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dard in klinischen Studien in der Indikation NSCLC.</p> <p>Der EQ-5D wurde ursprünglich als generisches Instrument entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu beschreiben und zu untersuchen [11]. Dabei handelt es sich um einen Fragebogen zum Einsatz in bevölkerungsbezogenen, klinischen oder gesundheitsökonomischen Studien. Der EQ-5D drückt die Lebensqualität der Befragten in einer eindimensionalen Maßzahl von 0 (sehr schlecht) bis 1 (best-möglicher Gesundheitszustand) aus. Auch der LCSS enthält mindestens ein Item (Item 9), welches explizit die Lebensqualität abfragt [12]. Es liegen damit Ergebnisse ermittelt anhand zweier unabhängiger Messinstrumente vor.</p> <p>Die Interpretation der hier erhobenen Daten zur Lebensqualität sollte nicht grundsätzlich abgelehnt und der Erkenntnisgewinn wissenschaftlich diskutiert werden. Dies sollte ergebnisoffen in Bezug auf die sich im stetigen Wandel befindenden Lebensqualitätsinstrumente geschehen.</p> <p><b>Zusammenfassend wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der SQUIRE Studie erhoben; die Interpretation der Daten sollte Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion sein.</b></p> <p>Es folgen nähere Ausführungen zur Bewertung der Ergebnisse des</p>	<p>2. Die Klarstellungen zur Bewertung der Analyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D Utility Index werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>3. <u>Morbidität</u> <b>Gesundheitszustand</b> Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.</p> <p>4. Die Klarstellungen zur Bewertung der Analysen für den Anteil der Patienten mit einer Veränderung des Antwortlevels nach EQ-5D Domäne für gesundheitsbezogene Lebensqualität werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>5. Neben dem ASBI zur Erfassung der Symptomatik wurden im Dossier Auswertungen des LCSS-Gesamtscores und zum</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
57	<p>EQ-5D und LCSS.</p> <p><b>2. Bewertung der Analyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D Utility Index</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass</p> <p><i>„[...] die einzelnen Domänen des EQ-5D-Indexwert [...] im Dossier als Nutzwert ausgewertet [werden]. Da der Nutzwert jedoch unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände einer Referenzbevölkerung aus Großbritannien [...] und nicht unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten ermittelt wurde, wird der EQ-5D-Indexwert für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen [...]“ (S. 57, [1]).</i></p> <p>Die Vergleichbarkeit von Tariffs zwischen den einzelnen Ländern durchlief in den vergangenen Jahren eine stetige Entwicklung. Dies betrifft sowohl die Schätzmethoden als auch die Version des EQ-5D selbst. Die EuroQol Gruppe wurde mit dem Ziel gegründet, ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu entwickeln. Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Methoden wie Standard Gamble, Time-trade-off oder die Visual Analogue Scale zu Berechnung der Tariffs bzw. Utilities ein-</p>	<p>Global Three-Item composite Index (GTIC) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Eine gute Korrelation des LCSS-Gesamtscores besteht nur zu den Fragen zum physischen Befinden und nicht zu funktionellen Aspekten bzw. zum emotionalen und sozialen Befinden. Insgesamt ist der LCSS ungeeignet, das komplexe Konstrukt Lebensqualität umfänglich zu erfassen und wird in der vorliegenden Bewertung nur in Form des ASBI zur Erfassung der Symptomatik, nicht aber der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
56	<p>gesetzt. Die Vielfalt der Instrumente erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Außerdem wurde der EQ-5D selbst modifiziert, indem die Anzahl der Antwortmöglichkeiten von 3 auf 5 erhöht wurde. Zeitgleich wurden und werden die Tariffs/Utilities aktuell ausschließlich mit der Discrete Choice Methode geschätzt.</p> <p>Durch die ständige Weiterentwicklung sind der Vergleichbarkeit der Tariffs Grenzen gesetzt. Nach unserer Überzeugung stellen die UK Tariffs für die 3L Version für Deutschland die bestmögliche Annäherung an die Situation in Deutschland dar, da anerkannte Tariffs für Deutschland bislang nicht verfügbar waren.</p> <p><b>3. Zuordnung der EQ-5D VAS zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität versus Morbidität</b></p> <p>Abweichend von Lilly wurden in der Nutzenbewertung des IQWiG die Resultate der EQ-5D VAS der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>Die Zuordnung der Gesundheitszustände (hier: 256 mögliche Zustände) zu einer Skala (hier: VAS) spiegelt das subjektive Empfinden der Patienten wieder und entspricht damit per Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher ist aus Sicht von Lilly die Ableitung des Zusatznutzens aus den Ergebnissen der</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>EQ-5D VAS der Zielgröße der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuzuordnen.</p> <p><b>4. Bewertung der Analysen für den Anteil der Patienten mit einer Veränderung des Antwortlevels nach EQ-5D Domäne für gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Diese Auswertungen finden keine Erwähnung im Bericht des IQWiG, sind aber nach Auffassung von Lilly für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Wie in Modul 4 der Nutzenbewertung dargestellt [2], wurde der Anteil der Patienten mit jeglicher Veränderung hinsichtlich der Antwortlevel 1-3 für jede der 5 EQ-5D Domänen separat bestimmt, und zwar jeweils von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase, von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm), sowie vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm).</p> <p>Über alle betrachteten Therapieabschnitte führte die Zugabe von Necitumumab zu Gemcitabin und Cisplatin bei der Mehrheit der Patienten (über 60%) zu einer gleichbleibenden Lebensqualität.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
56	<p>Damit unterstützen diese Ergebnisse die Auswertung der Time-to-event Analysen und die Zusatznutzenableitung im Sinne eines Anhaltspunkts für keinen Zusatznutzen/keinen Schaden.</p> <p><b>5. Bewertung der Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand der LCSS Items 7-9, des GTIC und des LCSS Total Scores</b></p> <p>Das IQWiG erkennt den Gesamtscore sowie den GTIC der LCSS zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht an. Als Begründung wird vom IQWiG darauf hingewiesen, dass zwar eine gute bzw. mäßige Korrelation des LCSS Total Scores zu physischen und funktionellen Dimensionen mit dem FACT-L (validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Lungenerkrankten) besteht, aufgrund der fehlenden Korrelation zur emotionalen und sozialen Dimension die Ergebnisse der Analyse in ihrer Gesamtheit aber nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p> <p>Abschließend fasst das IQWiG zusammen, dass</p> <p><i>„[...] der LCSS also nicht dafür geeignet [ist], das komplexe Konstrukt der Lebensqualität umfänglich zu erfassen [...]“ (S. 56, [1]).</i></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
56	Lilly ist der Ansicht, dass mit der LCSS ein Standardinstrument zur Messung der Lebensqualität im Krankheitsbild NSCLC eingesetzt wurde. Es ist unstrittig, dass jedes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität methodische Stärken und Schwächen aufweist, und eine umfängliche Erfassung der Lebensqualität eine methodische Herausforderung darstellt. Dabei ist der Umfang der Erfassung Teil der wissenschaftlichen Diskussion und sollte auch so ergebnisoffen bei der frühen Nutzenbewertung von onkologischen Arzneimitteln dargestellt werden. Es ist die bestverfügbare Evidenz.	
	<p><b>Themenkomplex: Endpunkte zur Sicherheit</b></p> <p><b>1. Allgemeine Anmerkung</b></p> <p>Im Rahmen der Bewertung der Sicherheit von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin / Cisplatin kamen Lilly und das IQWiG</p>	Aufgrund verkürzter Beobachtungszeiten für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität (nur bis zum Krankheitsprogress) und Nebenwirkungen (30 Tage nach Behandlungsende) ist eine Aussage über den gesamten Studienzeitraum nicht möglich. Durch das Studiendesign ergaben sich unterschiedliche Behandlungsphasen in der Studie, bestehend aus Kombinationstherapiephase (Chemothe-

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit zwei unterschiedlichen Analyseansätzen zu ähnlichen Schlussfolgerungen, jedoch mit zwei entscheidenden Ausnahmen bzgl. <u>unerwünschter Ereignisse (UE) ≥ Grad 3</u> und <u>venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)</u>. Die abweichenden Bewertungen ergaben sich zum einen aus einer unterschiedlichen Bewertung der Therapiephasen und einer abweichenden Kategorisierung in schwere und nicht schwere Nebenwirkung.</p> <p>Während Lilly die Gesamttherapiephase, welche die Labelkonforme Anwendung von Necitumumab gemäß Fachinformation abbildet, für die Beurteilung des Schadens heranzieht, fokussiert sich das IQWiG allein auf einen zeitlichen Ausschnitt der Gesamttherapiephase und lässt das Gesamttherapiekonzept unberücksichtigt. Dies führt im Fall der UE ≥ Grad 3 zu unterschiedlichen Resultaten und Ableitungen für die Nutzenbewertung.</p> <p>Des Weiteren differenziert Lilly bei der Kategorisierung der VTE in schwere bzw. nicht schwere Nebenwirkung nach CTCAE Grad, während das IQWiG jegliche Grade, also auch asymptotische VTE von Grad 1 und 2 als schwer / schwerwiegend kategorisiert.</p> <p>Kleinere Abweichungen zwischen Lilly und IQWiG betreffen die Einschätzung der Verzerrungspotentiale, führen aber abgesehen</p>	<p>rapie) in beiden Armen und die darauffolgende Phase bestehend aus Necitumumab-Monotherapie im Interventionsarm und keiner weiteren gegen Krebs gerichteten Therapie im Kontrollarm. Die Betrachtung der Kombinationstherapiephasen für die Auswertung der Daten zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ermöglicht eine unverzerrte Schätzung (hinsichtlich der Beobachtungsdauer) für eine allerdings weniger relevante Fragestellung als dem Vergleich der Gesamttherapiephasen. Die entsprechenden Daten der Gesamttherapiephase liegen im Komparatorarm nicht vor, weil in der Post-Therapiephase keine unerwünschten Ereignisse mehr erhoben wurden. Eine Betrachtung der Nebenwirkungen in der Gesamttherapiephase im Interventionsarm (Einschluss der Ereignisse der Necitumumab-Monotherapiephase) im Vergleich zu einer Betrachtung der Nebenwirkungen in der Kombinationstherapiephase im Komparatorarm (ohne Berücksichtigung der nicht erhobenen Ereignisse der Post-Therapiephase im Komparatorarm) würde ein verzerrtes Bild zuungunsten der Intervention liefern. Über die annähernd gleich langen Kombinationstherapiephasen wird das relative Risiko als beste Annäherung der vorgelegten Daten zur Auswertung der unerwünschten Ereignisse in dieser Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Bei fast allen Patienten wurde im Laufe der Studie ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Eine Aussage zu einem</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von den Hautreaktionen nicht zu grundsätzlich unterschiedlichen Ergebnissen, welche die Gesamtbewertung der negativen Effekte maßgeblich beeinflussen würden.</p> <p>Im Folgenden werden die oben erwähnten Abweichungen näher betrachtet:</p> <p><b>2. Wahl des Beobachtungszeitraumes zur Auswertung der unerwünschten Ereignisse</b></p> <p>Aufgrund des SQUIRE Studiendesigns war die Länge der Gesamttherapiephase und somit die Beobachtungsdauer für UE zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich: Die mediane Behandlungsdauer betrug im GC+N-Arm ca. 21 Wochen und im GC-Arm ca. 17 Wochen.</p> <p>Wie in Modul 4 des Nutzendossiers ausführlich dargestellt, wird diesem Umstand mittels Analyse der Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines UE bezogen auf die Gesamttherapiephase Rechnung getragen. Nachdem für die Bewertung der Sicherheit nach Auffassung von Lilly das Gesamttherapiekonzept gemäß Zulassungskonformer Anwendung berücksichtigt werden sollte, zog Lilly für die Nutzenableitung einzig die zeitgewichteten Analysen der Daten der Gesamttherapiephase heran; eine Auswertung der Kom-</p>	<p>größeren oder geringeren Schaden für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist nicht möglich.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig und ohne einen statistisch signifikanten Unterschied auf.</p> <p>Patienten, die mit Nectinumab und Gemcitabin und Cisplatin behandelt wurden, waren statistisch signifikant häufiger von schweren unerwünschten Ereignissen (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 betroffen, als Patienten, die nur mit Gemcitabin und Cisplatin behandelt wurden.</p> <p>Hinsichtlich der Analysen zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zeigten sich bei „venösen thromboembolischen Ereignissen“ (9,2 % vs. 5,3 %; RR = 1,72; 95 % KI [1,07; 2,78]; p &lt; 0,024), „Hautreaktionen“ (79,2 % vs. 11,5 %; RR = 6,86; 95 % KI [5,32; 8,86]; p &lt; 0,001) sowie „Konjunktivitis“ (5,9 % vs. 2,6 %; RR = 2,31; 95 % KI 1,18; 4,50]; p = 0,011) statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Nectinumab. Dabei stellen Hautreaktionen ein für den Patienten belastendes Ereignis dar. Hautreaktionen sind ein Substanzklasseneffekt bei EGFR-Antikörpern. Entgegen gängiger Praxis im Versorgungsalltag durften in der SQUIRE-Studie aufgrund einer entsprechenden Auflage der amerikanischen Zu-</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
53	<p>binationstherapiephase mittels relativen Risikos (RR) wurde in Modul 4 nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Dagegen fokussiert das IQWiG für die Nutzenbewertung allein auf die Kombinationstherapiephase und die Auswertung der nichtzeitgewichteten RR, da dies laut IQWiG eine unverzerrte Schätzung hinsichtlich der Beobachtungsdauer ermöglicht. Das IQWiG lässt dabei außer Acht, dass das offene Studiendesign, das Eingehen fehlender Werte als „non-events“ in die Analyse, und eine FDA-Auflage ihrerseits entscheidend zu einer Verzerrung der Sicherheitsergebnisse beitragen.</p> <p>Schließlich führt das IQWiG aus, dass</p> <p>„[...] das RR der Kombinationstherapiephase [...] die eigentlich interessierende Gesamttherapiephase nicht abbildet [...]“ (S. 53, [1]).</p> <p>Das IQWiG führt also eine Abwägung zwischen den beiden Auswertungsverfahren durch (zeitgewichtet für Daten der Gesamttherapiephase und RR für Daten der Kombinationstherapiephase), und entscheidet sich zugunsten eines nach Ansicht des IQWiG niedrigeren Verzerrungspotentials in der Kombinationstherapiephase, dabei in Kauf nehmend, dass diese Phase die <u>eigentlich interessierende</u></p>	<p>lassungsbehörde FDA während des ersten Behandlungszyklus im Nectinumab-Arm keine präventiven Therapien der zu erwartenden Hautausschläge eingesetzt werden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigten sich keine Vorteile jedoch negative Effekte hinsichtlich einer Zunahme von schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und dem Auftreten von spezifischen UE bei der Behandlung mit Nectinumab und Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin und Cisplatin.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Gesamttherapiephase nicht abbildet.</u></p> <p><b>Zusammenfassend ist nach Auffassung von Lilly aus medizinischer Sicht die Auswertung der Gesamttherapiephase die der Kombinationstherapiephase zur Nutzenbewertung der Sicherheitsendpunkte vorzuziehen.</b></p> <p>Für die vorliegende Stellungnahme führte Lilly eine neue Time-to-event Analyse bezogen auf die Kombinationstherapiephase (Zensurierung der aufgetretenen UE nach der Kombinationstherapiephase) durch. Dies erfolgte primär, um die Interpretation des RR in der Kombinationstherapiephase durch das IQWiG mit einem alternativen statistischen Auswertungsverfahren zu verifizieren.</p> <p>Die Analysen wurden für jegliche (S)UE und solche individuellen UE durchgeführt, welche vom IQWiG für die Nutzenbewertung als relevant identifiziert wurden (i.e., arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse, Konjunktivitis und Hautreaktionen, jeweils jegliche Grade und <math>\geq</math> Grad 3). Die folgenden beiden Tabellen stellen die Ergebnisse der zeitgewichteten Analysen unter alleiniger Berücksichtigung der Kombinationstherapiephase dar:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie Zielgröße Endpunkt</th> <th>GC+N n / N (%) Median in Monaten [95% KI]</th> <th>GC n / N (%) Median in Monaten [95% KI]</th> <th>GC+N vs. GC HR [95 % KI] p-Wert<sup>e</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>SQUIRE</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Sicherheit: Kombinationstherapiephase<sup>a</sup></b></td> </tr> <tr> <td>UE (jeglicher Grad<sup>b</sup>)</td> <td>451 / 456 (98,9) 0,16 [0,10; 0,20]</td> <td>456 / 468 (97,4) 0,23 [0,13; 0,23]</td> <td>1,262 [1,106; 1,439] 0,0004</td> </tr> <tr> <td>UE ≥ Grad 3<sup>b</sup></td> <td>303 / 456 (66,4) 2,30 [2,07; 2,43]</td> <td>281 / 468 (60,0) 2,60 [2,14; 3,12]</td> <td>1,135 [0,965; 1,335] 0,1250</td> </tr> <tr> <td>SUE</td> <td>190 / 456 (41,7) n.b. [4,80; n.b.]</td> <td>181 / 468 (38,7) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>1,070 [0,873; 1,311] 0,5167</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE<sup>c</sup></td> <td>127 / 456 (27,9) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>118 / 468 (25,2) n.b. [5,42; n.b.]</td> <td>1,069 [0,832; 1,373] 0,6012</td> </tr> <tr> <td>UE, die zum Tode führten<sup>d</sup></td> <td>22 / 456 (4,8) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>33 / 468 (7,1) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>0,672 [0,392; 1,152] 0,1455</td> </tr> </tbody> </table> <p>GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a. Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bis zu 6 Zyklen im GC+N-Arm bzw. Gemcitabin und Cisplatin allein bis zu 6 Zyklen im GC-Arm.</p> <p>b. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events. (NCI-CTCAE Grad).</p> <p>c. Abbruch jeglicher Studienmedikation.</p> <p>d. Tod durch Krankheitsprogression wurde nicht mitgezählt.</p> <p>e. Unstratifizierter Log-Rank p-Wert.</p>	Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	GC n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	GC+N vs. GC HR [95 % KI] p-Wert <sup>e</sup>	<b>SQUIRE</b>				<b>Sicherheit: Kombinationstherapiephase<sup>a</sup></b>				UE (jeglicher Grad <sup>b</sup> )	451 / 456 (98,9) 0,16 [0,10; 0,20]	456 / 468 (97,4) 0,23 [0,13; 0,23]	1,262 [1,106; 1,439] 0,0004	UE ≥ Grad 3 <sup>b</sup>	303 / 456 (66,4) 2,30 [2,07; 2,43]	281 / 468 (60,0) 2,60 [2,14; 3,12]	1,135 [0,965; 1,335] 0,1250	SUE	190 / 456 (41,7) n.b. [4,80; n.b.]	181 / 468 (38,7) n.b. [n.b.; n.b.]	1,070 [0,873; 1,311] 0,5167	Abbruch wegen UE <sup>c</sup>	127 / 456 (27,9) n.b. [n.b.; n.b.]	118 / 468 (25,2) n.b. [5,42; n.b.]	1,069 [0,832; 1,373] 0,6012	UE, die zum Tode führten <sup>d</sup>	22 / 456 (4,8) n.b. [n.b.; n.b.]	33 / 468 (7,1) n.b. [n.b.; n.b.]	0,672 [0,392; 1,152] 0,1455	
Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	GC n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	GC+N vs. GC HR [95 % KI] p-Wert <sup>e</sup>																															
<b>SQUIRE</b>																																		
<b>Sicherheit: Kombinationstherapiephase<sup>a</sup></b>																																		
UE (jeglicher Grad <sup>b</sup> )	451 / 456 (98,9) 0,16 [0,10; 0,20]	456 / 468 (97,4) 0,23 [0,13; 0,23]	1,262 [1,106; 1,439] 0,0004																															
UE ≥ Grad 3 <sup>b</sup>	303 / 456 (66,4) 2,30 [2,07; 2,43]	281 / 468 (60,0) 2,60 [2,14; 3,12]	1,135 [0,965; 1,335] 0,1250																															
SUE	190 / 456 (41,7) n.b. [4,80; n.b.]	181 / 468 (38,7) n.b. [n.b.; n.b.]	1,070 [0,873; 1,311] 0,5167																															
Abbruch wegen UE <sup>c</sup>	127 / 456 (27,9) n.b. [n.b.; n.b.]	118 / 468 (25,2) n.b. [5,42; n.b.]	1,069 [0,832; 1,373] 0,6012																															
UE, die zum Tode führten <sup>d</sup>	22 / 456 (4,8) n.b. [n.b.; n.b.]	33 / 468 (7,1) n.b. [n.b.; n.b.]	0,672 [0,392; 1,152] 0,1455																															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie Zielgröße Endpunkt</th> <th>GC+N</th> <th>GC</th> <th colspan="2">GC+N vs. GC</th> </tr> <tr> <th>Pat. mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95%KI]</th> <th>Pat. mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95%-KI]</th> <th>HR [95% KI]<sup>a</sup></th> <th>p-Wert<sup>d</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>SQUIRE</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Sicherheit: Individuelle UE: Kombinationstherapiephase<sup>b</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Arterielle thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad<sup>c</sup>)</td> <td>21 / 456 (4,6) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>18 / 468 (3,8) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>1,176 [0,627; 2,207]</td> <td>0,6125</td> </tr> <tr> <td>Arterielle thromboembolische Ereignisse (≥ Grad 3<sup>c</sup>)</td> <td>14 / 456 (3,1) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>9 / 468 (1,9) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>1,563 [0,676; 3,611]</td> <td>0,2919</td> </tr> <tr> <td>Hautreaktionen (jeglicher Grad<sup>c</sup>)</td> <td>361 / 456 (79,2) 0,69 [0,62; 0,72]</td> <td>54 / 468 (11,5) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>13,855 [10,355; 18,539]</td> <td>&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>Hautreaktionen (≥ Grad 3<sup>c</sup>)</td> <td>25 / 456 (5,5) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>3 / 468 (0,6) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>8,621 [2,603; 28,555]</td> <td>&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>Konjunktivitis (jeglicher Grad<sup>c</sup>)</td> <td>27 / 456 (5,9) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>12 / 468 (2,6) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>2,266 [1,148; 4,473]</td> <td>0,0153</td> </tr> <tr> <td>Konjunktivitis (≥ Grad 3<sup>c</sup>)</td> <td>0 / 456 (0,0) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>0 / 468 (0,0) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>n.b.</td> </tr> <tr> <td>Venöse thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad<sup>c</sup>)</td> <td>42 / 456 (9,2) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>25 / 468 (5,3) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>1,718 [1,047; 2,819]</td> <td>0,0301</td> </tr> <tr> <td>Venöse thromboembolische Ereignisse (≥ Grad 3<sup>c</sup>)</td> <td>22 / 456 (4,8) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>12 / 468 (2,6) n.b. [n.b.; n.b.]</td> <td>1,869 [0,925; 3,777]</td> <td>0,0764</td> </tr> </tbody> </table> <p>AESI: Adverse events of special interest; GC: Gemcitabin + Cisplatin; GC+N: Gemcitabin + Cisplatin + Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; UE: unerwünschtes Ereignis. a. HR für die Zeit bis zum Auftreten eines UE. b. Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bis zu 6 Zyklen im GC+N Arm bzw. Gemcitabin und Cisplatin allein bis zu 6 Zyklen im GC Arm. c. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grad). d. Unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank p-Wert. Darstellung der UE nach AESI konsolidiertem Begriff in alphabetischer Reihenfolge.</p>	Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N	GC	GC+N vs. GC		Pat. mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95%KI]	Pat. mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95%-KI]	HR [95% KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>d</sup>	<b>SQUIRE</b>					<b>Sicherheit: Individuelle UE: Kombinationstherapiephase<sup>b</sup></b>					Arterielle thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad <sup>c</sup> )	21 / 456 (4,6) n.b. [n.b.; n.b.]	18 / 468 (3,8) n.b. [n.b.; n.b.]	1,176 [0,627; 2,207]	0,6125	Arterielle thromboembolische Ereignisse (≥ Grad 3 <sup>c</sup> )	14 / 456 (3,1) n.b. [n.b.; n.b.]	9 / 468 (1,9) n.b. [n.b.; n.b.]	1,563 [0,676; 3,611]	0,2919	Hautreaktionen (jeglicher Grad <sup>c</sup> )	361 / 456 (79,2) 0,69 [0,62; 0,72]	54 / 468 (11,5) n.b. [n.b.; n.b.]	13,855 [10,355; 18,539]	<0,0001	Hautreaktionen (≥ Grad 3 <sup>c</sup> )	25 / 456 (5,5) n.b. [n.b.; n.b.]	3 / 468 (0,6) n.b. [n.b.; n.b.]	8,621 [2,603; 28,555]	<0,0001	Konjunktivitis (jeglicher Grad <sup>c</sup> )	27 / 456 (5,9) n.b. [n.b.; n.b.]	12 / 468 (2,6) n.b. [n.b.; n.b.]	2,266 [1,148; 4,473]	0,0153	Konjunktivitis (≥ Grad 3 <sup>c</sup> )	0 / 456 (0,0) n.b. [n.b.; n.b.]	0 / 468 (0,0) n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.	Venöse thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad <sup>c</sup> )	42 / 456 (9,2) n.b. [n.b.; n.b.]	25 / 468 (5,3) n.b. [n.b.; n.b.]	1,718 [1,047; 2,819]	0,0301	Venöse thromboembolische Ereignisse (≥ Grad 3 <sup>c</sup> )	22 / 456 (4,8) n.b. [n.b.; n.b.]	12 / 468 (2,6) n.b. [n.b.; n.b.]	1,869 [0,925; 3,777]	0,0764	
Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC	GC+N vs. GC																																																									
	Pat. mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95%KI]	Pat. mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95%-KI]	HR [95% KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>d</sup>																																																									
<b>SQUIRE</b>																																																													
<b>Sicherheit: Individuelle UE: Kombinationstherapiephase<sup>b</sup></b>																																																													
Arterielle thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad <sup>c</sup> )	21 / 456 (4,6) n.b. [n.b.; n.b.]	18 / 468 (3,8) n.b. [n.b.; n.b.]	1,176 [0,627; 2,207]	0,6125																																																									
Arterielle thromboembolische Ereignisse (≥ Grad 3 <sup>c</sup> )	14 / 456 (3,1) n.b. [n.b.; n.b.]	9 / 468 (1,9) n.b. [n.b.; n.b.]	1,563 [0,676; 3,611]	0,2919																																																									
Hautreaktionen (jeglicher Grad <sup>c</sup> )	361 / 456 (79,2) 0,69 [0,62; 0,72]	54 / 468 (11,5) n.b. [n.b.; n.b.]	13,855 [10,355; 18,539]	<0,0001																																																									
Hautreaktionen (≥ Grad 3 <sup>c</sup> )	25 / 456 (5,5) n.b. [n.b.; n.b.]	3 / 468 (0,6) n.b. [n.b.; n.b.]	8,621 [2,603; 28,555]	<0,0001																																																									
Konjunktivitis (jeglicher Grad <sup>c</sup> )	27 / 456 (5,9) n.b. [n.b.; n.b.]	12 / 468 (2,6) n.b. [n.b.; n.b.]	2,266 [1,148; 4,473]	0,0153																																																									
Konjunktivitis (≥ Grad 3 <sup>c</sup> )	0 / 456 (0,0) n.b. [n.b.; n.b.]	0 / 468 (0,0) n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.																																																									
Venöse thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad <sup>c</sup> )	42 / 456 (9,2) n.b. [n.b.; n.b.]	25 / 468 (5,3) n.b. [n.b.; n.b.]	1,718 [1,047; 2,819]	0,0301																																																									
Venöse thromboembolische Ereignisse (≥ Grad 3 <sup>c</sup> )	22 / 456 (4,8) n.b. [n.b.; n.b.]	12 / 468 (2,6) n.b. [n.b.; n.b.]	1,869 [0,925; 3,777]	0,0764																																																									

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die zeitgewichteten Analysen ausgehend von der Kombinationstherapiephase bestätigen die Ergebnisse der Gesamttherapiephase. Hervorzuheben ist, dass auch in der Kombinationstherapiephase für die Zeit bis zum Auftreten jeglicher UE <math>\geq</math> Grad 3 kein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied auftrat (HR = 1,135, 95% KI [0,965; 1,335], p = 0,1250).</p> <p><b>Schlussfolgerung:</b></p> <p>Auch wenn für die Mehrzahl der im Rahmen der Nutzenbewertung erhobenen UE ein ähnliches Muster über die beiden Auswertungsverfahren zu verzeichnen war, ergaben sich für UE <math>\geq</math> Grad 3 Unterschiede, welche für die Nutzenbewertung relevant sind:</p> <p>Während sich in der Gesamttherapiephase kein signifikanter Behandlungsarm-Unterschied für die Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE <math>\geq</math> Grad 3 zeigte (HR = 1,139, 95% KI [0,968; 1,339], p = 0,1137), war das RR für jegliche UE <math>\geq</math> Grad 3 in der Kombinationstherapiephase statistisch signifikant zuungunsten des GC+N-Arms erhöht, auch wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls nahe des Wertes 1,0 lag (RR = 1,107, 95% KI [1,003; 1,221], p = 0,0479). Die hier vorliegende neue zeitgewichtete Analyse der Daten aus der Kombinationstherapiephase bestätigen da-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
27	<p>gegen das Ergebnis der Gesamttherapiephase: die Zeit bis zum Auftreten jeglicher UE <math>\geq</math> Grad 3 ergab keinen statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschied in der Kombinationstherapiephase (HR = 1,135, 95% KI [0,965; 1,335], <math>p = 0,1250</math>).</p> <p><b>Aus dem oben genannten Grund (Wahl der Gesamttherapiephase) ist nach Auffassung von Lilly und abweichend von IQWiG kein größerer Schaden für UE <math>\geq</math> Grad 3 im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm ableitbar.</b></p> <p><b>3. Kategorisierung der VTE als nicht schwere / nicht schwerwiegende versus schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen</b></p> <p>Das IQWiG rechnet abweichend von Lilly die venösen thromboembolischen Ereignisse jeglichen Grades, also auch die VTE Grad 1/2, den schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen zu.</p> <p>Dies ist nach Auffassung von Lilly aus medizinischer Sicht und nach den Maßstäben patientenrelevanter Endpunkte nur schwer nachvollziehbar:</p> <p>Das National Cancer Institute NCI benennt für die Stufen des CTCAE folgendes: Grad 1 – leicht; Grad 2 – moderat; Grad 3 –</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schwer; Grad 4 – lebensbedrohlich; Grad 5 – Tod.</p> <p>Während ein VTE Grad 1 in der CTCAE Version 3.0 nicht definiert ist, werden VTE Grad 2 wie folgt definiert: „Deep vein thrombosis or cardiac thrombosis; intervention (e.g., anticoagulation, lysis, filter, invasive procedure) not indicated“. Somit entspricht ein VTE Grad 2 einem radiologischem Befund, der keine medizinische Intervention bedingt, so dass eine direkte Relevanz für die Nutzenableitung nicht gegeben ist.</p> <p><b>Daher ist es medizinisch und zum Zweck der Nutzenableitung angezeigt, und wie im Nutzendossier von Lilly umgesetzt, VTE ≥ Grad 3 als schwere / schwerwiegende Nebenwirkung zu kategorisieren, und die zufällig entdeckten, nicht symptomatischen und nicht interventionsbedürftigen radiologischen Befunde der VTE Grad (1)2 als nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkung zu bewerten.</b></p> <p><b>In der Folge ist nach Auffassung von Lilly und abweichend vom IQWiG nur für die VTE jeglichen Grades (kategorisiert als nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkung) ein (gering) größerer Schaden ableitbar, während <u>für die als schwerwiegend / schwer klassifizierten VTE ≥ Grad 3 kein Schaden ableitbar ist, unabhängig von der Therapiephase und zugehörigen Auswertung (VTE ≥ Grad 3, Kombinationstherapiephase: RR = 1,882, 95% KI [0,942; 3,757], p = 0,0806; Gesamttherapiephase: HR = 1,917, 95% KI [0,954; 3,852],</u></b></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
27 ff.	<p><b>p = 0,0629).</b></p> <p><b>4. Bestimmung des Verzerrungspotentials auf Ebene der Sicherheitsendpunkte</b></p> <p>Die Einschätzung der Verzerrungspotentiale der vom IQWiG für die Nutzenableitung herangezogenen UE weicht für folgende UE von der Einschätzung von Lilly ab: UE ≥ Grad 3, VTE und Hautreaktionen. Dies hat eine abweichende Aussage zur Beleglage der entsprechenden Sicherheitsendpunkte zur Folge.</p> <p>Bei der sich anschließenden Diskussion muss berücksichtigt werden, dass das IQWiG bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials der UE von der Auswertung des RR für die Kombinationstherapiephase ausgeht, dagegen Lilly von der Auswertung des HR für die Gesamttherapiephase. Dieser Umstand betrifft im Wesentlichen den Aspekt der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume in den Studienarmen (siehe unten). Die anderen verzerrenden Faktoren sind davon weitgehend unbeeinflusst.</p> <p>Während Lilly für die oben genannten UE (i.e., UE ≥ Grad 3, VTE, Hautreaktionen) von einem jeweils hohen Verzerrungspotential aufgrund des offenen Studiendesigns, der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den Studienarmen und einer im Studienprotokoll im-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>plementierten FDA-Auflage ausgeht, stuft das IQWiG diese UE als niedrig verzerrt ein. Das IQWiG begründet dies zum einen mit der (vom IQWiG selbst vorgenommenen) Zuordnung der UE <math>\geq</math> Grad 3 und VTE zur Kategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen, ohne im Detail darzulegen, in welchem Zusammenhang die vorgenommene Kategorisierung mit dem Verzerrungspotential steht, und im Fall der Hautreaktionen mit der hohen Effektgröße.</p> <p>Im Folgenden werden für die fraglichen UE die Faktoren zusammengefasst, welche aus Sicht von Lilly zu einer hohen Verzerrung führen:</p> <p><u>UE <math>\geq</math> Grad 3</u></p> <p><b>Offenes Studiendesign:</b> Es gehen UE in die Bewertung ein, deren Erfassung durch das offene Studiendesign im Necitumumab (GC+N)-Arm wahrscheinlich mit höherer Aufmerksamkeit erfolgte, als dies im Vergleichsarm (GC)-Arm der Fall gewesen sein dürfte: die Prüfärzte waren aufgrund der bekannten Klasseneffekte von Necitumumab sensibilisiert, da einige dieser Ereignisse vermehrt unter der Prüfmedikation auftreten, wie z.B. VTE und Hautreaktionen.</p> <p><b>Unterschiedliche Beobachtungszeiträume:</b> Die Beobachtungs-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeiträume für UE waren sowohl in der Kombinationstherapiephase als auch in der Gesamttherapiephase zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich. Diesem Umstand wurde durch Lilly mit der Analyse der Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines UE Rechnung getragen, welche allerdings von IQWiG für die Nutzenableitung nicht herangezogen wurde, Lilly aber als relevant erachtet.</p> <p><b>FDA-Auflage:</b> Aufgrund einer Auflage der FDA war eine präemptive Therapie von zu erwartenden Hautreaktionen im GC+N-Arm vor und während des ersten Zyklus der Studientherapie nicht erlaubt. Dies erklärt die überdurchschnittlich hohe Inzidenz unerwünschter Ereignisse der Haut im GC+N-Arm, welche sich ansonsten zu einem großen Teil verhindern lassen und/oder deren Schweregrad sich deutlich geringer ausprägen kann. Die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse der Haut <math>\geq</math> Grad 2 lässt sich um über 50% mit umfassenden präemptiven im Vergleich zu reaktiven Maßnahmen reduzieren [13].</p> <p>Das Verbot einer präemptiven Therapie der Hautreaktionen ist eine systematische Abweichung zwischen den Studienergebnissen und dem klinischen Alltag. Da die behandelnden Ärzte über eine langjährige Erfahrung mit EGFR-gerichteten Therapien verfügen und</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit der in mehreren Leitlinien publizierten präemptiven Therapie der zu erwartenden Hautveränderungen vertraut sind, können die in der wissenschaftlichen Literatur berichteten Reduktionen auch in der Versorgungsrealität erreicht werden [14].</p> <p>Nachdem sich in der SQUIRE Studie die Rate der Hautreaktionen auch in der Gesamtrate der UE <math>\geq</math> Grad 3 niederschlägt, tragen die Hautreaktionen entscheidend zum Verzerrungspotential jeglicher UE <math>\geq</math> Grad 3 bei.</p> <p>In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass die FDA-Auflage insbesondere bei der <b>isolierten Betrachtung der Hautreaktionen</b> zu einem <b>hohen Verzerrungspotential</b> dieses UE führt. Das IQWiG leitet trotzdem einen Hinweis - anstelle eines Anhaltspunkts - für einen höheren Schaden hinsichtlich Hautreaktionen ab, allerdings mit der Begründung der hohen Effektgröße. Die Auswirkung der FDA-Auflage lässt das IQWiG dabei unberücksichtigt, ohne dies weiter zu begründen.</p> <p><u>Venöse thromboembolische Ereignisse</u></p> <p>Wie oben beschreiben, wurden UE durch das offene Studiendesign im GC+N-Arm ggf. aufmerksamer erhoben, als dies im Vergleichsarm der Fall gewesen sein dürfte, da aufgrund eines Klasseneffekts</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die behandelnden Ärzte erwarten konnten, dass solche Ereignisse vermehrt auftreten könnten. Somit ist auch für VTE ein verzerrender Effekt durch das offene Studiendesign zu erwarten.</p> <p><b>Zusammenfassend lässt sich folgendes zur Beleglage für UE ≥ Grad 3 und VTE, jeweils nach Therapiephase, festhalten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Gesamttherapiephase:</b>  Wie bereits zuvor beschrieben, stellt die Kombinationstherapiephase nur einen Ausschnitt des Behandlungsregimes gemäß Fachinformation dar und ist daher aus Sicht von Lilly für die Nutzenableitung ungeeignet. Ausschließlich die Gesamttherapiephase wird von Lilly als ausschlaggebend für die Nutzenbewertung erachtet. In der Gesamttherapiephase ergab die zeitgewichtete Analyse von VTE jeglichen Grades lediglich einen <u>Anhaltspunkt (und keinen Hinweis)</u> auf einen (gering) größeren Schaden im GC+N-Arm (HR = 1,730, 95% KI [1,057; 2,832], p = 0,0274). Für jegliche UE ≥ Grad 3 und VTE ≥ Grad 3 beinhalteten die 95% KI der HR jeweils den Wert 1,0 und zeigten somit keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen an.</li><li>• <b>Kombinationstherapiephase:</b></li></ul>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Würde man dem Vorgehen des IQWiG hinsichtlich der isolierten Betrachtungsweise der Kombinationstherapiephase verbunden mit der Auswertung des RR folgen, so ergäbe sich nach Auffassung von Lilly lediglich ein <u>Anhaltspunkt (und kein Hinweis)</u> für einen (gering) größeren Schaden für UE <math>\geq</math> Grad 3 im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm (RR = 1,107, 95% KI [1,003; 1,221], p = 0,0479) sowie ein <u>Anhaltspunkt (und kein Hinweis)</u> für einen (gering) größeren Schaden für VTE jeglichen Grades (RR = 1,724, 95% KI [1,069; 2,781], p = 0,0304). Für VTE <math>\geq</math> Grad 3 (entsprechend schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen) ergäbe sich auch in der Kombinationstherapiephase kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden oder Zusatznutzen, das 95% KI des RR beinhaltete den Wert 1,0.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schließlich ist aus Sicht von Lilly und abweichend vom IQWiG nur ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden hinsichtlich Hautreaktionen unabhängig von der Therapiephase ableitbar, und nicht, wie vom IQWiG vorgenommen, eine Einstufung als Hinweis.</b></li> </ul>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
37	<p><b>Themenkomplex: Subgruppen-Analysen</b></p> <p><b>1. Relevanz der Ergebnisse der Subgruppe von Patienten aus Deutschland</b></p> <p>In der ITT EGFR+ Population war das Gesamtüberleben für Patienten im GC+N-Arm statistisch signifikant und klinisch relevant um median 1,7 Monate verlängert mit einer Reduktion des Sterberisikos von 21% (HR = 0,79, 95% KI [0,69; 0,92], p = 0,002).</p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Länder (Deutschland vs. sonstige; p = 0,1354).</p> <p>Sowohl Patienten in Deutschland als auch Patienten in den sonstigen Ländern wiesen ein jeweils signifikant verbessertes Gesamtüberleben zugunsten von GC+N auf.</p> <p>Der Hinweis auf eine Interaktion, also ein gegenüber der ITT EGFR+ Population verbessertes Gesamtüberleben in der deutschen Subgruppe (ca. 10% aller Patienten), sollte für die Nutzenbewertung und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deut-</p>	<p>Die Klarstellungen zu den Subgruppen-Analysen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen Versorgungskontext berücksichtigt werden:</p> <p>Deutschland ist eines der Länder, für das sich der Vorteil einer Kombination der Chemotherapie mit Necitumumab besonders deutlich zeigte. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten in Deutschland betrug 12,4 Monate im GC+N-Arm gegenüber 8,4 Monate im Kontrollarm. Das Sterberisiko unter GC+N war statistisch signifikant um 41% gesenkt (HR = 0,59, 95% KI [0,37; 0,94]; p = 0,0262).</p> <p>Auch für das progressionsfreie Überleben zeigte sich für die Studienpatienten in Deutschland ein besonders ausgeprägter Vorteil. Das HR für das Einsetzen des Krankheitsprogress lag bei 0,56 (95% KI [0,33; 0,95]; p = 0,0289), das Risiko für eine Verschlechterung der Krankheit lag damit um 44 % unter der Kontrollgruppe mit alleiniger Chemotherapie.</p> <p><b>Bezogen auf den deutschen Versorgungskontext, der bei der frühen Nutzenbewertung in den Vordergrund gestellt wird, sind die Effekte bzgl. des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens der Patienten aus Deutschland wichtig und sollten bei der Gesamtbewertung von Necitumumab besonders berücksichtigt werden.</b></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
65	<p><b>Themenkomplex: Epidemiologie</b></p> <p><b>1. Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b></p> <p>Das IQWiG folgt dem Vorgehen von Lilly zur Ermittlung der Patientenzahl in der Zielpopulation in den wesentlichen Punkten, nimmt aber kleine Modifikationen vor.</p> <p><b>Die vom IQWiG modifizierte Spanne liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie die in Modul 3 des Nutzendossiers angegebene Spanne (IQWiG modifizierte Spanne: 6.335-7.713 GKV-Patienten).</b></p>	Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt (ca. 6.300 – 7.700 Patienten).
65 ff.	<p><b>Themenkomplex: Kosten</b></p> <p><b>1. (Nicht)Berücksichtigung des Verwurfs</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass bei Bestimmung der Jahrestherapiekosten nicht der Verwurf berücksichtigt wurde (S. 66, [1]).</p> <p>Gemäß Hilfstaxe – Anlage 3 - erfolgt die Abrechnung für zytostatikhaltige, parenterale Lösungen sowie für parenterale Lösungen mit Antikörpern nach folgenden Regelungen [15]:</p> <p><i>„Abrechnungsfähig ist die je Verordnungsblatt verordnete, nach Milligramm, Milliliter oder internationalen Einheiten bemessene Wirkstoffmenge gegebenenfalls zuzüglich eines Verwurfs“.</i></p>	Siehe Punkt 2.4 Therapiekosten in den Tragenden Gründen

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
66	<p>Zur Schätzung der Kosten, die durch die gesetzlich abgesicherte Abrechnungspraxis gegeben ist, erscheint Lilly die Milligrammgenaue Abrechnung daher die beste Schätzung.</p> <p>Ein Verwurf tritt für Necitumumab nicht auf, da alle Patienten die gleiche absolute Dosis erhalten, also unabhängig vom Körpergewicht.</p> <p>Bei Gemcitabin, Cisplatin und den anderen Zytostatika der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich generell um Standardmedikamente mit längerer Haltbarkeit bei der Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen, so dass in der klinischen Praxis nur selten ein zu Lasten der GKV abrechenbarer Verwurf auftreten dürfte.</p> <p><b>2. Berücksichtigung von Packungsgrößen</b></p> <p>Das IQWiG stellt heraus, dass bei Berechnung der Kosten nicht alle Packungsgrößen berücksichtigt wurden.</p> <p>Die Vorgehensweise von Lilly war wie folgt: zunächst wurden alle Handelsformen für ein Arzneimittel in der Lauertaxe aufgerufen. Jene Handelsformen, die gemäß Fachinformation nicht zulässig waren, blieben unberücksichtigt: so wurden z.B. Tabletten nicht berücksichtigt, wenn Infusionen in der Fachinformation gefordert wurden. Anschließend wurde der Preis pro mg für alle verbleibenden Handelsformen berechnet und die günstigste Handelsform bestimmt.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
66	<p><b>Es wurden also alle geeigneten Packungen/Packungsgrößen in die Berechnung einbezogen.</b></p> <p><b>3. Alternative Dosierung von Cisplatin und Vinorelbin</b></p> <p>Das IQWiG schreibt, dass</p> <p>„[...] für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin der pU eine Dosierung von 75 mg / m<sup>2</sup> KOF an[setzt], hierbei können allerdings auch 100 mg / m<sup>2</sup> KOF Cisplatin verabreicht werden [Ref]“ S. 66, [1].</p> <p>Ausgehend von einer Dosierung von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> und der Untergrenze der geschätzten Anzahl der GKV-Patienten betragen die durchschnittlichen (bezogen auf die Zyklenanzahl) Jahrestherapiekosten für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin inklusive der GKV Zusatzkosten 177.584.988 €</p> <p>Ausgehend von einer Dosierung von Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> ergeben sich entsprechend 178.891.791 € Dies entspricht einer Kostensteigerung von 0,7%.</p> <p>In der Gesamtschau sind diese Kostendifferenzen vernachlässigbar.</p> <p>Ausgehend von einer Vinorelbin-Dosierung von 25 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) und der Untergrenze der geschätzten Anzahl der GKV-Patienten ergeben sich bei 6 Zyklen Jahrestherapiekosten inkl. GKV Zusatzkosten von 36.249.823 € und ausgehend von der 30 mg pro m<sup>2</sup> KOF Dosierung entsprechend</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
66	<p>38.897.040 €. Dies entspricht einer Kostensteigerung von ca. 7,3%.</p> <p>Die Berechnung der Kosten für Necitumumab beziehungsweise die zusätzliche Belastung der GKV durch die Einführung von Necitumumab bleiben davon aber unberührt.</p> <p><b>4. Vorgehen bei Berechnung der Prämedikation</b></p> <p>Schließlich bemerkt das IQWiG, dass</p> <p><i>„[...] die Kosten für die Prämedikation nicht nachvollziehbar [sind], da ausschließlich ein summierter Wert abgegeben wird [...]“</i> (S. 66, [1])</p> <p>Das Vorgehen bei der Kostenbestimmung wird hier wie folgt ergänzt:</p> <p>Die Berechnung erfolgte für die Prämedikation Antiemese pro Einheit wie folgt:</p> <p>Dexamethason wird über drei Tage verabreicht mit 8 mg und einem Preis pro Tablette von 1,21 €, so dass sich Gesamtkosten von 3,63 € ergeben.</p> <p>Ondansetron wird über drei Tage gegeben mit einem Preis pro Tablette von 5,72 €, so dass sich die Kosten auf 17,16 € belaufen.</p> <p>Aprepitant hat eine Fixkombination für drei Tage von 83,88 €</p> <p>Zusammen ergeben sich Kosten für die Prämedikation Antiemese von insgesamt 104,67 €</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Prämedikation Antiemese / Allergieprophylaxe ergeben sich zusätzlich zu den obigen Kosten 1,51 € für Dimenhydrinat 50 mg und 2,62 € für Ranitidin 50 mg, so dass sich die Kosten auf insgesamt 108,80 € belaufen.</p> <p>Die Berechnung für die forcierte Diurese erfolgte entsprechend: Der günstigste Preis pro Milliliter für Mannitol beträgt 0,04 €. Bei einer KOF von 1,94 m<sup>2</sup> und 40 ml pro m<sup>2</sup> KOF ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 77,6 ml. Die Kosten pro forcierter Diurese belaufen sich auf 3,10 €.</p>	
63	<p><b>Themenkomplex: Therapeutischer Bedarf</b></p> <p><b>1. Ergänzung zur Zusammenfassung des IQWiG</b></p> <p>Im IQWiG Bericht wird in Abschnitt 3.1.2 bei Beschreibung des therapeutischen Bedarfs hervorgehoben, dass</p> <p><i>„[...] Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie eine</i></p>	Die Klarstellungen zum therapeutischen Bedarf werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Verbesserung der Krankheitskontrolle [führt]* (S. 63, [1]).</i></p> <p>Der Vorteil von Necitumumab für den therapeutischen Bedarf wurde von Lilly im Nutzendossier hinsichtlich des Gesamtüberlebens (<b><u>Verlängerung des Gesamtüberlebens</u></b> um median 1,7 Monaten in der ITT EGFR+ Population und um median 4,0 Monate in der Subgruppe von Patienten aus Deutschland) besonders hervorgehoben, und wird daher an dieser Stelle als <b><u>wichtige Ergänzung zu der verkürzten Version des IQWiG</u></b> betont.</p>	

### Abkürzungsverzeichnis

CTCAE Common terminology criteria for adverse events

EGFR Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor

FDA Food and Drug Administration

GC Gemcitabin / Cisplatin

GC+N Gemcitabin / Cisplatin plus Necitumumab

GKV Gesetzliche Krankenversicherung

HR Hazard Ratio

ITT Intention-to treat

KI Konfidenzintervall

KOF Körperoberfläche

LCSS Lung Cancer Symptom Scale

NSCLC Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

PFS Progressionsfreies Überleben

RR Relatives Risiko

UE Unerwünschtes Ereignis

UICC Union for International Cancer Control

VAS Visual Analogue Scale

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Necitumumab (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 28.06.2016.
2. Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Necitumumab (Portrazza®). Modul 4A. 2016.
3. Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Necitumumab (Portrazza®). Modul 3A. 2016.
4. Nair, A., et al., Revisions to the TNM staging of non-small cell lung cancer: rationale, clinoradiologic implications, and persistent limitations. *Radiographics*, 2011. 31(1): p. 215-38.
5. Goeckenjan, G., 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: p. e1-164.
6. Eli Lilly Nederland B.V., Portrazza® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 2016.
7. Khorana, A.A., et al., Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 2008. 111(10): p. 4902-7.
8. Berger, D.P. and M. Walter, Studienplanung im Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren. Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. 2(Vortrag IV): p. 32-9.
9. Ruof, J., O. Fluckiger, and N. Andre, Early Benefit Assessments in Oncology in Germany: How Can a Clinically Relevant Endpoint Not Be Relevant to Patients? *Drugs R D*, 2015. 15(3): p. 221-6.
10. Hollen, P.J. and R.J. Gralla, Evaluating clinical versus statistical significance with the LCSS quality of life instrument and the Karnofsky Performance Status (KPS). *Lung Cancer*, 2000. 29(1): p. 34.
11. Euro-Qol. About Us, verfügbar unter: <http://www.euroqol.org/euroqol/about-us.html>. Zugegriffen am 19. Juli 2016.
12. Hollen, P.J., 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): p. 2087-98.
13. Lacouture, M.E., et al., Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(8): p. 1351-7.
14. Pinto, C., et al., Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist*, 2011. 16(2): p. 228-38.
15. GKV Spitzenverband, Anlage 3 zur Hilfstaxe. Stand: Oktober 2015.

### 3.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Datum	18.07.2016
Stellungnahme zu	Necitumumab - 2016-04-01-D-221
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Necitumumab (Portrazza®) in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben (1).</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des „lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung begonnen bzw. durchlaufen.</p> <p>Darüber hinaus wird der von BMS vertriebene Wirkstoff Etoposid in dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Dokument „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ als im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel genannt (2).</p> <p>B-MS hat Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Necitumumab (Port-</p>	

*Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
razza®) teil.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bericht: Seite 54, Kapitel 2.7.2.4. 3 Absatz „Morbidität“	<p><b>Anmerkung 1:</b>  <b>Nicht Berücksichtigung von PFS als patientenrelevanten Endpunkt</b></p> <p>Der morbiditäts- und lebensqualitätsrelevante Endpunkt PFS stellt für das IQWiG keinen geeigneten Endpunkt dar, um patientenrelevante Therapieeffekte zu beschreiben und wurde in der Dossierbewertung nicht eingeschlossen. Weiterhin erachtet das IQWiG die vom pU vorgelegten Publikationen, die die Patientenrelevanz von PFS dokumentieren, als nicht geeignet um PFS als patientenrelevanten Surrogatparameter zu validieren (3,4).</p> <p>B-MS Position:</p> <p>Wir halten es für erforderlich, dass derartige Schlussfolgerungen – ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V erfolgen.</p>	<p>1. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,7 Monate unter der Kombination aus Necitumumab und Cisplatin und Gemcitabin versus 5,5 Monate im Kontrollarm unter Cisplatin und Gemcitabin (Hazard Ratio: 0,84 [0,72; 0,97], p-Wert &lt; 0,018).</p> <p>Bei dem Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorie Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie SQUIRE über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Da die Gesamtaussage zum Zusatznutzen davon jedoch unberührt bleibt, wurde es in der vorliegenden Bewertung zum Zusatznutzen nicht heran-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weiterhin wird der oftmals geforderte Nachweis der Patientenrelevanz von PFS durch die vom pU zitierten Publikationen gestützt, die zeigen, dass Progressionsfreiheit für betroffene Patienten sowohl von großer physischer als auch psychischer Relevanz ist.</p> <p>B-MS bittet den G-BA – wie bereits in seinen Stellungnahmen zu weiteren onkologischen Indikationsgebieten, die Diskussion zu PFS als eigenständigen Endpunkt in Studien zu onkologischen Indikationen fortzusetzen. Dies erscheint nötig, damit ein transparenter und nachvollziehbarer Umgang mit methodischen Problemen, die durch die Spannungsfelder zwischen ethischen und/oder zulassungsrechtlichen Erfordernissen einerseits und den Anforderungen der Nutzenbewertung andererseits entstehen, geschaffen wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt PFS ist geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Nectinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>	<p>gezogen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Bericht: Seite 52</p> <p>Kapitel 2.7.2.4.2 , Absatz 5</p>	<p><b>Anmerkung 2:</b> <b>Nichtberücksichtigung der time-to-event Analysen bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse</b></p> <p>Im Nutzendossier zu Necitumumab werden zeitadjustierte Auswertungen der Gesamttherapiephase (UE, welche innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis jeglicher Studienmedikation auftraten) vom PU zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zusätzlich werden supportive Auswertungen getrennt nach den unterschiedlich operationalisierten Therapiephasen (Kombinationstherapiephase und Necitumumab-Mono-Therapiephase) dargestellt. Der PU gibt hier aufgrund der geplanten identischen Länge der Kombinationstherapiephase in beiden Armen (UE, welche innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Gemcitabin oder Cisplatin auftraten) als Effektmaß relative Risiken an. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in der Nutzenbewertung von Necitumumab zur Ableitung eines Zusatznutzens ausschließlich die Ergebnisse der Kombinationstherapiephase mit dem Effektmaß relatives Risiko berücksichtigt. Eine Berücksichtigung der zeitadjustierten Analyse der Gesamttherapiephase (inklusive der Necitumumab-Monotherapiephase im Necitumumab-Arm) wird durch das IQWiG mit der Begründung von Verzerrungen, gegeben durch unterschiedliche Beobachtungszeiten, nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse</p>	<p>2. Aufgrund verkürzter Beobachtungszeiten für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität (nur bis zum Krankheitsprogress) und Nebenwirkungen (30 Tage nach Behandlungsende) ist eine Aussage über den gesamten Studienzeitraum nicht möglich. Durch das Studiendesign ergaben sich unterschiedliche Behandlungsphasen in der Studie, bestehend aus Kombinationstherapiephase (Chemotherapie) in beiden Armen und die darauffolgende Phase bestehend aus Necitumumab-Monotherapie im Interventionsarm und keiner weiteren gegen Krebs gerichteten Therapie im Kontrollarm. Die Betrachtung der Kombinationstherapiephasen für die Auswertung der Daten zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ermöglicht eine unverzerrte Schätzung (hinsichtlich der Beobachtungsdauer) für eine allerdings weniger relevante Fragestellung als dem Vergleich der Gesamttherapiephasen. Die entsprechenden Daten der Gesamttherapiephase liegen im Komparatorarm nicht vor, weil in der Post-Therapiephase keine unerwünschten Ereignisse mehr erhoben wurden. Eine Betrachtung der Nebenwirkungen in der Gesamttherapiephase im Interventionsarm (Einschluss der Ereignisse der Necitumumab-Monotherapiephase) im Vergleich zu einer Betrachtung der</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>seien somit nicht sinnvoll abschätzbar.</p> <p>Diesem Vorgehen folgt BMS nicht. Durch die Verwendung von zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) werden nach Ansicht von BMS auftretende Abweichungen in der Beobachtungszeit in den Behandlungsräumen adäquat berücksichtigt. Die zeitadjustierte Analyse sollte nicht zeitadjustierten Analysen vorgezogen werden und somit die Basis für die Ableitung des Zusatznutzens sein. Die gezeigten relativen Risiken sollten wie vom PU vorgeschlagen nur supportiven Charakter haben.</p>	<p>Nebenwirkungen in der Kombinationstherapiephase im Komparatorarm (ohne Berücksichtigung der nicht erhobenen Ereignisse der Post-Therapiephase im Komparatorarm) würde ein verzerrtes Bild zuungunsten der Intervention liefern. Über die annähernd gleich langen Kombinationstherapiephasen wird das relative Risiko als beste Annäherung der vorgelegten Daten zur Auswertung der unerwünschten Ereignisse in dieser Nutzenbewertung herangezogen</p>

## Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Portrazza® 800mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2014-B-092 Necitumumab Stand Oktober 2014 Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1432/Information\\_zVT\\_Necitumumab\\_D-221.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1432/Information_zVT_Necitumumab_D-221.pdf) Zugriff am 06.07.2016
3. Mühlbacher, Axel C.; Bethge, Susanne. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European Journal of Health Economics*, 2015, 16. Jg., Nr. 6, S. 657-670.
4. Herschbach, P., et al. "Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire." *British Journal of Cancer* 91.3 (2004): 504-511.

### 3.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	19. Juli 2016
Stellungnahme zu	Necitumumab – Portrazza® (Lungenkarzinom)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Necitumumab (Portrazza®).</p> <p>Darin bewertet das IQWiG Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie hinsichtlich der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, <i>epidermal growth factor receptor</i>) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, <i>non-small cell lung cancer</i>), wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben (Lilly, 2016).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass für Patienten mit metastasiertem (Stadium IV), den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin und Cisplatin vorliegt (IQWiG, 2016).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulas-</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;</li> <li>• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet</li> </ul> <p>erhalten (Europäische Kommission, 2016).</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Necitumumab.</p>	
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Necitumumab einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung - wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird - wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, das eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Ausführungen zur Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz hinsichtlich der potentiellen Interessenkonflikte bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der vollständigen Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Die Ausführungen zur Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>3. Beteiligung von Patientenvertretern</b></p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Die Ausführungen zur Beteiligung von Patientenvertretern werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensord-</p>	<p>Die Ausführungen zur umfassenden Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. 2016. Giotrif - Summary of Product Characteristics. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002280/WC500152392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf) [Aufgerufen am 15.07.2016].
- [2] IQWiG. 2016. Necitumumab (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1431/2016-06-28\\_A16-17\\_Necitumumab\\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a-SGB%20V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1431/2016-06-28_A16-17_Necitumumab_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a-SGB%20V.pdf) [Aufgerufen am 15.07.2016].
- [3] Lilly. 2016. Fachinformation Portrazza®. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 15.07.2016].

### 3.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. Juli 2016
Stellungnahme zu	Necitumumab
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Nutzenbewertung von Necitumumab (Portrazza®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Necitumumab ist in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zugelassen zur Erstlinientherapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom, wenn immunhistochemisch die Expression des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) auf den Tumorzellen nachgewiesen wurde. Zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Necitumumab</b></p> <table border="1" data-bbox="150 882 1379 1082"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel oder Paclitaxel)</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cis- oder Carboplatin-haltige Kombinationen sind als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) geeignet.</li> <li>• Grundlage der Nutzenbewertung ist eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie (SQUIRE). Der immunhistochemische Nachweis des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) war nicht Einschlusskriterium der Studie, wurde aber auf der Basis präspezifizierter Analy-</li> </ul>	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel oder Paclitaxel)	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis	<p>Die Klarstellungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
Zweckmäßige Vergleichstherapie		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit											
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel oder Paclitaxel)	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis											

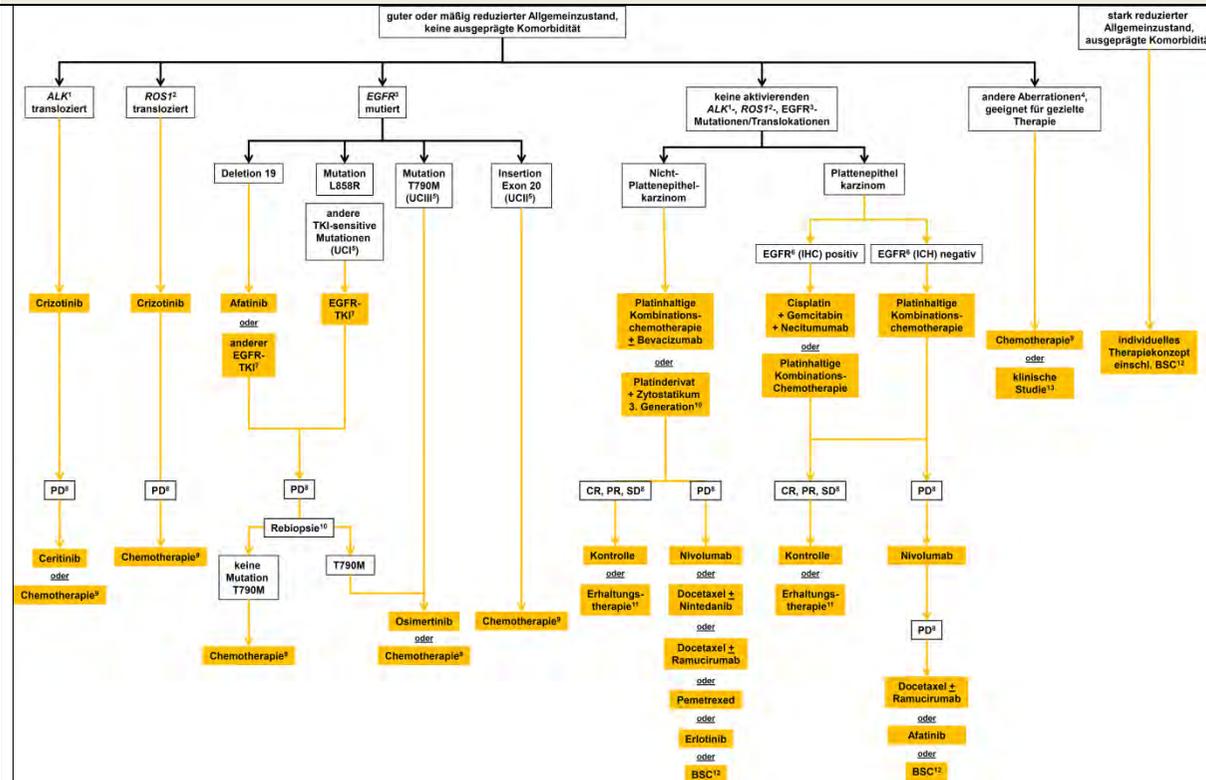
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sen in die Zulassung aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin + Gemcitabin + Necitumumab führt gegenüber Cisplatin + Gemcitabin zur statistisch signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,79; median 1,7 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,84; median 0,2 Monate). Leider liegen keine Daten zur Postremissionstherapie in den beiden Studienarmen vor. Remissionsrate und Symptomatik werden nicht signifikant beeinflusst.</li> <li>• Nebenwirkungen entsprechen Substanzklasseneffekten der Anti-EGFR-Antikörper.</li> <li>• Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.</li> </ul> <p>Necitumumab verstärkt die Wirksamkeit der Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin + Gemcitabin bei Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Lunge. Die Indikation ist an den qualitätsgesicherten Nachweis von EGFR gebunden.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.</p> <p>Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.</p>	<p>Die Klarstellungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Über viele Jahre wurde die medikamentöse Tumorthherapie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt.</p>	<p>Die Klarstellungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das hat sich in den letzten Jahren radikal geändert [2]. Mit der Zulassung von Necitumumab wurden die von der EMA akzeptierten, prädiktiven Parameter erweitert auf</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- genetische Aberrationen: aktivierende EGFR Mutationen, aktivierende ALK Mutationen</li><li>- Histologie: Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom</li><li>- Immunhistochemie: EGFR</li></ul> <p>Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 1: Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms [2]</b></p>	<p>nach § 35a SGB V.</p>

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)



Legende: <sup>1</sup>ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; <sup>2</sup>ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; <sup>3</sup>EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; <sup>4</sup>andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; <sup>5</sup>UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; <sup>6</sup>EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (IHC); <sup>7</sup>EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; <sup>8</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; <sup>9</sup>Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen; <sup>10</sup>Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; <sup>11</sup>Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; <sup>10</sup>nur bei Adenokarzinom; <sup>12</sup>BSC – Best Supportive Care; <sup>13</sup>klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen, hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;</p> <p>Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom führt die medikamentöse Tumorthherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit. Standard ist ein Platinderivat (Cis- oder Carboplatin) in Kombination mit einem Zytostatikum der dritten Generation (Gemcitabin, Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel oder nabPaclitaxel).</p> <p>Die meisten Tumorzellen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom exprimieren den EGF-Rezeptor. Eine hohe Expression wird häufiger beim Plattenepithel- als beim Nichtplattenepithelkarzinom beobachtet. Schon 2009 wurde in einer großen, multizentrischen Studie gezeigt, dass die Hinzunahme des Anti-EGFR-Antikörpers Cetuximab die Wirksamkeit der Chemotherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom steigerte [3, 4]. Der klinische Nutzen war an die hohe Expression von EGFR gebunden [5]. Kritische Nebenwirkung war eine erhöhte Rate febriler Neutropenien. Cetuximab ist beim NSCLC nicht zugelassen. Daten randomisierter Studien zur Anti-EGFR-Antikörpertherapie bei Patienten mit NSCLC sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 2: Anti-EGFR-Antikörper bei Patienten mit fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, in Kombination mit Chemotherapie</b></p> <table border="1" data-bbox="147 1177 1382 1391"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pirker, 2009 [3]</td> <td>Erstlinie</td> <td>Cisplatin, Vinorelbin</td> <td>Cisplatin, Vinorelbin,</td> <td>1125</td> <td>29 vs 36<sup>6</sup> p = 0,01</td> <td>4,8 vs 4,8 n.s.<sup>8</sup></td> <td>10,1 vs 11,3 p = 0,044</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	Pirker, 2009 [3]	Erstlinie	Cisplatin, Vinorelbin	Cisplatin, Vinorelbin,	1125	29 vs 36 <sup>6</sup> p = 0,01	4,8 vs 4,8 n.s. <sup>8</sup>	10,1 vs 11,3 p = 0,044	
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )										
Pirker, 2009 [3]	Erstlinie	Cisplatin, Vinorelbin	Cisplatin, Vinorelbin,	1125	29 vs 36 <sup>6</sup> p = 0,01	4,8 vs 4,8 n.s. <sup>8</sup>	10,1 vs 11,3 p = 0,044										

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
			Cetuximab						
Herbst, 2010 [4]	Erstlinie	Carboplatin, Paclitaxel	Carboplatin, Vinorelbin, Cetuximab	224	30 vs 32 <sup>8</sup> n.s.	4,4 vs 4,3 n.s.	10,7 vs 10,9 n.s.		
Thatcher, 2015 [6] Paz-Ares, 2016 [7]	Plattenepithel, Erstlinie, EGFR (IHC) positiv	Cisplatin, Gemcitabin	Cisplatin, Gemcitabin, Necitumumab	935	29 vs 31 n. s.	5,5 vs 5,7 0,84 <sup>7</sup> p = 0,006	10,0 vs 11,7 0,79 p = 0,002		
Paz-Ares, 2015 [8]	Nicht-Plattenepithel, Erstlinie, EGFR (IHC) positiv	Cisplatin, Pemetrexed	Cisplatin, Pemetrexed, Necitumumab	633	32 vs 31 n. s.	5,6 vs 5,6 0,96 n. s.	11,5 vs 11,3 1,01 n. s.		
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie</b>; <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio in grüner Farbe</b> - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. - nicht signifikant;</p> <p>Necitumumab gehört zur Gruppe der Anti-EGFR-Antikörper der zweiten Generation. Es bindet mit hoher Affinität an den Rezeptor, hemmt die Bindung der natürlichen Liganden und verhindert dadurch Rezeptor-Aktivierung und Signalübertragung. Necitumumab wurde im November 2015 von der FDA, im März 2016 von der EMA zugelassen.</p>									

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Necitumumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat Cisplatin in Kombination mit einem Zytostatikum der dritten Generation festgelegt. Alternativ wäre auch eine Kombination mit Carboplatin als Platinderivat möglich.</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Necitumumab in der Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nichtkleinzelligen Lungenkarziom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben, ist:</p> <p>–Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus.</p> <p>Eine zytostatische Monotherapie wird als zweckmäßige Vergleichstherapie angesichts des Anwendungsgebiets von Necitumumab als nicht sachgerecht erachtet.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie SQUIRE, eine offene, randomisierte, multizentrische Studie mit 1093 Patienten. Als Chemotherapie wurde Cisplatin + Gemcitabin gewählt. Aus Deutschland wurden 96 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Ergebnisse zum primären Endpunkt wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].</p> <p>Die Auswertung zur EGFR-Expression wurde separat in einem Peer-</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie SQUIRE, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird. Hierbei handelt es sich um eine Zulassungsstudie für die Anwendung von Necitumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studie SQUIRE ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Gemcitabin und Cisplatin. Es</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Review-Journal publiziert [7]. Sie zeigt, dass 95% der Patienten EGFR exprimierten. Eine Differenzierung in Hoch- und Niedrig-Expression wurde nicht vorgenommen.</p>	<p>wurden erwachsene Patienten mit plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV in die Studie eingeschlossen. Die Patienten durften noch keine vorangegangene Chemotherapie (Erstlinienbehandlung) für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten haben. In die Studie wurden 1093 Patienten mit NSCLC im metastasierten Stadium eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin (545 Patienten) oder Gemcitabin + Cisplatin (548 Patienten) randomisiert wurden. Die Nutzenbewertung wurde entsprechend der Zulassung nur für diejenigen Patienten mit plattenepitheliale NSCLC durchgeführt, die den EGFR exprimieren (EGFR+-Population). Diese Population umfasste 462 Patienten im Interventionsarm und 473 Patienten im Komparatorarm. Die Studie wurde an 184 Zentren in 26 Ländern im Zeitraum Januar 2010 bis Juli 2013 durchgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse der Studie basieren auf dem Datenschnitt vom 17.06.2013, welcher die finale Analyse des primären Endpunkts „Gesamtüberleben“ und eine Analyse aller weiteren Endpunkte abbildet. Durch die Erhebung über den gesamten Studienzeitraum, ist eine verlässliche Aussage über den Endpunkt Gesamtüberleben möglich.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Sie war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Necitumumab führte in Kombination mit Cisplatin + Gemcitabin zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 1,7 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,79. Die separate, immunhistochemische Analyse zeigte, dass die kleine Gruppe der Patienten ohne EGFR Expression nicht von der Therapie mit Necitumumab profitierte [].</p> <p>Leider liegen keine Daten zur Postprogressionstherapie vor. Viele Patienten werden auch nach der Zweitlinientherapie mit wirksamen Arzneimitteln behandelt, z. B. mit Docetaxel oder einem Immuncheckpoint-Antikörper. Eine Ungleichgewichtigkeit kann die Überlebenszeiten beeinflussen.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Necitumumab und Cisplatin und Gemcitabin betrug 11,7 Monate versus 10,0 Monate unter Cisplatin und Gemcitabin (HR = 0,79; 95 % KI [0,69; 0,92]; p = 0,002). Die Behandlung mit Necitumumab führte damit zu einer statistisch signifikanten, aber gering ausgeprägten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 1,7 Monate.</p> <p>Im Rahmen einer vom G-BA beauftragten Nachbewertung des IQWiGs zur Prüfung eines verlängerten Langzeitüberlebens unter Necitumumab im Vergleich zur Kontrollbehandlung konnte festgestellt werden, dass die Zahl der Patienten unter Risiko insbesondere im Bereich ab 2 Jahren sehr gering ist. Diese geringen Patientenzahlen lassen es nicht zu, anhand der Risikoschätzungen für das Überleben in den Behandlungsgruppen zum gegenwärtigen Zeitpunkt, Aussagen über einen Überlebensvorteil in der Gruppe der Necitumumab-behandelten Patienten abzuleiten.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC.</p>	<p>Morbidität</p> <p><b>Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,7 Monate unter der Kombination aus Necitumumab und Cisplatin und Gemcitabin versus 5,5 Monate im Kontrollarm unter Cisplatin und Gemcitabin (Hazard Ratio: 0,84 [0,72; 0,97], p-Wert &lt; 0,018).</p> <p>Bei dem Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie SQUIRE über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Da die Gesamtaussage zum Zusatznutzen davon jedoch unberührt bleibt, wurde es in der vorliegenden Bewertung zum Zusatznutzen nicht herangezogen.</p> <p><b>Symptomatik</b> Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik, ermittelt anhand der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen sowie für den Average Symptom Burden Index (ASBI). Bezüglich der Symptomatik kann also für die Behandlung mit Nectinumab und Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p><b>Gesundheitszustand</b> Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen End-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>punkt nicht belegt.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Neben dem ASBI zur Erfassung der Symptomatik wurden im Dossier Auswertungen des LCSS-Gesamtscores und zum Global three-Item composite Index (GTIC) der gesundheits-bezogenen Lebensqualität zugeordnet. Eine gute Korrelation des LCSS-Gesamtscores besteht nur zu den Fragen zum physischen Befinden und nicht zu funktionellen Aspekten bzw. zum emotionalen und sozialen Befinden. Insgesamt ist der LCSS ungeeignet, das komplexe Konstrukt Lebensqualität umfänglich zu erfassen und wird in der vorliegenden Bewertung nur in Form des ASBI zur Erfassung der Symptomatik, nicht aber der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität keine geeigneten Daten vor.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Es wurde durch Necitumumab statistisch signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,84; Median 0,2 Monate).</p>	<p><b><i>Progressionsfreies Überleben</i></b></p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,7 Monate unter der Kombination aus Necitumumab und Cisplatin und Gemcitabin versus 5,5 Monate im Kontrollarm unter Cisplatin und Gemcitabin (Hazard Ratio: 0,84 [0,72; 0,97], p-Wert &lt; 0,018).</p> <p>Bei dem Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie SQUIRE über</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Da die Gesamtaussage zum Zusatznutzen davon jedoch unberührt bleibt, wurde es in der vorliegenden Bewertung zum Zusatznutzen nicht herangezogen.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik</b></p> <p>Die Remissionsrate wurde durch Necitumumab nicht gesteigert. Die Endpunkte zur Symptomatik wurden mittels der Fragebögen LCSS und EQ-5D-VAS erhoben. Bei Studienbeginn lagen Ergebnisse von &gt;95% der Patienten, 24 Wochen nach Therapiebeginn noch bei etwa 70% der Patienten vor. Die Auswertungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>	<p><b>Symptomatik</b></p> <p>Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik, ermittelt anhand der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen sowie für den Average Symptom Burden Index (ASBI). Bezüglich der Symptomatik kann also für die Behandlung mit Necitumumab und Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Nebenwirkungen von Necitumumab entsprechen Substanzklasseneffekten. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger in der Kombination von Cisplatin/Gemcitabin + Necitumumab als im Kontrollarm auftraten, waren Hypomagnesiämie (7% vs 1%), Hautreaktionen (8% vs &lt;1%) venöse Thrombembolien (4% vs &lt;1%). Nebenwirkungen führten bei 31% der</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Bei fast allen Patienten wurde im Laufe der Studie ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Eine Aussage zu einem größeren oder geringeren Schaden für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist nicht möglich.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig und ohne einen statistisch sig-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten im Necitumumab-Arm zum Therapieabbruch gegenüber 25% im Placebo-Arm.</p>	<p>nifikanten Unterschied auf.</p> <p>Patienten, die mit Necitumumab und Gemcitabin und Cisplatin behandelt wurden, waren statistisch signifikant häufiger von schweren unerwünschten Ereignissen (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 betroffen, als Patienten, die nur mit Gemcitabin und Cisplatin behandelt wurden.</p> <p>Hinsichtlich der Analysen zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zeigten sich bei "venösen thromboembolischen Ereignissen" (9,2 % vs. 5,3 %; RR = 1,72; 95 % KI [1,07; 2,78]; p &lt; 0,024), "Hautreaktionen" (79,2 % vs. 11,5 %; RR = 6,86; 95 % KI [5,32; 8,86]; p &lt; 0,001) sowie "Konjunktivits" (5,9 % vs. 2,6 %; RR = 2,31; 95 % KI [1,18; 4,50]; p = 0,011) statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Necitumumab. Dabei stellen Hautreaktionen ein für den Patienten belastendes Ereignis dar. Hautreaktionen sind ein Substanzklasseneffekt bei EGFR-Antikörpern. Entgegen gängiger Praxis im Versorgungsalltag durften in der SQUIRE-Studie aufgrund einer entsprechenden Auflage der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA während des ersten Behandlungszyklus im Necitumumab-Arm keine präventiven Therapien der zu erwartenden Hautausschläge eingesetzt werden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigten sich keine Vorteile jedoch negative Effekte hinsichtlich einer Zunahme von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und dem Auftreten von spezifischen UE bei der Behandlung mit Nectiumumb und</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin und Cisplatin.
	<p><b>4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b> Ergebnisse von Erhebungen zur Lebensqualität liegen nicht vor.</p>	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Neben dem ASBI zur Erfassung der Symptomatik wurden im Dossier Auswertungen des LCSS-Gesamtscores und zum Global three-Item composite Index (GTIC) der gesundheits-bezogenen Lebensqualität zugeordnet. Eine gute Korrelation des LCSS-Gesamtscores besteht nur zu den Fragen zum physischen Befinden und nicht zu funktionellen Aspekten bzw. zum emotionalen und sozialen Befinden. Insgesamt ist der LCSS ungeeignet, das komplexe Konstrukt Lebensqualität umfänglich zu erfassen und wird in der vorliegenden Bewertung nur in Form des ASBI zur Erfassung der Symptomatik, nicht aber der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität keine geeigneten Daten vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Im Endeffekt rechnet der Bericht den Gewinn an Überlebenszeit gegen die verstärkt auftretenden Nebenwirkungen, vor allem in einzelnen Subgruppen, auf. Patientenvertreter waren an der Erstellung des Berichtes nicht beteiligt.</p>	
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Lunge waren in den letzten Jahrzehnten weitestgehend auf Zytostatika begrenzt. Das hat sich im letzten Jahr durch die Zulassung von Nivolumab, Ramucirumab und Afatinib geändert. Diese neuen Arzneimittel sind nur in der Zweitlinientherapie zugelassen. Necitumumab ist das erste, neue Arzneimittel für die Erstlinientherapie.</p> <p>Die Hinzunahme von Necitumumab zur Chemotherapie mit Cisplatin/Gemcitabin führt zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens. Die Symptomatik wird nicht signifikant beeinflusst. Nebenwirkungen wie Hypomagnesiämie bedürfen der regelmäßigen Überwachung, Hautreaktion der lokalen Therapie ggf. einschl. Antibiotika, venöse Thrombembolien der raschen Diagnostik und Therapie bei klinischer Verdachtsdiagnose.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wird der Zusatznutzen des Wirkstoffs Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC wie folgt bewertet:</p> <p>Als positiver Effekt liegt eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben vor (11,7 versus 10,0 Monate im Median), der unter Berücksichtigung des vorliegenden Krankheitsstadiums als ein geringfügiger Effekt auf das Gesamtüberleben angesehen wird. In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich insgesamt kein Zusatznutzen. Insbesondere zeigten sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Die Symptomatik beim fortgeschrittenen NSCLC ist ausgeprägt und für den Patienten belastend. Effekte auf die Symptomatik sind für die Patienten bedeutsam.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor, weshalb Vor- oder Nachteile von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht beurteilt werden können. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich keine Vorteile, jedoch statistisch signifikant häufiger schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4. Zudem traten statistisch signifikant häufiger Hautreaktionen, Konjunktivitis und venöse thromboembolische Ereignisse auf.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird festgestellt, dass der positive Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird. Unter Berücksichtigung eines nur geringfügigen positiven Effekts auf das Gesamtüberleben wiegt in der Gesamtbewertung schwer, dass kein Vorteil hinsichtlich der für den Patienten belastenden Symptomatik vorliegt und zudem keine Aussagen zur Lebensqualität getroffen werden können bei zugleich zu berücksichtigenden Nachteilen bei den Nebenwirkungen.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2016. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al.: Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 373:1525-1531, 2009. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60569-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60569-9)
4. Herbst RS, Kelly K, Chansky K et al.: Phase II selection design trial of concurrent chemotherapy and cetuximab versus chemotherapy followed by cetuximab in advanced-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group study S0342. *J Clin Oncol* 28:4747-4754, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.27.9356](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.9356)
5. Pirker R, Pereira JR, von Pawel J et al.: EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol* 13:33-42, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70318-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70318-7)
6. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV 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* 16:763-774, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00021-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00021-2)
7. Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu TE 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* 16:328-337, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70046-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70046-X)
8. Paz-Ares L, Socinski MA, Shahidi J et al.: Correlation of EGFR-expression with safety and efficacy outcomes in SQUIRE: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin plus necitumumab versus gemcitabine-cisplatin alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* May 20, 2016 (Epub ahead of print). DOI: [10.1093/annonc/mdw214](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw214)

### 3.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	22.07.2016
Stellungnahme zu	Necitumumab (Portrazza®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Necitumumab (Portrazza®) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Necitumumab ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG für Necitumumab einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen ergäbe sich aus der Gesamtabwägung der positiven Effekte hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der negativen Effekte bei schweren bzw. nicht schweren Nebenwirkungen.</p>	
<p><b>Abwägungsentscheidung von positiven und negativen Effekten intransparent und ohne Berücksichtigung der Patientensperspektive</b></p> <p>Das IQWiG kommt in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen unter Betrachtung bzw. Gesamtabwägung aller berichteten positiven und negativen Effekte zu einem „Hinweis auf einen geringen Zu-</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u> Auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wird der Zusatznutzen des Wirkstoffs Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC wie folgt bewertet: 8</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>satznutzen“. Dabei stehen sich Effekte aus den Bereichen der Mortalität und der Nebenwirkungen mit unterschiedlichen Schweregraden gegenüber. Darüber hinaus ist die qualitative Ergebnis-sicherheit der gegenüberliegenden Effekte unterschiedlich, wie auch teilweise das dargelegte Ausmaß. Vor dem Hintergrund dieser komplexen Sachlage bleibt die Abwägungsentscheidung, die eine Gewichtung der einzelnen Endpunkte notwendig macht, intransparent. Das IQWiG bemerkt lediglich: <i>„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.“</i></p> <p>Die vorgenommene Gewichtung der einzelnen Endpunkte bei dieser Abwägungsentscheidung wird vom IQWiG nicht kommentiert, noch wird erklärt, wie das IQWiG zu dieser Gewichtung gekommen ist. Des Weiteren bleibt unklar, ob und inwieweit das IQWiG bei dieser Gewichtung die Patientenperspektive berücksichtigt hat. Nach Angaben des IQWiG war die regelhaft vorgesehene Einbindung von Patienten nicht erfolgreich, da <i>„keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen“</i> eingingen. Die Gewichtung der Endpunkte fand demnach mutmaßlich <u>ohne die Berücksichtigung der Patientenperspektive</u> bzw. von Patientenpräferenzen statt.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Einbindung der Patientenperspektive kann eine <u>ungeeignete Gewichtung der Endpunkte</u> nicht ausgeschlossen werden. Ebenso sind Fehleinschätzungen hinsichtlich der Beurteilung der Patientenrelevanz von Endpunkten sowie der</p>	<p>Als positiver Effekt liegt eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben vor (11,7 versus 10,0 Monate im Median), der unter Berücksichtigung des vorliegenden Krankheitsstadiums als ein geringfügiger Effekt auf das Gesamtüberleben angesehen wird. In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich insgesamt kein Zusatznutzen. Insbesondere zeigten sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Die Symptomatik beim fortgeschrittenen NSCLC ist ausgeprägt und für den Patienten belastend. Effekte auf die Symptomatik sind für die Patienten bedeutsam.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor, weshalb Vor- oder Nachteile von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht beurteilt werden können. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich keine Vorteile, jedoch statistisch signifikant häufiger schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4. Zudem traten statistisch signifikant häufiger Hautreaktionen, Konjunktivitis und venöse thromboembolische Ereignisse auf.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird festgestellt, dass der positive Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird.</p> <p>Unter Berücksichtigung eines nur geringfügigen positiven Effekts auf das Gesamtüberleben wiegt in der Gesamtbewertung schwer, dass kein Vorteil hinsichtlich der für den Patienten belastenden Symptomatik vorliegt und zudem keine Aussagen zur Lebensqualität getroffen werden können bei zugleich zu berücksichtigenden Nachteilen bei den Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einordnung des „Schwergrades“ von Effekten nicht auszuschließen.	In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC ein Zusatznutzen nicht belegt ist.
<p><b>Aussagekraft der Subgruppenanalysen des IQWiG ist methodisch limitiert</b></p> <p>Die aufgeführten Subgruppenanalysen des IQWiG und die daraus abgeleiteten Beurteilungen folgen in der vorliegenden Nutzenbewertung wiederholt einem IQWiG-eigenen abstrakten Formalismus, ohne dass eine Vielzahl von methodischen Limitationen und pathophysiologischen Überlegungen hinreichend gewürdigt werden. Nach einer Vielzahl von untersuchten Subgruppen zu mehreren Endpunkten und potenziellen Modifikatoren erzeugen die vom IQWiG abgeleiteten Empfehlungen den potenziell fälschlichen Eindruck einer Pseudogenauigkeit oder lassen sich nicht mehr nachvollziehen. Eine differenzierte Diskussion zur medizinischen Plausibilität der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen findet nicht statt. Formale Schwellenwerte für eine Effektmodifikation genügen hier offenbar der Ableitung von Empfehlungen an den Auftraggeber.</p>	Die Klarstellungen zu Subgruppenanalysen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
<p><b>Umgang mit Auswertungen zum EQ-5D nicht nachvollziehbar / Begründung ist inkonsistent und inhaltlich falsch</b></p> <p>Der Hersteller stellt in seinem Dossier Ergebnisse zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand EQ-5D dar.</p>	<p><b>Gesundheitszustand</b></p> <p>Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht be-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Auswertungen beziehen sich auf:</p> <p>(1.) Anteil der Patienten mit jeglicher Veränderung hinsichtlich der Antwortlevel 1-3 für jede der 5 EQ-5D Domänen,</p> <p>(2.) Mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS für gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie</p> <p>(3.) Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getrennt nach EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS.</p> <p>Es wird an dieser Stelle zur Vollständigkeit auf eine Reihe der vom vfa bereits eingebrachten Stellungnahmen zu diesem Fragenkomplex verweisen (z.B. bei Verfahren zu den Wirkstoffen Acridiniumbromid/Formoterol, Ramucirumab, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Secukinumab oder Sacubitril/Valsartan).</p> <p>Daraus wird in keinster Weise ersichtlich, ob das IQWiG den EQ-5D bzw. den E-5D Index (Nutzwert) grundsätzlich als Nutzenparameter nicht akzeptiert. In dieser Hinsicht scheint das Institut seine Auffassung seit Jahren je nach Verfahren immer wieder willkürlich zu ändern. Hinsichtlich des Umgangs mit dem EQ-5D Index ergibt sich in der frühen Nutzenbewertung eine <b>abermals nicht nachvollziehbare und nicht verfahrenskonsistente Situation</b> hinsichtlich der Wertigkeit und der Interpretation dieses Endpunktes im Verfahren seitens des IQWiG und des G-BA. In einer retrospektiven chronologischen Betrachtung der abgeschlossenen Verfahren ergeben sich nunmehr mehrere, je nach Verfahren abwechselnde, heterogene Auffassungen und Anforderungen des IQWiG und des G-BA zur Berücksichtigung der Er-</p>	<p>legt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gebnisse nach EQ-5D.</p> <p>In der nun <b>vorliegenden Nutzenbewertung (A16-17) zu Necitumumab</b> ist die Position des IQWiG <b>verwirrend</b> und in sich <b>inkonsistent</b>. So bemängelt das IQWiG:</p> <p><i>„Neben der unter Morbidität aufgeführten VAS enthält der EQ-5D auch 5 Fragen zu unterschiedlichen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit jeweils 3 Antwortkategorien. Diese ordnet der pU der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Die einzelnen Domänen des EQ-5D-Indexwert werden im Dossier als Nutzwert ausgewertet. Da der Nutzwert 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 EQ-5D-Indexwert für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p>Die Argumentation des IQWiG ist folgenden Gründen inkonsistent und inhaltlich falsch:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Grundsätzlich begrüßt es der vfa, dass das IQWiG die Domänen des EQ-5D wieder der Kategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ einordnet. Diese Aussage ist allerdings <b>gänzlich inkonsistent</b> zu der Auffassung des Instituts in seiner Nutzenbewertung A15-20, wo es noch ganz konträr hieß, die Domänen des EQ-5D seien „<i>nicht geeignet, um Aussagen zum allgemeinen Gesundheitszustand, geschweige denn zur gesundheitsbezogenen Le-</i></li></ol>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>bensqualität zu treffen</i>“. Es bleibt damit unklar, ob das aktuelle Verständnis des IQWiG zur Wertigkeit der EQ-5D Domänen in zukünftigen Verfahren seine Gültigkeit behalten wird.</p> <p>2. Die Feststellung „<i>Die einzelnen Domänen des EQ-5D-Indexwert werden im Dossier als Nutzwert ausgewertet</i>“ ist <b>inhaltlich falsch</b>. Die einzelnen Domänen des EQ-5D können als Indexwert ausgewertet werden. <b>Der EQ-5D-Indexwert enthält jedoch keine Domänen. Ebenso werden (und können) die einzelnen Domänen des EQ-5D gar nicht als Nutzwert ausgewertet werden.</b> Die Ergebnisse zu einzelnen Domänen ergeben sich direkt aus den patientenberichteten Angaben des „EQ-5D descriptive system“ und haben keinerlei Bezug zu einer Umrechnung in einen Index (siehe Anwender-Handbuch zum EQ-5D <a href="http://www.euroqol.org/eq-5d-publications/user-guides.html">http://www.euroqol.org/eq-5d-publications/user-guides.html</a>).</p> <p>3. Die vom pU <b>dargestellten Ergebnisse für die fünf Dimensionen</b> Beweglichkeit / Mobilität, Selbstfürsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit werden vom IQWiG <b>gänzlich ignoriert</b>.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, aus welchen Erwägungen diese Ergebnisse vom IQWiG gänzlich negiert werden. Den oberen Ausführungen des IQWiG, dass der Nutzwert nicht unter Verwendung einer Beurteilung der Gesund-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>heitszustände durch Patienten ermittelt wurde, kann hier inhaltlich nicht gefolgt werden. Die <b>Ergebnisse zu den einzelnen Dimensionen ergeben sich direkt aus den patientenberichteten Angaben</b> des „EQ-5D descriptive system“ und haben <b>keinerlei Bezug zu einer Umrechnung in einen Index</b> durch einen Normwertesatz. Eine Auswertung der Einzeldimensionen ist <b>von den Entwicklern als eine der Auswertungsmöglichkeiten ausdrücklich vorgesehen</b> (siehe <a href="http://www.euroqol.org/eq-5d-publications/user-guides.html">http://www.euroqol.org/eq-5d-publications/user-guides.html</a>).</p> <p>Nach Auffassung des vfa kann eine <b>unkommentierte Negierung der patientenberichteten Angaben</b> zu den Dimensionen des EQ-5D durch das IQWiG nicht nachvollzogen werden. <b>Dies widerspricht sowohl dem Anspruch an eine nachvollziehbare und transparente Bewertungsmethodik, als auch den Standards zur Verwendung dieses Instruments.</b></p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

### 3.5 Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Datum	21.07.2016
Stellungnahme zu	<b><i>Necitumumab (Lungenkarzinom)</i></b>
Stellungnahme von	<i>2016-04-01-D-221</i> IQWiG Bericht Nr. 404
	<p><i>Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leitgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.:</i></p> <p><i>Dr. med. Martin Sebastian, Sprecher der Arbeitsgruppe Universitätsklinikum Frankfurt/Main</i>  <i>Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber, Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe, Universitätsklinikum München</i>  <i>Dr.med. Wilfried Eberhardt, Past-Sprecher der Arbeitsgruppe, Universitätsklinikum Essen</i></p> <p>AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.  AIO-Geschäftsstelle  Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin  Telefon 030 322932933, <a href="mailto:aio@krebsgesellschaft.de">aio@krebsgesellschaft.de</a></p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zusammenfassende gutachterliche Stellungnahme:</b></p> <p>Necitumumab, ein gegen EGFR gerichteter, humaner Ig-G1 Antikörper, zeigte in einer offenen, randomisierten Phase 3 Studie in der Kombination mit Cisplatin-Gemcitabin eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Lunge.</p> <p>Necitumumab erweitert die Erstlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms der Lunge um eine innovative, neue Therapieoption für EGFR-IHC-positive Patienten.</p> <p>Die in der Studie gewählte Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin ist als Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Stadium IV allgemein und in der S3-Leitlinie des Lungenkarzinoms im Speziellen akzeptiert</p> <p>Sowohl das Gesamtüberleben (primärer Studienendpunkt, HR 0,79) als auch das progressionsfreie Überleben (HR 0,84) wurden statistisch signifikant durch die zusätzliche Gabe von Necitumumab zur Platinkombination verlängert.</p> <p>Die EMA begrenzte die Zulassung auf Patienten mit immunhistochemischem Nachweis von EGFR auf der Tumorzelle (95% der Patienten in der SQUIRE-Studie deren Gewebe für eine EGFR-IHC geeignet war). Patienten ohne nachweisbare EGFR-Expression auf den Tumorzellen zeigten keinen Benefit von einer zusätzlichen Therapie mit Necitumumab.</p> <p>Durch die zusätzliche Therapie mit Necitumumab waren Hautreaktionen und thromboembolische Ereignisse (jeweils CTCAE Grad 3/4) moderat</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wird der Zusatznutzen des Wirkstoffs Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC wie folgt bewertet:</p> <p>Als positiver Effekt liegt eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben vor (11,7 versus 10,0 Monate im Median), der unter Berücksichtigung des vorliegenden Krankheitsstadiums als ein geringfügiger Effekt auf das Gesamtüberleben angesehen wird. In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich insgesamt kein Zusatznutzen. Insbesondere zeigten sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Die Symptomatik beim fortgeschrittenen NSCLC ist ausgeprägt und für den Patienten belastend. Effekte auf die Symptomatik sind für die Patienten bedeutsam.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor, weshalb Vor- oder Nachteile von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht beurteilt werden können. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich keine Vorteile, jedoch statistisch signifikant häufiger schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4. Zudem traten statistisch signifikant häufiger Hautreaktionen, Konjunktivitis und venöse thromboembolische Ereignisse auf.</p>

*Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>häufiger als bei der alleinigen Therapie mit Cisplatin-Gemcitabin. Andere Signale für Sicherheits-relevante Toxizitäten waren in der Studie nicht nachweisbar.</p> <p>Aus klinischer Sicht sehen wir deshalb eine moderate Verbesserung der Therapieoptionen in der Erstlinien-Therapie für eine zahlenmäßig relevante Patientengruppe (immerhin noch ca 30% der Patienten mit Nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IV) die von den Innovationen der letzten Jahre bislang nicht profitiert hat (Vergleich: Adenokarzinome mit Treibermutationen). Die Hauttoxizität bei EGF-R Antikörpern ist eine klassische, gruppenspezifische Nebenwirkung die in der Regel gut therapierbar ist (basierend auf den Erfahrungen mit Cetuximab beim Colorektalen Karzinom und Kopf-Hals-Tumor). Auf eine möglicherweise gering vermehrte Inzidenz thromboembolischer Ereignisse unter Necitumumab muß im Rahmen von Daten aus größeren, behandelten Patientenkollektiven geachtet werden.</p>	<p>In der Gesamtbewertung wird festgestellt, dass der positive Effekt hinsichtlich des Gesamt-überlebens nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird.</p> <p>Unter Berücksichtigung eines nur geringfügigen positiven Effekts auf das Gesamtüberleben wiegt in der Gesamtbewertung schwer, dass kein Vorteil hinsichtlich der für den Patienten belastenden Symptomatik vorliegt und zudem keine Aussagen zur Lebensqualität getroffen werden können bei zugleich zu berücksichtigenden Nachteilen bei den Nebenwirkungen.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

***Wir beziehen uns global auf die zur Begutachtung vorliegenden Unterlagen zur Nutzenbewertung vom Pharmaunternehmen sowie auch die Literatur der Bewertung durch das IQWiG. Eine spezifische Zuordnung zu einzelnen Aussagen der Stellungnahme erscheint angesichts der sehr globalen Bewertung und der klaren Datenlage angesichts der Studienergebnisse nicht notwendig.***

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Necitumumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. August 2016

von 10.02 Uhr bis 11.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

**Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.:****

Herr Dr. Eberhardt

**Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Cseh

Frau Ebert

**Angemeldete Teilnehmer der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. Hartrampf

Frau Dr. Markhauser

**Angemeldeter Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

**Angemeldete Teilnehmer der Firma Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Brück

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Langer

Herr Lieb

**Angemeldete Teilnehmer für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Nehls

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Portrazza. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die IQWiG-Dossierbewertung, die Sie alle kennen, die zu dem Ergebnis kommt, dass es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen geben kann. Stellung zu dieser IQWiG-Dossierbewertung haben genommen Lilly Deutschland als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO, die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der AG Internistische Onkologie, also der AIO, in der Deutschen Krebsgesellschaft, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Ich begrüße Frau Professor Dr. Kretschmer, Herrn Dr. Langer, Herrn Lieb und Herrn Dr. Brück von Lilly Deutschland, Herrn Dr. Eberhardt von der AIO, Frau Dr. Cseh und Frau Ebert von Boehringer Ingelheim, Herrn Dr. Hartrampf und Frau Dr. Markhauser von Bristol-Myers, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO sowie Herrn Nehls und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Nein, das ist nicht der Fall.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb jeweils Mikrofon benutzen und entsprechend das entsendende Unternehmen oder die Fachgesellschaft nennen, die Sie vertreten.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zu einer einleitenden Bewertung der Dossierbewertung des IQWiG gebe, möchte ich einige Punkte adressieren, die für uns von besonderem Interesse sind. Das wäre zum einen die Frage, ob die geringen Vorteile im Endpunkt Überleben auf die Versorgung übertragbar sind, insbesondere vor dem Hintergrund, dass im EPAR beschrieben wird, dass der Überlebensvorteil in der SQUIRE-Studie für Patienten über 70 Jahre bei null liegt. Hier haben wir eine Hazard Ratio von 1,03. Deshalb die Frage: Wie viele Patienten über 70 Jahre waren in der Studie und in der Population im Dossier eingeschlossen? Dies wäre spannend zu erfahren. Zweite Frage: Wie sind in der Versorgungspraxis die zum Teil sehr schweren thromboembolischen Ereignisse auch mit schnellem und tödlichem Verlauf einzuschätzen? Dritte Frage: Warum zeigen sowohl der Symptomatik-Score LCSS als auch der Lebensqualitäts-Score EQ-5D keine Vorteile? Letzte Frage: Gibt es Hinweise auf differenzierte Therapieergebnisse nach weiteren Tumormarkern? Dies sind drei, vier Dinge, über die wir auf alle Fälle sprechen sollten. Das soll Sie aber nicht hindern, auch alles andere, was aus Ihrer Sicht bedeutsam ist, anzusprechen und mit uns zu diskutieren.

Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben. Ich nehme an, Frau Professor Kretschmer, Sie führen ein. Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Guten Tag! Wieder da, vor vier Wochen waren wir schon einmal da.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Sie sind eigentlich immer da.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Nächsten Monat kommen wir schon wieder, aber dann haben Sie vor uns erst einmal Ruhe. Heute sind wir mit Necitumumab da, auch zum Lun-

genkarzinom. Lassen Sie mich zuvor die Experten, die dabei sind, vorstellen, die heute Ihre Fragen gerne beantworten. Das sind Matthias Lieb, verantwortlich für das Dossier, Frank Langer für die Statistik bei uns im Haus sowie Patrick Brück, der Mediziner bei uns im Haus.

Wie Sie schon gesagt haben, Necitumumab ist ein Produkt, das für die Erstlinientherapie des plattenepithelialen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen ist, und zwar bei Tumoren, die EGF-Rezeptoren exprimieren. Das Besondere daran ist, dass es bei dieser Erkrankung seit 20 Jahren außerhalb der Chemotherapie keine Neuerungen und keine neuen Therapieansätze gab. Da es sich um eine sehr schwerwiegende Erkrankung im palliativen Behandlungsansatz mit einer schlechten Prognose handelt, ist es für die Patienten sicherlich gut, eine weitere Option zu haben. Denn Necitumumab ist einer der ersten monoklonalen humanen Antikörper, der die Bindungsstelle des EGF-Rezeptors blockiert und darüber die Signalkaskade, die über den EGF-Rezeptor vermittelt wird, unterdrückt. Die Wirkungen, die wir über Necitumumab zeigen, sind robust, und zwar zeigt sich in der Gesamtpopulation eine solide, robuste Verlängerung des Überlebens bei einem vorhersagbaren Sicherheitsprofil, das gut beherrschbar ist, weil es bekannt ist. Die Lebensqualität – Sie hatten es angesprochen, Herr Hecken – ist im Vergleich zum Kontrollarm unverändert, und das bei einer Erkrankung, die doch sehr schwerwiegend ist, so sehen wir es, und für den Patienten mit einem Vorteil belegt.

Die deutsche Population, die einen erheblichen Anteil in der SQUIRE-Studie aufgewiesen hat, bestätigt diese robusten Effekte, denn auch dort sind die Überlebens Effekte deutlich. Die Lebensqualität ist im Vergleich zum Kontrollarm unverändert, und auch das Sicherheitsprofil zeichnet sich durch Dinge aus, die wir im deutschen Versorgungskontext gut beherrschen können.

Insgesamt also zeigt Necitumumab robuste und damit beträchtliche Vorteile für den Patienten, was sich in dem Gesamtüberleben, der Lebensqualität und auch in einem vertretbaren Sicherheitsprofil äußert. – Jetzt beantworten wir gerne Ihre Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Kretschmer. – Ich schaue in die Runde. Wer möchte beginnen? – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe eine Reihe von Fragen. Ich beginne mit der einfachsten. Auf Deutsch ist das Anwendungsgebiet vielleicht missverständlich formuliert. Aber ich gehe davon aus, dass es auch für diese Indikation nur bei EGFR-Positiven zugelassen ist. Das steht da etwas unglücklich.

Ich habe Fragen – das hatte Herr Professor Hecken schon angesprochen – auch zu den TEs. Es gibt die INSPIRE-Studie, in der die TEs so häufig waren, dass es eine Übersterblichkeit gegeben hat bzw. die Studie abgebrochen wurde. Gibt es eine Rationale zu dieser Häufung von TEs, und warum soll das beim Plattenepithelkarzinom anders sein als beim Nicht-Plattenepithelkarzinom?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dr. Brück, bitte.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Zu Ihrer ersten Frage. Es ist korrekt, es ist für plattenepitheliale NSCLC, die den EGFR exprimieren, immunhistochemisch nachgewiesen.

Zur zweiten Frage. Es gab die INSPIRE-Studie, die hat mit einem anderen Chemotherapie-Backbone, mit Cisplatin und Permetrexed, bei Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen

NSCLC, also hauptsächlich Adenokarzinom oder großzelligem Karzinom, untersucht, ob die Hinzunahme von Necitumumab Nutzen zeigt oder nicht. Die Studie wurde vom gleichen unabhängigen Datensicherheitskomitee, IDMC, gemonitort wie die SQUIRE-Studie auch. Die SQUIRE-Studie durfte immer ohne irgendwelche Einschränkungen oder Änderungen weitergeführt werden, während die INSPIRE-Studie abgebrochen wurde, kurz bevor alle Patienten rekrutiert waren, weil in einem sehr konservativen, sehr sicherheitsorientierten Ansatz gefunden wurde, dass es eine leichte Steigerung der ungeklärten Todesfälle gab. Die waren meist unbeobachtet. Die könnten im Maximalfall durch thromboembolische Ereignisse ausgelöst worden sein. Aus diesem Grund wurde empfohlen, die Studie so nicht weiterzuführen. Alle Patienten, die noch nicht mit zwei Zyklen Necitumumab behandelt wurden, hatten die Therapie mit Necitumumab abgebrochen, alle weiteren Patienten durften sie fortsetzen. Aber, wie gesagt, das ist eine andere Indikation, das ist eine andere Chemotherapie, sodass die Ergebnisse der INSPIRE-Studie nicht direkt auf die SQUIRE-Studie, also das plattenepitheliale NSCLC, übertragbar sind. Warum es zu dieser leichten Steigerung kam, ist spekulativ. Das kann ich Ihnen nicht sicher beantworten. Es scheint wohl so zu sein, dass die anderen Unterarten des NSCLC anders auf die andersartige Kombination der Chemotherapie reagieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** War das hinreichend beantwortet, Frau Dr. Grell?

**Frau Dr. Grell:** Ja. Wir wissen es leider nicht. – Darf ich noch eine andere Frage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Die Frühmortalität, 30 Tage, habe ich im Modul nicht gefunden. Die ist ja zuungunsten von Necitumumab. Das hat sich, soweit ich weiß, auch bei der INSPIRE-Studie gezeigt. Insgesamt ist das Overall Survival gut, aber die Frühmortalität innerhalb von 30 Tagen ist doch erschreckend. Könnten Sie das noch einmal kommentieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Brück, bitte.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Ich weiß nicht, was Sie mit Frühmortalität meinen.

(Frau Dr. Grell: Morbidität, Entschuldigung, AEs!)

Sie meinen, dass in den ersten 30 Tagen der Studientherapie viele AEs aufgetreten sind? Die waren, wie wir im Modul 4 dargelegt hatten, zwischen beiden Studienarmen praktisch nicht unterschiedlich. Das war ein knapp signifikantes Ergebnis zuungunsten von Necitumumab plus Cisplatin und Gemcitabin, nichtsdestotrotz war der Unterschied gering. Bei zeitlicher Betrachtung waren das wenige Tage. Noch dazu muss man sagen: Wir hatten, wie Sie sicherlich wissen, von der FDA die Auflage bekommen, dass während des ersten Zyklus im Necitumumab-Arm keine präventive Therapie der zu erwartenden Hautausschläge eingesetzt werden konnte, sodass davon auszugehen ist, dass sehr rasch Hautausschläge auftreten würden, was sicherlich das Ergebnis bei der Morbidität beeinflusst hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich glaube, wir reden aneinander vorbei. Ich beziehe mich auf den Satz im EPAR:

However, deaths within 30 days of last dose were more frequently observed in the necitumumab arm (12,2% vs 5,5%, with an excess of deaths due to AE in the necitumumab vs the control arm (8,5% vs 5,5%))

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Brück, bitte.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Entschuldigung, dann habe ich Sie falsch verstanden. Ich dachte, wir reden über die ersten 30 Tage der Studientherapie. Es geht jetzt darum, dass es in den 30 Tagen nach Ende der Kombinationschemotherapiephase einzelne wenige Todesfälle im Necitumumab-Arm mehr gab, als es im Kontrollarm war. Es gab insgesamt in der Therapiezeit deutlich weniger Todesfälle, wenn man die gesamte Therapiephase anschaut, unter Necitumumab, Cisplatin und Gemcitabin im Vergleich zum Kontrollarm. Es gab, wie Sie korrekt sagen, nach Ende der Kombinationstherapiephase einzelne mehr. Allerdings waren die meisten von denen nicht beobachtet zuhause, und es konnte bei den meisten keine Todesursache definitiv festgestellt werden. Wir reden von einem Patientenkollektiv, das schwerkrank ist, das sehr viele Komorbiditäten hat, das eine Chemotherapie hinter sich hat und ein metastasiertes Grundleiden hat. In dieser Situation kommen leider plötzlich Todesfälle vor. Die waren ein bisschen gehäuft, aber nicht so, dass es zu einer Einschränkung geführt hätte. – Ich weiß nicht, ob unser Statistiker dem noch etwas hinzufügen will.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dr. Langer.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Ich kann nur hinzufügen – die Zahlen haben Sie schon zitiert –, es waren 0,6 Prozent gegen 2,8 Prozent. Die sind natürlich ins Overall Survival eingegangen, also wir haben in der Gesamtpopulation beim Overall Survival eine signifikante Verlängerung. Das ist das Einzige, was ich hinzufügen könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich hätte eine Frage an die DGHO. Herr Wörmann, Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass wir es bei den Nebenwirkungen, auch bei den schweren thromboembolischen Ereignissen, mit einem Substanzklasseneffekt zu tun haben, und sagen, dass hierdurch der aus Ihrer Sicht signifikante Überlebenszeitvorteil und die Zeit des progressionsfreien Lebens nicht in irgendeiner Form nach unten saldiert werden können, weil hier ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement vorgenommen werden könnte. Bezüglich der Hautreaktion, bezüglich der venösen Thromboembolien sagen Sie: rasche Diagnostik. Bei der Therapie bei klinischer Verdachtsdiagnose wurden doch Fälle beobachtet, wo es rapide schnell ging, dass der Tod eintrat. Deshalb meine Frage, die ich eingangs schon gestellt hatte, ganz konkret: Wie bewerten Sie das im klinischen Versorgungsalltag mit Blick auf diese für uns doch sehr erstaunlich schnellen tödlichen Verläufe, die eintreten, als wäre nicht allzu viel Zeit gewesen? Die zweite Frage, die ich auch eingangs gestellt hatte: Wir haben im EPAR den Hinweis darauf, dass eine signifikante Überlebenszeitverlängerung bei über 70-Jährigen nicht zu verzeichnen ist. Ich hatte die Frage gestellt: Können Sie quantifizieren, wie viele über 70-Jährige hier möglicherweise in dieser Studie eingeschlossen waren? Wir haben bei dem in Rede stehenden Patientenkollektiv eine Reihe von Patientinnen und Patienten, die in der Altersklasse der über 70-Jährigen sind. Insofern stellt sich die Frage: Wie war hier der Mix? Das ist nur relativ interessant für die Frage, wie Sie die Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 1,7 Monate am Ende zustande gebracht haben. Diese Frage hätte ich gerne auch noch beantwortet. – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank für die Frage. Der erste Punkt: Bei neuen Substanzen ist die Frage: Ist das ein Zufallsbefund, oder ist da etwas dran? Deswegen haben wir die ältere Studie mit Cetuximab zitiert. Wir haben viel mehr Erfahrungen mit den EGFR-Antikörpern bei kolorektalem Karzinom. Dort sind Cetuximab, Erbitux, Panitumumab und Vectibix seit vielen Jahren zugelassen. Deswegen haben wir uns erlaubt, das als Substanzklasseneffekt zu klassifizieren. Das Typische ist, dass diese Patienten die typischen Hautausschläge haben. Der pharmazeutische Unternehmer hat darauf hingewiesen. Die sind am Anfang, glaube ich, ziemlich dramatisch. Es gibt randomisierte Studien, wie man verbessern oder verhindern kann, dass es diese massive Akne wird. Ich nenne hier das Minocyclin. Das war hier nicht zugelassen. Deswegen sehen die schweren Hautveränderungen am Anfang vielleicht schlimmer aus, als wir das in der Klinik heute sehen würden.

Ganz kritisch ist die Hypomagnesiämie. Es ist am Anfang völlig unterschätzt worden, dass der Magnesiummangel durchaus schwere klinische Nebenwirkungen machen kann. Das passiert uns inzwischen, glaube ich, nicht mehr, weil diejenigen, die mit Patienten mit kolorektalem Karzinom Erfahrungen haben, das Magnesium heute engmaschig monitoren. Da ist am Anfang, glaube ich, sicher einiges passiert, was nicht wahrgenommen worden ist.

2009 ist publiziert worden, dass Cetuximab einen Überlebensvorteil bei Patienten mit Lungenkarzinom macht. Er ist aber nur grenzwertig signifikant gewesen. Man hat drei Jahre später publiziert, dass es die EGFR-Positiven waren, die reagiert haben. Das hat aber nicht zur Zulassung geführt. Das heißt, wenn wir jetzt einen sehr ähnlichen Antikörper haben, der genau das macht, dann halte ich es für plausibel, dass das wirklich den Unterschied ausmacht und dass der Überlebensvorteil jetzt nicht zufällig ist, sondern stattfindet, weil die EGFR-Blockade zu diesem Überlebensvorteil führt. Es macht keine Steigerung der Remissionsrate, und auch beim progressionsfreien Überleben ist dies nicht so deutlich.

Zu den kritischen Fragen zu den Nebenwirkungen. Zunächst zu den thromboembolischen Ereignissen. Ich bin nicht sicher, wie viel hier wirklich an Befund vorhanden ist. Natürlich müssen wir die Befunde so nehmen, wie sie sind. Bei den anderen EGFR-Antikörpern sehen wir diese kritischen Komplikationen nicht. Wir wissen, dass Lungenkarzinome mehr zu paraneoplastischen Syndromen führen. Zu diesen paraneoplastischen Syndromen gehören thromboembolische Ereignisse. Üblicherweise sehen wir dies aber bei den Substanzen, die am Anfang einen hohen Tumorzerfall machen. Zum Beispiel werden beim Pankreaskarzinom und beim Ovarialkarzinom dabei Stoffe aus den Tumorzellen freigesetzt, die Thrombosen machen. Da wird heute, auch in den Leitlinien, obligat gesagt, diese Patienten müssen prophylaktisch Heparin bekommen, um solche thromboembolischen Komplikationen zu verhindern. So weit ist es bisher nicht gegangen. Herr Eberhardt, Sie haben davon einige Patienten selbst behandelt. Ich weiß nicht, ob das ein klinisches Problem ist. Wir nehmen die Werte so, wie sie sind, aber an sich erscheint es uns nicht ein wirkliches Phänomen dieser Substanzklasse zu sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Ich will nur eine kurze Ergänzung machen. Die thromboembolischen paraneoplastischen Komplikationen sieht man normalerweise tatsächlich bei den Adenokarzinomen. Das ist bei den Plattenepithelkarzinomen relativ selten. Es gibt aber – das ist, denke ich, ein wichtiger Sicherheitsaspekt – eine kleine Gruppe von Patienten, die Mischtumore haben, die haben sozusagen einzelne squamöse und plattenepitheliale Anteile sowie

Adenokarzinomanteile. Diese Subgruppe – eine kleine Subgruppe, vielleicht 5 bis 10 Prozent – müsste man meiner Ansicht nach – so haben wir es in unserer Stellungnahme auch formuliert – langfristig identifizieren; die Pathologen können das mit ihren Möglichkeiten. Bei dieser Gruppe müsste man sicherheitsmäßig in Zukunft vielleicht genauer nachschauen, wenn das Medikament weiter eingesetzt werden würde. Ich denke, das wäre ein Sicherheitsaspekt, der Sinn machen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich möchte kurz ergänzen. Wir machen bei Necitumumab bisher nicht automatisch Prophylaxe. Ist das bei Ihnen üblich?

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Bisher auch noch nicht. Aber, wie gesagt, bei diesen Daten müsste man überlegen, ob man adenosquamöse Patienten mit einer solchen Prophylaxe behandelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bevor Herr Brück die Frage nach den über 70-Jährigen beantwortet, hat Frau Grell eine Nachfrage.

**Frau Dr. Grell:** Es war auch meine Frage, wie Sie das im Moment handhaben. Es ist ein dreifach erhöhtes VTE-Risiko. Thromboseprophylaxe ist in der Fachinformation hinreichend unklar formuliert. Wen heparinisiere ich jetzt? Ausgeschlossen waren Patienten mit Blutungen. Sie machen im Moment diesbezüglich gar nichts? – Okay, danke.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Ich möchte zuerst kurz auf die venösen thromboembolischen Ereignisse eingehen. Das Risiko war gesteigert – wir haben es im Modul 4 und in unserer Antwort auf die Nutzenbewertung dargestellt – für die Patienten, die eine nicht symptomatische, nicht medikamentös therapiewürdige venöse Thrombose aufwiesen, die also in den allermeisten Fällen einen radiologischen Zufallsbefund aufwiesen, eben die thromboembolischen Ereignisse Grad 1 und vor allem Grad 2. Für die thromboembolischen Ereignisse Grad 3 und 4 war das Risiko nicht gesteigert, also auch nicht dreifach gesteigert, sondern nicht gesteigert. Zu beachten ist noch: Die wirklichen Todesfälle durch thromboembolische Ereignisse sind sehr gering, unter 1 Prozent. Das absolute Risiko für die Patienten ist also sehr gering.

Der zweite Fragekomplex dreht sich um die Hypomagnesiämie. Herr Professor Wörmann hat aufgebracht, dass es ein Klasseneffekt der EGFR-Antikörper ist. Das ist korrekt, das ist so identifiziert. Ich denke, die gesteigerte Sensibilität dafür wird sicherlich bewirken, dass die Auswirkungen insgesamt geringer werden, weil die frühzeitigere Supplementierung mit einfach oral zu verabreichendem Magnesium dem entgegensteht. Weiterhin ist zu beachten: Wie Sie aus dem EPAR wissen, gab es umfangreiche weitere Untersuchungen, ob die Hypomagnesiämie vielleicht mit plötzlichen oder kardialen Todesfällen oder mit Erregungsstörungen am Herzleitungssystem im Zusammenhang stehen könnte. Dies wurde nicht festgestellt. Das heißt, die Hypomagnesiämie ist zunächst einmal ein Laboreffekt, der aber gut behandelbar ist.

Der dritte Punkt sind die Patienten über 70. Es steht sowohl im EPAR als auch im Clinical Study Report, dass die Patienten, die über 70 Jahre alt sind, in der ITT-Population eine Hazard Ratio haben, die knapp über 1 liegt. Wir reden hier aber – durch die Indikation bedingt – über die EGFR-positive Population, und in der EGFR-positiven Population ist die Hazard Ratio für die Patienten über 70 bei knapp über 0,9. Natürlich ist das eine Subgruppe, und es

ist somit nicht signifikant, wie es viele Subgruppen nicht sind, aber es ergab sich dazu auch kein Interaktionspotenzial. Das heißt, auch die Patienten über 70 Jahre können von Necitumumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin profitieren, wenn sie hauptsächlich Cisplatin-fähig sind.

Der vierte Punkt war: Wie viele Patienten sind es? Es war ungefähr ein Sechstel der Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich möchte kurz zu den venösen thromboembolischen Ereignissen zurückkommen. In der Auswertung des IQWiG hat sich eine Effektmodifikation durch den Allgemeinzustand gezeigt, wenn ich das richtig sehe. Korrigieren Sie mich. Können Sie dazu etwas sagen? Der höhere Schaden ist bei den Patienten mit ECOG von 0 und 1, also mit dem besseren Allgemeinzustand, aber nicht bei den Patienten mit ECOG von 2.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Brück, bitte.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Das IQWiG hatte dies festgestellt. Es hat dazu eine Post-hoc-Auswertung gemacht, indem es Patienten mit ECOG 0 und 1 zusammengefasst hat. Wir hatten es getrennt dargestellt, da hat sich keine Interaktion gezeigt. Zusätzlich hatte das IQWiG nur verkürzt auf die Kombinationstherapie geschaut und relative Risiken betrachtet und keine zeitgewichtete Analyse durchgeführt. In den zeitgewichteten Analysen findet sich das so nicht. Weiterhin ist es nicht wirklich erklärlich, warum die Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand ein gesteigertes Risiko haben sollten, während die Patienten mit einem ECOG 2, denen es somit potenziell schlechter geht, dieses Risiko nicht aufweisen sollten. Vielleicht kann einer der anwesenden Experten dazu noch seine Meinung äußern. Darüber hinaus kann ich das nicht beurteilen.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Es war – dies muss man einmal sagen – in diesem Fall sogar eine Effektumkehr. Das ist auffällig.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Es macht klinisch überhaupt keinen Sinn, dass die Patienten, die ein höheres Risiko haben, dann auf einmal eine niedrigere Rate solcher Komplikationen haben. Das zeigt, wie schwierig es ist, Subgruppen von Subgruppenanalysen zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Weil Sie es gerade angesprochen hatten, Herr Dr. Brück, meine Frage: Können Sie noch etwas zu den unerwünschten Ereignissen und relativen Risiken versus Time to Event sagen? Da zeigte sich bei den Überlebenszeitanalysen kein Nachteil mehr. Können Sie etwas in Bezug auf die Behandlungsdauer und mögliche Unterschiede sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das macht Herr Dr. Langer.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Vielleicht kann ich generell etwas zu unserem Ansatz sagen. Das IQWiG hat einen anderen Ansatz gewählt. Wir hatten versucht, möglichst alle unerwünschten Ereignisse einzubeziehen, und haben deshalb beide Phasen, die Kombinations- und die Monotherapiephase, einbezogen. Da wir in den beiden Armen natürlich unterschiedliche Expositionszeiten haben, haben wir dann die Auswertung hinsichtlich der unerwünschten

Ereignisse mit Time to Event gemacht. Generell müsste man sagen: Die qualitativen Ergebnisse des IQWiG und unsere sind eigentlich relativ stabil und konsistent. Mein Kollege hat selber gesagt, unsere Analyse ist eher eine Worst-Case-Analyse, da wir länger beobachten. Es gab, glaube ich, bei einigen wenigen unerwünschten Ereignissen wirklich Unterschiede, die sich dann in Nachkommastellen des p-Werts ausdrücken. Generell könnte man sagen, dass die Sicherheitsanalysen relativ robust waren und wir uns da in unserem Ansatz bestätigt gefühlt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte etwas zu den UE-Auswertungen und auch dazu etwas sagen, warum wir so vorgegangen sind. Wünschenswert wäre eigentlich eine Nachbeobachtung auch der Patienten im Kontrollarm gewesen, sodass man auf ähnliche Beobachtungszeiten kommt. Hier ist der Fall, dass alle Patienten ihre sechs Zyklen Chemotherapie bekommen haben und dann im Kontrollarm die Beobachtung für unerwünschte Ereignisse aufgehört hat. Im Necitumumab-Arm dagegen wurden die Patienten weiter beobachtet. Dadurch kommt es zu ungleichen Beobachtungszeiten. In diesem Fall ist es so, dass die Auswertung über die Hazard Ratio, das Cox-Modell, den Zeitraum, in dem die Patienten im Kontrollarm nicht mehr beobachtet worden sind, nicht berücksichtigt. Das heißt, dass sich die Ergebnisse zwischen Gesamttherapiephase, wie der Hersteller sie vorgelegt hat, und der Kombinationstherapiephase gar nicht groß unterscheiden können. Hier ist es so – anders als in anderen Fällen, wo Patienten bis zur Progression weiter beobachtet werden –, dass bei allen Patienten zu einem fixen Zeitpunkt aufgehört wird, sie zu beobachten. Wenn es zu einem gewissen Zeitpunkt keine Kontrollpatienten gibt, dann kann auch die Hazard Ratio an dieser Stelle nicht geschätzt werden. Dies erklärt schon, warum es zwischen der Kombinations- und der Gesamttherapiephase so konsistent ist.

Nun komme ich dazu, warum wir auf das relative Risiko gegangen sind. Die Frage: Was möchte man wissen? Möchte man wissen, ob ein Patient jetzt drei Tage früher sein unerwünschtes Ereignis gehabt hat, oder möchte man wissen, ob ein Patient überhaupt ein unerwünschtes Ereignis gehabt hat? In dem Fall der Kombinationstherapiephase, die wir aus dem Grund maßgeblich herangezogen haben, weil es die ergebnissichersten Daten sind, auch wenn sie nicht hundertprozentig unsere Fragestellung abbilden, waren die Beobachtungszeiten sehr gleich. In diesem Fall ist es aus unserer Sicht gerechtfertigt, weiter das relative Risiko zu verwenden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Erläuterungen. – Fragen? – Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Es ist jetzt modern geworden, dass die Zulassungsbehörden immer „lokal fortgeschrittene oder metastasierte“ schreiben. Mir geht es noch einmal um das Staging, weil auch da Patientenzahlen dahinterhängen. Verstehen Sie unter „lokal fortgeschrittenen“ alle Tumorstadien, Tumorstadium III, IIIA und IIIB, oder verstehen Sie die nicht darunter?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Ich bin insofern Experte, als ich auch Mitglied des Staging-Komitees der IASLC bin, also für das Staging indirekt fast mitverantwortlich bin. Es geht hier vielleicht etwas durcheinander. Bis 2007 waren die Patienten, die einen Pleuraerguss – eine

intrathorakale Erkrankung – hatten, Stadium IIIB. Das wurde früher immer als „lokal weit fortgeschrittenes Stadium III“ interpretiert und wurde natürlich palliativ behandelt, weil man diese Patienten nicht bestrahlen konnte. Heute – dies muss man ganz klar sagen – reden wir nur noch über die Patienten, die im Stadium IV sind, denn im Staging ist es seit 2007 das IV-Stadium. M1a und M1b sind die mit den Fernmetastasen. Wir reden nur noch über dieses Stadium. Wir reden nicht über lokal fortgeschrittene Tumoren, in keiner Weise. Das muss man so sagen. Das wird am 01.01. wieder komplizierter, da wird es M1a, M1b und M1c geben. Aber letztlich ist es so, dass die Patienten, die metastasiert sind oder im Thorax so metastasiert sind, dass sie nicht bestrahlt werden können, die mit fortgeschrittenen, nicht lokal behandelbaren Tumoren sind, und über die reden wir hier eigentlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht sollten wir das kurz einordnen. Vielleicht haben Sie den Eindruck, dass wir nur immer mehr Medikamente geben, weil Sie jetzt, glaube ich, zum zehnten Mal hier eine Sitzung über Lungenkarzinom und neue Arzneimittel, die immer teurer werden, haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine Hoffnung hält sich noch in Grenzen, Herr Wörmann, das füge ich jetzt einmal ein.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Danke. – Es geht darum, dass wir diejenigen mit Stadium III auch aggressiver behandeln, diejenigen, bei denen noch ein kurativer Anspruch da ist oder es lokal therapierbar mit langer Überlebenszeit ist. Auch das wird intensiviert, zum Beispiel durch eine Kombination von Chemo- und Radiotherapie. Es gibt nicht nur einen Fortschritt im Stadium IV, sondern auch vorher schon. Wir werden jetzt sicher nicht auf die Idee kommen, die Arzneimittel, weil sie so hübsch sind, in viel früheren Stadien einzusetzen. Wir trennen Stadium IV und das, was davor stattfindet, extrem genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Eberhardt. Das verbietet sich schon insofern, als dass man dann eine Kombination mit Radiotherapie hat, die dann ganz neue Toxizitäten bedingt. Wir wissen, dass Cetuximab mit Radiotherapie Kombinationseffekte bedingt. Das heißt, wenn, dann reden wir wirklich nur über die fortgeschrittene Erkrankung, und das sind die metastasierten, die alten IIIB, die aber seit 2007 Stadium IV sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Dann wäre das Wording der Zulassungsbehörde jetzt übersetzt – da ist meine Frage, ob es auch Lillys Lesart wäre –: eigentlich heute Stadium IV?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Brück.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Wir sind ganz klar der Meinung, auch wie es Herr Professor Wörmann gerade gesagt hat, dass man nur Patienten, die nicht mehr lokal kurativ therapierbar sind, damit behandeln sollte. Es sind im Prinzip nach heutiger Lesart praktisch nur Patienten im Stadium IV.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, wie muss ich Ihre Gemütsäußerung werten? Gar nicht?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die schärfste Empfehlung für Empfehlungen ist „soll“ und nicht „sollte“. „sollte“ kommt für uns dabei nicht in Frage. Es ist ein „soll“. Man „soll“ nur Stadium IV behandeln. In der Publikation zu der Studie ist Stadium IV übrigens ausdrücklich als Einschlusskriterium alleine aufgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Weitere Fragen? – Anmerkungen? – Bitte schön, Herr Dr. Brück.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Zu den Einschlussfaktoren. Es war im ursprünglichen Protokoll so, dass quasi die Patienten im Stadium IIIB mit einem Pleuraerguss eingeschlossen werden sollten; die waren nach damaliger Lesart IIIB. Das Staging hat sich, wie Professor Eberhardt es ausgeführt hat, geändert. Von daher entschuldige ich mich, ich wollte mit „soll“ und „sollte“ nicht Leitliniensprech durcheinanderbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir sind uns, Leitliniensprech hin oder her, einig: statt „sollten nicht“ „sollen nicht“. Okay. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Eine Frage an Herrn Wörmann oder auch Herrn Eberhardt. Wie sehen Sie denn den Stellenwert dieser Therapie im Rahmen der jetzigen Therapien, die es gibt? Welchen Zusatznutzen sehen Sie bei diesem Medikament?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht antworte ich zuerst. Es muss direkt mit dem Patienten besprochen werden. Man muss dem Patienten sagen, er hat eine Chance, etwas länger zu leben, die mediane Überlebenszeit ist signifikant verlängert, aber dafür hat er am Anfang mehr Nebenwirkungen, wir müssen etwas mehr kontrollieren, weil das Magnesium zu kontrollieren ist. Bei den Thromboembolien bin ich nicht ganz sicher, ob es ein Zufallseffekt ist. Der Patient muss mitentscheiden, ob es ihm das wert ist. Viele sagen eindeutig, dass es ihnen das wert ist, mit dem Risiko, mehr Nebenwirkungen zu haben. Wir müssen Ihnen sagen, die Lebensqualität wird nicht besser, aber auch nicht schlechter. Das progressionsfreie Überleben im Median – das haben Sie gesehen – ist nicht wirklich besser, obwohl mit 0,2 signifikant unterschiedlich. Es hat also wenig Einfluss auf das direkte Krankheitsgefühl, aber damit kann er etwas länger leben. Ich glaube, so muss man heute mit dem Patienten reden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Ich würde mich dem anschließen und nur ergänzen: Wir haben von der AIO eine Stellungnahme gemacht und haben uns interessanterweise dem IQWiG in der Interpretation sehr angenähert. Ich möchte aber einen Punkt nennen, den man im Gespräch mit dem Patienten wahrscheinlich noch bringen wird. Ich möchte Sie bitten, genauer auf die Überlebenskurven zu schauen. Wir sehen aufgrund der weiteren Möglichkeiten, die wir bei den Patienten haben, dass wir Patienten haben, die zwei, drei Jahre im Stadium IV eines nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms überleben. Bei den Überlebenskurven sehen wir bei den Patienten im Necitumumab-Arm in der Landmark-Survival-Analyse mit zwei und drei Jahren deutlich höhere Werte. Das ist natürlich ein Punkt, den man mit jungen Patienten oder überhaupt Patienten besprechen muss, je nachdem, wie die persönliche Lebensplanung ist. Wenn die Lebensqualität oder auch das längerfristige Überleben wichtig ist, dann

sind das Aspekte, die dort hineinspielen. Insofern wird das einen gewissen Stellenwert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Müller.

**Herr Müller:** Dazu eine Rückfrage: Wie lange reichen in dieser Studie die Daten, und wie hoch ist der Anteil, den Sie hier mit zwei oder drei Jahren Überlebenszeit nennen? Gibt es dazu Daten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Brück.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Die müssen wir nachliefern, ich habe sie jetzt nicht im Kopf. Ich weiß – das sieht man an den Kurven –, dass die Kurven die gesamte Zeit separiert bleiben, dass die Necitumumab-Kurve immer oberhalb der Kurve von Gemcitabin und Cisplatin alleine liegt und immer ein deutlicher Unterschied in den Prozentzahlen besteht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Die Überlebenskurve ist im Bericht des IQWiG hinten abgebildet. Man kann sehr schön sehen, dass es fast eine Verdopplung des Dreijahresüberlebens gibt. Natürlich dünnen die Daten hinten aus, das muss man ganz realistisch sagen. Aber auch beim Zweijahresüberleben ist ein deutlicher Effekt zu sehen. Das ist etwas, was wir in der Praxis als Therapeuten sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Auch ich würde gern ein Wort zur Kaplan-Meier-Kurve verlieren. Tatsächlich – da haben Sie recht, Herr Eberhardt – ist das sehr weit hinten in der Kurve. Leider hat diese Kurve keine Daten zum Anteil der Patienten unter Risiko zu den einzelnen Zeitpunkten. Das heißt, man weiß überhaupt nicht, wie unsicher die Daten zu diesem Zeitpunkt sind. Ich wäre da sehr vorsichtig, die Zwei- und Dreijahresüberlebensraten auf Basis der Daten, die wir im Bericht haben, so für bare Münze zu nehmen. Bei zwei Jahren sind wir bei ungefähr 21 und 15 Prozent Überlebensrate. Aber, wie gesagt, da wir keine Daten haben, wie viele Patienten zu dem Zeitpunkt noch unter Risiko sind, würde ich das mit Vorsicht genießen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Das können wir selbstverständlich nachliefern. Wir tun das in den nächsten 48 Stunden auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Sehe ich keine mehr. Möchte von den Stellungnehmern jemand etwas sagen, bevor ich dem pU das Wort gebe? – Auch nicht. – Dann bitte schön, Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Danke für die interessanten Fragen und die Diskussion dazu. Wichtig ist, zu betonen, dass wir mit Necitumumab einen ersten monoklonalen Antikörper haben und damit den ersten zugelassenen außerhalb der Chemotherapie, der für das plattenepitheliale NSCLC bei Tumoren mit EGFR-Expression zugelassen ist. Das heißt, wir haben für die Patienten eine weitere Möglichkeit, sie zu behandeln. Wir sehen einen robu-

ten Effekt über viele Parameter, die wir ausgewertet haben, so beim Gesamtüberleben, wir sehen den robusten Effekt auch bei der Lebensqualität, die tatsächlich bei diesen Patienten, die schwer erkrankt sind, die multimorbid sind, keine Verschlechterung zeigen, und das bei einer Grundchemotherapie mit Gem-Cis, die bekanntermaßen schon eine Belastung darstellt. Das heißt, es gibt Vorteile für den Patienten. Es ist, wie es auch von den Anwendern kam, im Gespräch mit dem Patienten zu klären, ob es für ihn infrage kommt.

Das Sicherheitsprofil ist bekannt. Es gibt vielleicht noch ein paar Fragen. Es liegt eine Studie vor. Das muss der Alltag zeigen. Sowohl die thrombolischen Ereignisse als auch die Hypomagnesiämie sind behandelbar, sicherlich speziell im deutschen Versorgungskontext. Es sind Parameter, die zu kontrollieren sind.

Bei den Daten aus der deutschen Population, die wir in der Studie ausgiebig ausgewertet haben, zeigt sich mehr als eine Bestätigung der Effekte im Gesamtüberleben. Auch die anderen Effekte, also Sicherheitsprofil und Lebensqualität, bestätigen vollumfänglich die Gesamtauswertung für die EGFR-positiven Patienten mit der Indikation.

Das heißt, es steht etwas zur Verfügung. Es ist das Erste seit 20 Jahren. Wir sehen schon, dass wir mit diesen deutlichen und robusten Effekten einen beträchtlichen Vorteil für den Patienten nachgewiesen haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. Herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, für die Teilnahme an dieser Anhörung. Wir werden das jetzt zu gewichten und zu werten haben. Sie reichen die Daten, die Sie zugesagt haben, noch nach, damit wir die in unsere Beurteilung einbeziehen können. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 13.44 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2014-B-092 Necitumumab**

Stand: Oktober 2014

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

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

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

*Nicht angezeigt.*

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss vom 8. Mai 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 26. Juni 2014); Ausgeschlossene Methoden (§ 4):  
Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom des UICC Stadiums IV [...]

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 30. Juli 2014):  
Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche.*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Necitumumab	<b>in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben</b>
<b>Chemotherapien:</b>	
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 (generisch)	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. (FI Cisplatin-HAEMATO, 06-2012)
Docetaxel L01CD02 (generisch)	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: [...]  Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. (FI Docetaxel-ratiopharm®, 05-2013)
Etoposid L01CB01 (generisch)	Kombinationstherapie folgender Malignome: Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%). (FI Riboposid®, 02-2014)
Gemcitabin L01BC05 (generisch)	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. (FI Gemcitabin Kabi, 05-2013)
Ifosfamid L01AA06 (Holoxan®)	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. (FI Holoxan®, 11-2008)
Mitomycin L01DC03 (generisch)	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]. (FI Mitomycin 2 medac, 03-2014)
Paclitaxel	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC):

L01CD01 (generisch)	Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. (FI Paclitaxel Hospira, 01-2014)
Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV). (Lauer Taxe, 02-2014)
Vinorelbin L01CA04 (generisch)	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung: des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (FI Bendarelbin, 01-2013)
<b>Proteinkinase-Inhibitoren:</b>	
Afatinib L01XE13 (Giotrif®)	Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. (FI Giotrif®, 09-2013)
Erlotinib L01XE03 (Tarceva®)	Tarceva® ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. [...] Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden. (FI Tarceva®, 12-2013)
Gefitinib L01XE02 (Iressa®)	Iressa® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK. (FI Iressa®, 04-2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung  
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach  
§ 35a SGB V**

**Vorgang: 2014-B-092 Necitumumab**

Datum: 07.10.2014

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

<b>Indikation für die Recherche:</b> .....	2
<b>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</b> .....	2
<b>Systematische Recherche:</b> .....	3
<b>Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</b> .....	69
<b>Literatur:</b> .....	73

### Indikation für die Recherche:

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

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

in: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### Methodische Anmerkungen:

- Die Systematischen Reviews sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.
- Variationen in den Therapieregimen (z.B. Therapiedauern und zeitliche Abfolgen, Therapiezyklen, Therapiewechsel und ihre Bedingungen, ...) wurden nicht berücksichtigt.
- Publikationen zur Radiochemotherapie wurden nicht eingeschlossen. Ebenso hier nicht berücksichtigt ist die Protonentherapie (vgl. G-BA, 2011: Protonentherapie beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Abschlussbericht). Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung 13. Januar 2011. Protokollnotiz: Beratungen hierzu sollen 2015 wieder aufgenommen werden)

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **23.07.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **621** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **261** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **44** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

ACCP	American College of Chest Physicians
AE	Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
AIOT	Italian Association of Thoracic Oncology
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM	Arzneimittel
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CARB	Carboplatin
CI	Konfidenzintervall
CIS	Cisplatin
CR	Complete response
CT	Chemotherapie
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DCR	disease control rate
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGP	Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FACT-L	Functional assessment of cancer-lung (questionnaire)
FEM	Fixed effects model
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEF/GFT	Gefintinib
GEM	Gemcitabin
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
ILD	interstitial lung disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
n	number
N.A	not available
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NNT	Number needed to treat
NR	not reported
NSCLC	non-small cell lung cancer (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
OR	Odds ratio
ORR	Gesamtansprechen (overall response)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)

PAX	Paclitaxel
PBC	platinum-based doublet chemotherapy
PD	Progressive disease
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PEM	Pemetrexed
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PLAT	Platinhaltige Chemotherapeutika
PR	Partial response
PS	Performance status
QoL	Lebensqualität (quality of life)
RCT	Randomized controlled trial
REM	Random effects model
RR	Risk ratio
SACT	systemic anticancer therapy
SR	Systematisches Review
TA	Technology Assessment
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Klassifikationssystem)
TOI	Trial outcome index
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
UICC	Union for International Cancer Control
VNB	Vinorelbin
WHO	World Health Organisation
WT	Wild type

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2014:</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib [12]</p>	<p><b>Beginn des Verfahrens:</b> 15.11.2013</p> <p><b>Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:</b> 17.02.2014</p> <p><b>Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:</b> 10.03.2014</p> <p><b>Beschlussfassung:</b> 08.05.2014</p> <p><b>Verfahrensstatus:</b> Verfahren abgeschlossen</p> <p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gefitinib oder Erlotinib</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes</li> </ul> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</li> <li>b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</li> <li>c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Hinweis für einen geringeren Nutzen</li> </ul> <p>2) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gefitinib oder Erlotinib</li> <li><i>oder</i></li> <li>- Gemcitabin</li> </ul> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>IQWiG, 2014:</b></p> <p>Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [19]</p>	<p>Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p> <p><b>Mortalität</b> Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Beleg für eine</p>

Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation der Patienten, sodass Aussagen nur auf Basis der entsprechenden Subgruppen-ergebnisse sinnvoll sind. Für Patienten mit einer Del19-Mutation ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed. Für Patienten mit einer L858R-Mutation ergab die Behandlung mit Afatinib keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit anderen Mutationen (nicht-Del19 und nicht-L858R) zeigte sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib.

### **Morbidität**

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Ausgewertet wurden die Rate der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Afatinib zeigten sich für die Symptome Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Husten (beide Auswertungen), Fatigue und Haarausfall. Für Schmerzen in der Brust (Zeit bis zur Verschlechterung) und Schmerzen in Arm oder Schulter (Verbesserung) wurden zwar Effekte beobachtet, diese waren jedoch nicht mehr als geringfügig, sodass sich daraus kein Zusatznutzen für Afatinib ableiten ließ. Für die Symptome Diarrhö (beide Auswertungen), Mundschmerzen und Schluckbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung) zeigte sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Bei den Symptomskalen Schmerzen, Schmerzen (andere als Brust oder Arm / Schulter) Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Bluthusten, sowie periphere Neuropathie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die beschriebenen Effekte zeigten sich aufgrund von Effektmodifikationen zum Teil nur in einzelnen Subgruppen. Dies wurde bei der abschließenden Aussage zum Zusatznutzen entsprechend berücksichtigt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Ausgewertet wurden die Rate der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome.

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und globaler Gesundheitsstatus lagen Hinweise auf Effektmodifikationen durch den Faktor Alter, im Falle der körperlichen Funktion außerdem durch den EGFR-Mutationsstatus vor. Bezüglich der körperlichen Funktion und der Rollenfunktion ergab sich bei Patienten < 65 Jahren für beide Auswertungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib. In der Rollenfunktion zeigte sich bei Patienten ≥ 65 Jahren für die Verbesserung der Funktion hingegen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib. Für Patienten mit Del19-Mutation ergab sich hinsichtlich der körperlichen Funktion für beide Auswertungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib; für L858R und andere Mutationen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Endpunkten emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigte

sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.  
Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D lagen keine Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fragebogens vor. Die VAS-Daten wurden nicht herangezogen, da zu diesen vom pU keine Subgruppenergebnisse vorgelegt wurden, obwohl sich bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 relevante Effektmodifikationen zeigten.

### Nebenwirkungen

Die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer ermöglicht auf Grundlage der vorliegenden Daten keine quantitative Bewertung eines möglichen Schadens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es waren ausschließlich qualitative Aussagen auf Basis der naiven Proportionen möglich. Auf dieser Grundlage ergab sich in der Gesamtschau der Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein größerer oder geringerer Schaden von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed ist damit insgesamt nicht belegt.

### Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib für TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Therapielinie	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Patienten	ECOG-PS 0-1	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> <b>Cisplatin +</b> (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder <b>Pemetrexed</b> )	EGFR-Mutation Del19	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
			EGFR-Mutation L858R, Alter < 65	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
			Alter ≥ 65	Zusatznutzen nicht belegt
	ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> <b>Gemcitabin</b>	Zusatznutzen nicht belegt	
mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten		Erlotinib oder Gefitinib	Zusatznutzen nicht belegt	

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.  
b: nicht L858R, nicht Del19-Mutation  
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

<p><b>G-BA, 2014</b></p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss es über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib [14]</p>	<p><b>Anwendungsgebiet:</b></p> <p>EGFR-TKI-naive erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungen-karzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen</p> <p><u>2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:</u></p> <p>zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf und sind in der Regel ALK-negativ. ...</p> <p>Die Nutzenbewertung zu Afatinib beruht auf den vorliegenden Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war. Die im Studienprotokoll geplante finale Auswertung des Gesamtüberlebens liegt noch nicht vor. Auch im Hinblick auf die in einer Interimsanalyse beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus bestehen weiterhin Unsicherheiten. Auf Basis der finalen Analyse zum Gesamtüberleben ist eine höhere Aussagesicherheit für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu erwarten. Auch wird erwartet, dass weitere, differenzierte Ergebnisse im Hinblick auf die heterogene Gruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen vorgelegt werden.</p>
<p><b>G-BA, 2014:</b></p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss es über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI-Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) [13]</p>	<p><b>Eckpunkte der Entscheidung</b></p> <p>Die Firma Sun Pharmaceuticals Germany GmbH hat nachträglich zur Beschlussfassung des G-BA vom 21. November 2006 über die Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe Off-Label zu „Carboplatin-haltigen Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie“ die Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG ihrer Carboplatin-haltigen Arzneimittel zur Anwendung bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie erklärt.</p> <p>Die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Bezug auf die Wiedergabe der Zustimmungen pharmazeutischer Unternehmer zum Off-Label-Use Carboplatin-haltiger Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie dient daher der Veröffentlichung der zustimmenden Erklärung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers Sun Pharmaceuticals Germany GmbH gemäß § 35c Abs. 1 Satz 7 SGB V.</p>

## Cochrane Reviews

<p><b>de Castris TB, 2013:</b></p> <p>Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer [5]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To assess the efficacy and safety of carboplatin-based chemotherapy when compared with cisplatin-based chemotherapy, both in combination with a third-generation drug, in people with advanced NSCLC. To compare quality of life in people with advanced NSCLC receiving chemotherapy with cisplatin and carboplatin combined with a third-generation drug.</p>
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> people with advanced NSCLC  <b>Interventionen und Komparatoren:</b> regimens with cisplatin or carboplatin in combination with a third-generation drug (i.e. docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine or irinotecan)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine.</li> <li>• Cisplatin plus docetaxel versus carboplatin plus docetaxel.</li> <li>• Cisplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus paclitaxel.</li> <li>• Cisplatin plus vinorelbine versus carboplatin plus vinorelbine.</li> <li>• Cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus irinotecan.</li> </ul> <p>We included trials comparing these compounds for any number of cycles or treatment schedules.</p> <p><b>Endpunkte:</b> Overall survival, One-year survival rate, QoL, Drug toxicities (according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v2.0), Objective response rate, classified according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1966 bis 03/2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 10 (5017), nur RCTs</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Risk of bias' tool created by The Cochrane Collaboration: Alle Studien wiesen eine mittlere bis gute Qualität auf</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> durchgeführt (siehe Punkt 3.): geringe Heterogenitäten</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>OS:</b> There was no difference between carboplatin based and cisplatin-based chemotherapy in overall survival (hazard ratio (HR) 1.00; 95% confidence interval (CI) 0.51 to 1.97, <math>I^2 = 0\%</math>) and one-year survival rate (risk ratio (RR) 0.98; 95% CI 0.88 to 1.09, <math>I^2 = 24\%</math>).</p> <p><b>ORR:</b> Cisplatin had higher response rates when we performed an overall analysis (RR 0.88; 95% CI 0.79 to 0.99, <math>I^2 = 3\%</math>), but trials using paclitaxel or gemcitabine plus a platin in both arms had equivalent response rates (paclitaxel: RR 0.89; 95% CI 0.74 to 1.07, <math>I^2 = 0\%</math>; gemcitabine: RR 0.92; 95% CI 0.73 to 1.16, <math>I^2 = 34\%</math>).</p> <p><b>Adverse event:</b> Cisplatin caused more nausea or vomiting, or both (RR 0.46; 95% CI 0.32 to 0.67, <math>I^2 = 53\%</math>) and carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.00; 95% CI 1.37 to 2.91, <math>I^2 = 21\%</math>) and neurotoxicity (RR 1.55; 95% CI 1.06 to 2.27, <math>I^2 = 0\%</math>). There was no difference in the incidence of grade III/IV anaemia (RR 1.06; 95% CI 0.79 to 1.43, <math>I^2 = 20\%</math>), neutropenia (RR 0.96; 95% CI 0.85 to 1.08, <math>I^2 = 49\%</math>), alopecia (RR 1.11; 95% CI 0.73 to 1.68, <math>I^2 = 0\%</math>) or renal toxicity (RR 0.52; 95% CI 0.19 to 1.45, <math>I^2 =</math></p>

	<p>3%).</p> <p><b>QoL:</b> Two trials performed a quality of life analysis; however, they used different methods of measurement so we could not perform a meta-analysis.</p>
	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>The initial treatment of people with advanced NSCLC is palliative, and carboplatin can be a treatment option. It has a similar effect on survival but a different toxicity profile when compared with cisplatin. Therefore, the choice of the platin compound should take into account the expected toxicity profile and the person's comorbidities. In addition, when used with either paclitaxel or gemcitabine, the drugs had an equivalent response rate.</p> <p><b>5. Anmerkungen der FBMed</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt</p>

In Planung/ Durchführung:

- First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer (Protocol 2013)
- Chemotherapy for non-small cell lung cancer in the elderly population (Protocol 2013)
- Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer (Protocol 2012)

## Systematische Reviews

<p><b>Bria E et al., 2011:</b> Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis [1]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> to quantify the magnitude of benefit with upfront <b>EGFR TKI</b> in EGFR-M+ patients</p> <p><b>2. Methodik</b> <b>Population:</b> previously untreated patients with advanced/metastatic NSCLC <b>Interventionen:</b> Gefitinib, erlotinib <b>Komparator:</b> chemotherapy <b>Endpunkt:</b> PFS, OS, ORR, toxicity <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs <b>Suchzeitraum:</b> bis 2010 <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 5 (n=2 035). 4 trials gefitinib, 3 trials erlotinib</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b> <b>Overall survival:</b> no statistically significant difference <b>PFS:</b> statistically significant difference in favor of EGFR TKI (HR 0.45, 95% CI 0.36–0.58, <math>P &lt; 0.0001</math>, significant heterogeneity) <b>ORR:</b> statistically significant difference in favor of EGFR TKI (HR 2.08, 95% CI 1.75–2.46, <math>P &lt; 0.0001</math>) <b>Toxicity:</b> Only two of the prospective RCTs reported toxicity data for the EGFR-M+ population: grades 3–4 neutropenia was significantly lower in patients receiving EGFR TKI (RR 0.012, 95% CI 0.002–0.059, <math>P &lt; 0.0001</math>), without significant heterogeneity.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b> This meta-analysis provides a cumulative estimate of the magnitude of benefit obtained with EGFR TKI (gefitinib and erlotinib) when used as front-line treatment in advanced, EGFR-M+, NSCLC patients. In this setting, EGFR TKI provide an unusually large PFS benefit when compared with cytotoxic chemotherapy, with an absolute reduction in the risk of progression of 22%–30%. Similarly an advantage is achieved in terms of ORR, taking into consideration that patients often derive a clinically significant symptomatic benefit from tumor shrinkage.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b> Dem Review von Bria et al. liegen bis auf 1 RCT die gleichen Studien zu Grunde wie bei Petrelli et al. (2012) und Gao et al. (2011). Die Ergebnisse fallen vergleichbar bei den drei Reviews aus. Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom</p>
---	--

	durchgeföhrt. EGFR Mutationen treten gehäuft bei Adenokarzinomen auf
<p><b>Chen P et al., 2011:</b> EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [4]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> to systematically evaluate <b>EGFR targeted therapies</b> plus chemotherapy for advanced NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b> <b>Population:</b> adults (aged 18 or older) with advanced NSCLC. Patients previously exposed to EGFR-directed agents or radiotherapy were excluded (alle first-line) <b>Intervention:</b> EGFR targeted therapies plus platinum-based doublet chemotherapy <b>Komparator:</b> platinum-based doublet chemotherapy <b>Endpunkt:</b> OS, PFS, ORR <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs <b>Suchzeitraum:</b> up to 2010 <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 10 (n= 5936)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b> Niedermolekulare TKIs+Chemotherapie vs. Chemotherapie (basierend auf 6 Studien mit 3918 Patienten, 3 trials mit Erlotinib, 2, trials mit Gefitinib, 1 trial mit Vandetanib): <b>Overall survival:</b> Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen <b>PFS:</b> stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie (HR=0.87, 95% KI: 0.76–0.99, p=0.030 bei gleichzeitig hoher Heterogenität I<sup>2</sup>=68,2%) <b>ORR:</b> stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie (RR 1.10 95% CI, 1.00–1.20).</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b> Small-molecule TKIs plus PBDC lead to a slightly additive efficacy compared with PBDC alone</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b> Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeföhrt. EGFR Mutationen treten gehäuft bei Adenokarzinomen auf</p>
<p><b>Des Guetz G et al., 2012:</b> Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> To compare efficacy (1-Year Overall Survival or OS and Overall Response Rate or ORR) and safety of <b>doublet vs single-agent chemotherapy</b> among elderly patients aged 70 years or more. To assess the comparative efficacy and side effects of regimens including platinum derivatives or not.</p> <p><b>2. Methodik</b> <b>Population:</b> elderly patients (70 years or older) treated for metastatic or</p>

<p>y in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: A meta-analysis [7]</p>	<p>advanced NSCLC (stage IV and IIIB)  <b>Intervention:</b> doublet-agent chemotherapy  <b>Komparator:</b> single-agent chemotherapy  <b>Endpunkt:</b> OS, ORR, toxicity  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> up to 2012  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 10 (n= 2605)  <b>Qualitätsbewertung der Primärstudien:</b> k.A.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Overall survival:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall effect: no statistically significant difference</li> <li>• Platinum-based therapy (5 trials): no statistically significant difference</li> <li>• Non-platinum-based therapy (5 trials): no statistically significant difference</li> <li>• Docetaxel (5 trials): no statistically significant difference</li> <li>• Paclitaxel (3 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 0.76; 0.60–0.97; random effect model)</li> </ul> <p><b>Response rate:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall effect: statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.51; 1.22–1.86; p &lt; 0.001; random effect model)</li> <li>• Platinum-based therapy (4 trials): no statistically significant difference</li> <li>• Non-platinum-based therapy (5 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.36, 95% CI: 1.11–1.67; p = 0.003; fixed effect model)</li> <li>• Docetaxel (5 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.40; 1.07–1.83; fixed effect model)</li> <li>• Paclitaxel (3 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy ORR (HR 2.32; 1.71–3.15; fixed effect model)</li> </ul> <p><b>Toxicity:</b></p> <p>All grade <u>nausea/vomiting</u> was similar for doublets and single agents, whereas <u>neutropenia</u>, <u>thrombocytopenia</u> and <u>anemia</u> were significantly more frequent for doublets compared with single agents (HRs 1.26, 1.15–1.39, fixed effect model; 1.75, CI 1.11–2.77 random effect model; 1.33, CI 1.17–1.52 fixed effect model respectively; all p inferior to 0.001).</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Platinum-based doublets represent the gold standard of chemotherapy of NSCLC. Our MA does not firmly confirm the superiority of platinum-based doublets among elderly patients. The great majority of studies used carboplatin, which seems preferable since it is devoid of renal toxicity.</p> <p>The benefit to-risk ratio of doublets in advanced NSCLC might be more favorable than that of single agents, at least for doublets including platinum derivatives and in elderly patients with good performance status. Doublets not including platinum derivatives showed an increased toxicity without improving survival and should therefore be avoided in elderly patients with good</p>
---	---

	<p>performance status.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Keine Information über Therapielinie. 839 Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom. Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Gao et al., 2009:</b></p> <p>A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer [9]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To compare the <b>gemcitabine plus platinum</b> with <b>vinorelbine plus platinum</b> regimens in first-line treatment of advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients must be pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage. First-line  <b>Intervention:</b> gemcitabine plus platinum  <b>Komparator:</b> vinorelbine plus platinum  <b>Endpunkt:</b> ORR, 1-year survival, toxicity  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> 1996 bis 2008  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten:</b> 9 (n= 2 186)  <b>Qualitätsbewertung der Primärstudien:</b> mittels Jadad. Alle mittlere Qualität, da keine Angabe über Durchführung der Randomisierung</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Survival (9 trials, 2186 patients):</b> no statistically significant difference</p> <p>In subgroup analysis of seven trials containing gemcitabine or vinorelbine plus cisplatin, the results showed that there was also no statistically significant difference between the two groups</p> <p><b>Response (8 trials):</b> no statistically significant difference</p> <p><b>Toxicity (9 trials):</b> Vinorelbine plus platinum chemotherapy led to more frequent grade 3 or 4 neutropenia, nephrotoxicity, constipation and phlebitis (OR, 0.37; 95%CI, 0.26–0.52; p &lt; 0.00001; OR, 0.38; 95%CI, 0.25–0.57; p &lt; 0.00001; OR, 0.50; 95%CI, 0.27–0.92; p = 0.03 and OR, 0.13; 95%CI, 0.05–0.32; p &lt; 0.00001, respectively), while gemcitabine plus platinum chemotherapy inclined to developing more grade 3 or 4 thrombocytopenia (OR, 11.37; 95%CI, 4.56–28.38; p &lt; 0.00001).</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>These meta-analyses showed that there was no significant difference between platinum plus gemcitabine or vinorelbine. And the similar results were found in sub-analysis in which gemcitabine and vinorelbine was compared when in combination with cisplatin.</p> <p>Gemcitabine plus platinum chemotherapy had an equal overall response rate and survival advantage in comparison with vinorelbine plus platinum</p>

	<p>regimens and the toxicity profiles might play an important role in the decision to choose gemcitabine-based regimens or vinorelbine-based regimens. In conclusion, the gemcitabine plus platinum regimens may be the better choice for the patients whose thrombocytopenia could be taken care, especially for the elder or the people with poor conditions, on the other hand, the vinorelbine plus platinum regimens should be more suitable for the patients who would be apt to bleed or be supersensitive to TPO or IL-11.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Gao H et al., 2011:</b></p> <p>Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials [11]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>to assess the efficacy and safety of <b>erlotinib</b> in patients with advanced NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC  <b>Intervention:</b> erlotinib alone or based combination therapy  <b>Komparator:</b> other agent or based combination regimen  <b>Endpunkt:</b> OS, PFS, ORR, toxicity  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> 1997 bis 2011  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 14 (n= 7974)  <b>Qualitätsbewertung der Primärstudien:</b> mittels Jadad. Keine Angabe über Qualität der einzelnen Studien.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>First-line therapy (5 trials)</b></p> <p><b>Overall survival (4 trials):</b> no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The subgroup analysis showed a similar OS compared with placebo (HR: 1.02; 95% CI: 0.92–1.13; P=0.73)</li> <li>• a <u>decreased</u> OS compared with chemotherapy (HR: 1.39; 95% CI: 0.99–1.94; P=0.05)</li> <li>• and a similar OS compared with placebo as maintenance therapy (HR: 0.87; 95% CI: 0.68–1.11; P=0.22)</li> </ul> <p><b>PFS (3 trials):</b> no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The pooled estimate showed a similar PFS when compared with placebo (HR: 0.93; 95% CI: 0.85–1.01; P=0.09)</li> <li>• a <u>decreased</u> PFS compared with chemotherapy (HR: 1.55; 95% CI: 1.24–1.93; P&lt;0.01)</li> <li>• but a prolonged PFS compared with placebo as maintenance therapy (HR: 0.71; 95% CI: 0.60–0.83; P&lt;0.01).</li> </ul> <p><b>Response rate (9 trials, 5.404 patients):</b> no statistically significant difference</p>

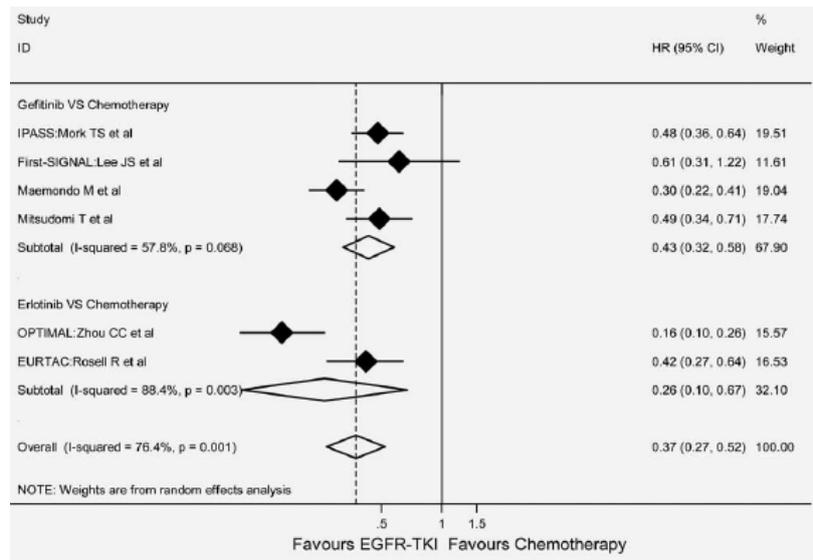
	<p>between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The subgroup analysis showed a similar ORR comparing with placebo (OR: 0.90; 95% CI: 0.74–1.09; P=0.29)</li> <li>• or chemotherapy (OR: 0.33; 95% CI: 0.64–17.36; P=0.15)</li> <li>• but an increased ORR comparing with placebo as maintenance therapy (OR: 0.47; 95% CI: 0.31–0.70; P&lt;0.01).</li> </ul> <p><b>Toxicity:</b> All 14 trials including 7261 patients provided results of adverse events. Reported toxicities were analyzed in only 12 trials except for the targeted drugs containing trials. Grade 3/4 diarrhea (OR: 4.87; 95% CI: 3.19–7.44; P&lt;0.01), rash (OR: 28.94; 95% CI: 14.28–58.66; P&lt;0.01), and anemia (OR: 1.39; 95% CI: 1.06–1.82; P=0.02) were significantly prominent in the erlotinib-based regimens.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Our findings demonstrate that erlotinib-based regimens significantly increase ORR and improve PFS as a first-line maintenance therapy or as a second/third-line therapy compared with placebo. Thus, the use of erlotinib may be a new effective therapy in treating advanced NSCLC as first-line maintenance therapy or second/third-line therapy compared with best supportive care.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Gao G et al, 2011:</b></p> <p>Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from six phase III randomized</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Gefitinib and erlotinib are two similar small molecules of selective and reversible epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), which have been approved for second-line or third-line indication in previously treated advanced Non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. The results of comparing the <b>EGFR-TKI</b> with standard <b>platinum-based</b> doublet chemotherapy as the first-line treatment in advanced NSCLC patients with activated EGFR mutation were still controversial. A meta-analysis was performed to derive a more precise estimation of these regimens.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients &gt;18 years, pathologically proven NSCLC with EGFR mutation-positive, clinical IIIB-IV stage, previously untreated</p> <p><b>Intervention:</b> EGFR-TKI, first-line</p> <p><b>Komparator:</b> platinum-based doublet chemotherapy</p> <p><b>Endpunkt:</b> PFS, OS, ORR</p> <p><b>Methode:</b> systematic review mit RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1966 bis 06/2011</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 6 (1021)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Primärstudien:</b> All included studies, regardless of whether they were published or not, were assessed for internal validity parameters, with particular emphasis on randomization, masking of</p>

controlled trials [10]

patients and clinicians, concealment of allocation, documentation of dropouts and withdrawals and intent-to-treat (ITT) analysis  
**Heterogenitätsuntersuchung:** Ist erfolgt ( $I^2$ )

### 3. Ergebnisdarstellung

**PFS:** The patients receiving EGFR-TKI as front-line therapy had a significantly longer progression-free survival (PFS) than patients treated with chemotherapy [median PFS was 9.5 versus 5.9 months; hazard ratio (HR) 0.37; 95% confidence intervals (CI) 0.27–0.52;  $p < 0.001$ ].



Meta-analysis of PFS among patients receiving EGFR-TKI or Chemotherapy. The pooled HR showed that EGFR-TKI could prolong PFS in patients with previously untreated NSCLC with mutated EGFR ( $p < 0.001$ ). Subgroup-analysis and sensitivity analysis of Gefitinib vs. Chemotherapy and Erlotinib vs. Chemotherapy also revealed the same conclusion ( $p < 0.001$  and  $p = 0.005$ , respectively).

**OS:** The overall survival (OS) was numerically longer in the patients received EGFR-TKI than patients treated by chemotherapy, although the difference did not reach a statistical significance (median OS was 30.5 vs. 23.6 months; HR= 0.94; 95% CI 0.77–1.15;  $p = 0.57$ ).

**ORR:** The overall response rate (ORR) of EGFR-TKI was 66.60%, whereas the ORR of chemotherapy regimen was 30.62%, which was also a statistically significant favor for EGFR-TKI [relative risk (RR) = 5.68; 95% CI = 3.17–10.18;  $p < 0.001$ ].

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Comparing with first-line chemotherapy, treatment of EGFR-TKI achieved a statistically significantly longer PFS, higher ORR and numerically longer OS in the advanced NSCLC patients harboring activated EGFR mutations, thus, it should be the first choice in the previously untreated NSCLC patients with activated EGFR mutation.

### 5. Hinweise der FBMed

Nebenwirkungsprofile nicht untersucht Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt. Der Großteil der eingeschlossenen

	<p>Patienten hatte ein Adenokarzinom (siehe 1. Tabelle in der Ergebnisdarstellung). EGFR Mutationen treten gehäuft bei Adenokarzinomen auf</p>
<p><b>Goffin J et al., 2010:</b> First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review [15]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> Evidence for first-line treatment in NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with IIIB or IV NSCLC  <b>Intervention:</b> chemotherapy (mono and doublet, platinum and non-platinum). First-line  <b>Komparator:</b> k.A.  <b>Endpunkt:</b> OS, QoL, ORR, toxicity  <b>Methode:</b> systematic review of evidence based guidelines, systematic reviews and RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> up to 2007  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 2 evidence based guidelines, 10 systematic reviews, 46 RCTs  <b>Qualitätsbewertung der Primärstudien:</b> Overview Quality Assessment Questionnaire</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>Does Doublet Chemotherapy Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent Improve Outcomes Compared with Doublets Using Older Agents?</u></p> <p>Meta-analysis by Baggstrom et al. considered third generation, platinum-based regimens compared with second generation, platinum-based regimens. In a subgroup analysis of six trials (n = 1998) examining only doublet regimens, a 1 -year survival rate risk difference of 6% (95% confidence interval [CI], 2 to 10%) was found in favor of doublet chemotherapy regimens containing platinum and a new agent. Toxicity data were not examined.</p> <p>Five additional trials not included in the meta-analysis of Baggstrom et al. compared new doublet therapies with older regimens. Only one trial, comparing docetaxel plus cisplatin with vindesine plus cisplatin found superior survival with a newer agent. This trial also found superior QOL in the physical domain for the docetaxel-containing arm.</p> <p><u>Does Doublet Chemotherapy Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent Improve Outcomes Compared with a New Single Agent Alone or to a Platinum Agent Alone?</u></p> <p>A literature-based meta-analysis of randomized trials by Hotta et al. compared a doublet of platinum plus a new agent with a new agent alone in previously untreated patients with ECOG performance status of 0-2. Included were eight trials involving 2374 patients. Platinum-based doublets improved survival (HR, 0.87; 95% CI, 0.80- 0.94; p &lt; 0.001) and produced a higher response rate (odds ratio [OR]. 2.32: 95% CI. 1.68 -3.20) compared with new single-agent therapy. Platinum-based regimens increased myelosuppression, nephrotoxicity and nausea and vomiting but not treatment-related mortality.</p>

Which Doublet Chemotherapy Regimen Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent is most Effective in Improving Clinical Outcomes?

Le Chevalier et al. tested the efficacy of gemcitabine plus platinum combinations versus any other platinum-based regimen and survival outcomes. A subgroup analysis of six trials (n = 2481) with a platinum-based third-generation comparator found a trend toward superior survival with gemcitabine-based regimens and improved progression-free survival (HR, 0.89; 95% CI, 0.82-0.96; p value not reported). However, the gemcitabine arms of two studies were counted more than once in the meta-analysis to allow comparison with more than one non-gemcitabine arm, and without weighting. Toxicity was not compared.

The second meta-analysis, by Douillard et al. included seven trials (n = 3271) that compared docetaxel containing regimens with vinca-alkaloid regimens. The comparison for overall survival favored docetaxel (HR, 0.89; 95% CI, 0.82-0.96; p = 0.004), as did the subgroup analysis of three trials (n = 1762) comparing platinum-based docetaxel doublets (HR, 0.87; 95% CI, 0.79-0.96; p value not reported).

Does Doublet Chemotherapy Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent Improve Outcomes Compared with Non-platinum Combination Chemotherapy Including a New Agent?

A meta-analysis of II phase III RCTs by Pujol et al. assessed 4602 patients treated with a platinum-based new doublet or a combination of new non-platinum agents. Platinum-based regimens had a 2.9% absolute reduction in the risk of death at 1 year (OR, 0.88; 95% CI, 0.78-0.99; p = 0.044). Although the data were statistically heterogeneous, response rates appeared higher with platinum combinations. Toxicity was also more severe with platinum combinations, with significantly worse myelosuppression and gastrointestinal toxicity and trends to worse rates of febrile neutropenia and toxic death.

The meta-analysis of D'Addario et al., which included 14 trials (n = 3307), did not find a survival benefit with platinum-based agents over non-platinum chemotherapy regimens (OR, 1.11; 95% CI, 0.96-1.28; p = 0.17). Compared with the meta-analysis by Pujol et al., the meta-analysis by D'Addario et al. included trials conducted as early as 1983 (whereas Pujol et al. included trials published in 2002 and onward), included phase II studies, and included platinum combinations using three drugs. There is little trial overlap between the meta-analyses (ie, four trials). The meta-analysis by Pujol et al. is more representative of new agents.

Are New Doublets Containing Cisplatin more Effective than Doublets Containing Carboplatin?

The meta-analysis by Jiang et al. showed higher overall response rates with cisplatin-based regimens in two subgroup analyses; platinum plus new drugs (eight trials) and platinum plus the same drug (nine trials) (relative risk [RR], 0.87; 95% CI, 0.78-0.97; p = 0.01 and RR, 0.79; 95% CI, 0.70-0.89; p = 0.0001, respectively). However, these findings did not translate into significant improvements in 1-year survival among the regimens containing any new agent (n = 4364, seven trials) (RR, 0.98; 95% CI, 0.90-1.07; p = 0.66) or the same agent (n = 3752, six trials) (RR, 0.91; 95% CI, 0.82-1.01; p = 0.07).

Two other meta-analyses limited inclusion to trials that combined the same

non-platinum agent in the cisplatin and carboplatin arms but used different analytic methods. In a subgroup analysis of five trials (n = 2251), Hotta et al. showed that new platinum-based combination regimens containing cisplatin offered superior survival compared with carboplatin plus the same new agent (HR. 1.106: 1 95% CI. 1.005-1.218; p = 0.039). The objective response rate to cisplatin-based regimens was significantly higher than that of carboplatin-based chemotherapy (OR. 1.38: 95% CI. 1.14-1.67: p = 0.001), in the same subgroup of trials but using individual patient data.

#### Is a Single New Agent Superior to Single-Agent or Doublet Therapy Including Older Agents?

The 2007 meta-analysis by Baggstrom et al. considered four trials (n = 871) that compared new monotherapy with a second-generation, platinum-based combination regimen. The single agents used were vinorelbine, gemcitabine, and irinotecan, whereas the control arms consisted of cisplatin plus either vindesine or etoposide. Despite an apparent decrease in response rates with new single agents (absolute risk difference estimate for response -6%, 95% CI -11 to 0%), 1-year survival did not differ (risk difference 3%, 95% CI -3 to 10%).

#### Which Single New Agent is Most Effective?

Three RCTs, all focused on patients 70 years or older, compared new single-agent chemotherapies. The agents investigated included gemcitabine, vinorelbine, paclitaxel, and docetaxel. No study found a significant survival benefit. Kudoh et al. reported improved response rate with docetaxel over vinorelbine (22.7 versus 9.9, p = 0.019) and an improvement in the overall symptom score (but not global QOL score) in favor of docetaxel. Gridelli et al. found no differences in QOL scores. In general, toxicity was similar between study arms, apart from alopecia.

#### **4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

Despite the plethora of new drug combinations studied, data continue to support the use of a platinum agent plus a new agent as the reference standard. This combination seems to have a slight survival advantage over pairs of new agents, although at a cost of additional toxicity. Among new platinum doublets, no particular combination seems to have demonstrated satisfactory or consistent superiority and any may be chosen. There does seem to be a slight response and survival advantage to cisplatin combinations over carboplatin combinations, although the toxicity profile favors the latter.

Both conventional cytotoxic agents and EGFR TKI's have been added to doublet chemotherapy, but neither has improved survival. Conversely, in a population carefully chosen to optimize safety, the addition of bevacizumab, a monoclonal antibody directed against vascular endothelial growth factor, may improve survival. Although it is reasonable to use Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in the trial specified population (ie, good performance status [ECOG 0-1], no brain metastasis, no dominant squamous cell histology or hemoptysis, and no history of bleeding diathesis or coagulopathy), data are presently insufficient to recommend that Bevacizumab be used in the general treatment of incurable NSCLC, based

	<p>on the lack of a confirmatory trial, the toxicity of the treatment, and its cost.</p> <p>The evidence demonstrates that a new single agent improves survival compared with BSC, although not by more than a median of 2 months. When the use of a platinum agent plus a new agent is considered standard, the use of a single agent may be considered for some patients, including patients aged 70 years or older, patients who have a performance status of two, or patients for whom platinum therapy might be contraindicated. Single new agents also seem comparable in terms of survival with older combinations of a platinum and nonplatinum agent, although they also offer better outcomes when they are combined with a platinum agent. Combinations of new agents are not consistently superior to single agents, although these trials are relatively few and limited to the elderly and poor performance status population.</p>
<p><b>Grossi et al., 2009:</b></p> <p>Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach [16]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To assess the relative impact of different <b>third-generation drugs</b> on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer by considering both response and progressive disease (PD) rates as outcome measures.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> pathologically proven advanced NSCLC, no previous treatment for metastatic disease</p> <p><b>Intervention:</b> two-drug regimen containing at least one third-generation agent. Platinum (defined as cisplatin or carboplatin) and nonplatinum combinations were allowed. Third-generation drugs were defined as gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, and paclitaxel.</p> <p><b>Komparator:</b> Doublet regimen free of a third generation agent</p> <p><b>Endpunkt:</b> Response rate, disease progression</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1980 bis 2007</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 45 (n= k.A.)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</b> k.A.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Overall response</b></p> <p>(45 trials, 11.231 patients): no statistically significant difference for gemcitabine-, docetaxel-, vinorelbine-, or paclitaxel-containing arms with the corresponding control groups</p> <p><b>Disease progression</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine (23 trials, 6.681 patients): statistically significant difference in favor of gemcitabine (OR 0.86, 95% CI, 0.77– 0.95; p=0.005)</li> <li>• Paclitaxel (16 trials, 5.536 patients): statistically significant difference in favor of paclitaxel-free regimens (OR, 1.22; 95% CI, 1.09 –1.37; p=0.0008)</li> <li>• Docetaxel (12 trials, 4.642 patients): no statistically significant difference</li> <li>• Vinorelbine (23 trials, 6.048 patients): no statistically significant difference</li> </ul>

	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Different third-generation regimens provide comparable response rates in chemotherapy-naïve patients with advanced NSCLC. Paclitaxel-based third-generation regimens are associated with a significantly higher risk for immediate progression, whereas gemcitabine-containing regimens may provide superior disease control. Given the impact of first-line chemotherapy on the natural history of the disease, the influence of disease control on treatment-free survival, and the recent evidence of a strong correlation between nonprogression and OS, these data should be considered when new studies are designed comparing standard with innovative regimens or combining them with novel compounds.</p> <p>In view of the results of a cisplatin versus carboplatin meta-analysis, one could object that the apparent superiority of gemcitabine over paclitaxel might be a result of the usual association of the two agents with cisplatin versus carboplatin, respectively.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Qualität der aufgenommenen Studien nicht untersucht. Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Haaland B, 2014:</b></p> <p>Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations [17]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>This meta-analysis compares gefitinib, erlotinib, afatinib, and chemotherapy.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced non-small-cell lung cancer  <b>Intervention:</b> gefitinib, erlotinib, or afatinib; first-line therapy  <b>Komparator:</b> chemotherapy  <b>Endpunkte:</b> PFS, ORR, OS, AEs  <b>Suchzeitraum:</b> "last five years" (nicht spezifiziert)  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 11 (Gesamtzahl k.A.; Range [42; 251]). Nur: randomized phase 3 clinical trials  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> k.A.  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> <math>I^2</math> statistics and predictive intervals (PIs)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>PFS</b></p> <p>Hazard ratio meta-estimates</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gefitinib versus chemotherapy 0.44 (95% confidence interval [CI] 0.31–0.63; 95% PI, 0.22–0.88),</li> <li>• erlotinib versus chemotherapy 0.25 (95% CI, 0.15–0.42; 95% PI, 0.11–0.55),</li> <li>• afatinib versus chemotherapy 0.44 (95% CI, 0.26–0.75; 95% PI, 0.20–0.98),</li> <li>• erlotinib versus gefitinib 0.57 (95% CI, 0.30–1.08; 95% PI, 0.24–1.36),</li> <li>• afatinib versus gefitinib 1.01 (95% CI, 0.53–1.92; 95% PI, 0.41–2.42),</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erlotinib versus afatinib 0.56 (95% CI, 0.27–1.18; 95% PI, 0.22–1.46).</li> </ul> <p>Results for overall response rate and disease control rate were similar.</p> <p><b>OS:</b> There was no evidence that gefitinib, erlotinib, or afatinib improved overall survival compared with chemotherapy</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Gefitinib, erlotinib, and afatinib out-performed chemotherapy in terms of progression-free survival, overall response rate, and disease control rate. Differences among gefitinib, erlotinib, and afatinib were not statistically significant.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Qualität der aufgenommenen Studien nicht untersucht Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt. EGFR Mutationen treten gehäuft beim Adenokarzinom auf</p>
<p><b>Jiang J et al., 2013:</b></p> <p>Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials [21]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>to compare the efficacy and toxicity of <b>paclitaxel plus platinum (TP)</b> with <b>gemcitabine plus platinum (GP)</b> in untreated advanced non-small-cell lung cancer by a meta-analysis.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients must be cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage, patients must be chemotherapy-naive  <b>Intervention:</b> paclitaxel plus platinum (TP)  <b>Komparator:</b> gemcitabine plus platinum (GP)  <b>Endpunkt:</b> efficacy, toxicity  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> bis 2010  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 6 (n=2.793)  <b>Qualitätsbewertung:</b> Jadad. Alle eingeschlossenen Studien hatte mittlere Qualität, da keine Studie doppelt verblindet war</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>1-Jahres-Überleben (6 trials):</b> no statistically significant difference (RR = 0.99, 95% CI = 0.90–1.09, p = 0.87; I<sup>2</sup>=6%)</p> <p><b>Gesamtüberleben (6 trials):</b> no statistically significant difference (RR = 1.06, 95% CI = 1.00–1.13, p = 0.07; I<sup>2</sup>=16%)</p> <p><b>Response (6 trials):</b> no statistically significant difference (RR = 0.99, 95 % CI = 0.88–1.13, p = 0.92, I<sup>2</sup>=9%)</p> <p><b>Toxicity:</b> Grade 3–4 nausea or vomiting was less frequent in the TP than the GP group (10.5 vs. 17.4 %, RR = 0.53, 95 % CI = 0.35–0.78, p = 0.002). Grade 3–4 sensory neuropathy and fatigue were comparable between the TP and GP arms. Grade 3–4 anemia (8.8 vs. 22.4 %, RR = 0.37, 95 % CI =</p>

	<p>0.30–0.45, <math>p &lt; 0.00001</math>) and thrombocytopenia (8.8 vs. 47.8 %, <math>RR = 0.20</math>, 95 % <math>CI = 0.14–0.27</math>, <math>p &lt; 0.00001</math>) were less frequent in the TP than the GP group.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>As there were no double-blind trials, the highest quality scores of the 6 trials according to Jadad's method were 3, and all 6 trials scored 3</p> <p>Paclitaxel plus platinum had similar efficacy and less toxicity compared with gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Jiang J et al., 2013:</b></p> <p>Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets for chemotherapy-naive advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents [20]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The aim was to compare the efficacy between doublets of third-generation agents (non-platinum) and doublets of platinum plus a third-generation agent (platinum-based) for chemotherapy-naive advanced non-smallcell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage and chemotherapy-naive</p> <p><b>Intervention:</b> non-platinum doublets (two-third generation agents combination)</p> <p><b>Komparator:</b> platinum-based doublets (cisplatin or carboplatin combined with a thirdgeneration agent)</p> <p><b>Endpunkte:</b> Primär: OS, sekundär; PFS, RR; toxicity</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 2000 bis 2010</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 16 (Gesamtzahl k.A.)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> assessed with the components recommended by the Cochrane Collaboration</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Cochran Q statistic Kein Hinweis auf Publikationsbias (Begg's funnel plot)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>OS:</b> pooled <math>HR = 1.03</math>, 95 % <math>CI = 0.98–1.08</math>, <math>p = 0.29</math></p> <p><b>RR:</b> Pooled <math>RR = 0.99</math>, 95 % <math>CI = 0.90–1.08</math>, <math>p = 0.24</math></p> <p><b>PFS:</b> pooled <math>HR</math> : platinum-based doublets might have an advantage in PFS compared with non-platinum doublets (<math>HR = 1.06</math>, 95 % <math>CI = 1.01–1.12</math>, <math>p = 0.03</math>).</p> <p><b>Toxicity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The Grade 3–4 nausea or vomiting, anemia, neutropenia,</li> </ul>

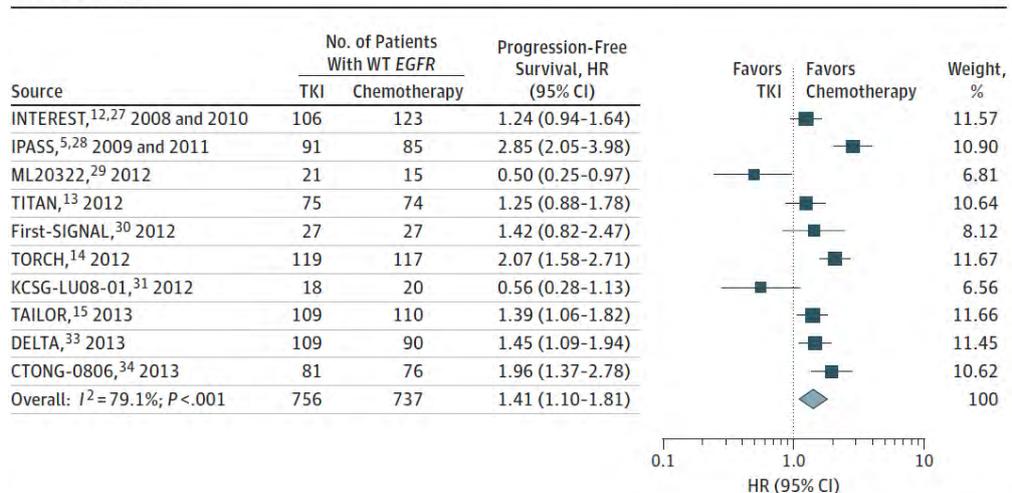
	<p>thrombocytopenia, alopecia, and hearing loss of <b>vinorelbine plus gemcitabine</b> may be less frequent than platinum-based doublets, while grade 3–4 constipation of vinorelbine plus gemcitabine may be more frequent than platinum-based doublets.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The grade 3–4 toxicity of <b>vinorelbine plus paclitaxel</b> may be comparable with platinum-based doublets excepted for neutropenia and allergy, which might be more frequent in <b>vinorelbine plus paclitaxel</b> group.</li> <li>• <b>Gemcitabine plus paclitaxel</b> was more tolerable than platinum-based doublets on the whole according to anemia, neutropenia, thrombocytopenia except grade 3–4 peripheral neuropathy and alopecia.</li> <li>• <b>Gemcitabine plus carboplatin</b> caused especially more grade 3–4 anemia, neutropenia, thrombocytopenia and hemorrhage than gemcitabine plus paclitaxel.</li> <li>• <b>Gemcitabine plus docetaxel</b> caused less nausea or vomiting, diarrhea, anemia and neutropenia, but more lung toxicity than platinum-based doublets.</li> <li>• <b>Vinorelbine plus cisplatin</b> may cause more grade 3–4 peripheral neuropathy than gemcitabine plus docetaxel.</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets with different toxicity profile for chemotherapy-naïve advanced NSCLC in the era of third generation agents.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Lee JK et al., 2014:</b> Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis [24]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Current guidelines recommend both epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and cytotoxic chemotherapy drugs as standard treatment options for patients with wild-type (WT) EGFR who were previously treated for non-small cell lung cancer (NSCLC). However, it is not clear that EGFR TKIs are as efficacious as chemotherapy in patients with WT EGFR.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients with advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV)</p> <p><b>Intervention:</b> first-generation EGFR TKI (erlotinib and gefitinib)</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS, OR, PFS</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> Bis 12/2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 11 (1605)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Risk of bias assessment (supplement). Alle Studien waren open-label. Randomisierung und Verblindung bei den meisten Studien adäquat</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> I<sup>2</sup></p>

### 3. Ergebnisdarstellung

#### PFS

- significantly longer PFS with chemotherapy than with TKI in the patients with WT EGFR (HR, 1.41; 95% CI, 1.10-1.81);
- a significant statistical heterogeneity was noted in this analysis ( $I^2 = 79.1\%$ )
- Für PFS in der Subgruppenanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied für TKI vs. Placebo in der Erstlinie

Figure 2. Progression-Free Survival From the 10 Randomized Controlled Trials Comparing EGFR TKI With Chemotherapy



The size of the data markers (squares) corresponds to the weight of the study in the meta-analysis. The treatment effects were calculated with a random-effects model.

**OR:** OR was significantly higher with chemotherapy (92/549, 16.8%) compared with TKI (39/540, 7.2%; RR of nonresponse for TKI, 1.11; 95% CI, 1.02-1.21)

**OS:** No statistically significant difference. HR for TKI (1.08; 95% CI, 0.96-1.22)

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Among patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, conventional chemotherapy, compared with first-generation EGFR TKI, was associated with improvement in PFS but not overall survival.

Limitierungen:

- a large number of trials had available data on the EGFR mutation status in only a small portion of the enrolled patients
- toxicity: not possible to perform an analysis to deal with such a concern because reports of adverse events from each subgroup were not available

	<p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Der Großteil der Studien hatten Patienten in der Zweit- oder Drittlinie eingeschlossen. Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt. EGFR Mutationen treten gehäuft beim Adenokarzinom auf</p>
<p><b>Ku GY et al., 2011:</b></p> <p>Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials [22]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To perform a meta-analysis of the most updated results of these studies to better quantify the toxicities and clinical benefits of gefitinib over chemotherapy.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced (stage IIIB/IV) NSCLC  <b>Intervention:</b> gefitinib  <b>Komparator:</b> chemotherapy  <b>Endpunkte:</b> PFS, OS, ORR, toxicity  <b>Suchzeitraum:</b> k.A.  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 5 (1617)  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> k.A.  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> k.A.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>PFS:</b> While median PFS was not different compared to the chemotherapy group (5.7 vs. 5.8 months), the 12-month PFS rate was 25% vs. 7% respectively (hazard ratio for progression 0.74, <math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p><b>OS:</b> No statistically significant difference. Hazard ratio 1.64, <math>p = 0.211</math></p> <p><b>QoL:</b> QoL was analyzed in both the IPASS and first-SIGNAL studies. In the IPASS study, QoL was analyzed using the FACT-L, TOI and LCS instruments. The gefitinib group had better QoL and nominal symptom reduction compared to the chemotherapy group, with odds ratios (p values) for the respective measures of 1.34 (0.01), 1.78 (<math>&lt;0.001</math>) and 1.13 (0.30).</p> <p><b>Toxicity:</b> Representative toxicities include fatigue, which was significantly more common in the chemotherapy arms. In the North-East Japan, West Japan and IPASS studies, the cumulative incidence of fatigue of any grade in the gefitinib arms was 18% (148 of 808) vs. 46% (363 of 790) in the chemotherapy arms (odds ratio 0.24, <math>p &lt; 10^{-15}</math>). Nausea was also more common in the chemotherapy arms of the North-East Japan and IPASS trials, where 51% (344 of 677) of the patients experienced any grade nausea vs. 17% (116 of 694) in the gefitinib arms (odds ratio 0.19, <math>p &lt; 10^{-15}</math>). Patients receiving chemotherapy also experienced significantly more myelosuppression. As an example, the incidence of all-grade and grade <math>\geq 3</math> neutropenia was much less common in the gefitinib arms (7% vs. 84% and 3% vs. 69%, respectively). Across the studies, the odds ratio for grade <math>\geq 3</math> neutropenia for gefitinib vs. chemotherapy was 0.01 (<math>p &lt; 10^{-15}</math>).</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>The results of our metaanalysis confirm the results of the individual trials:</p>

	<p>initial gefitinib is associated with a higher ORR and PFS as well as superior toxicity and QoL profiles as compared to chemotherapy. These benefits are seen in Asian patients who are selected by clinicopathologic characteristics associated with the presence of an EGFR mutation but are even more pronounced in patients with known EGFR mutations. In these studies, there was no OS benefit for upfront gefitinib over chemotherapy, quite possibly because most patients treated initially with chemotherapy received and benefited from an EGFR TKI at progression.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Lee CK et al., 2013:</b> Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis [23]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We examined the impact of <b>EGFR-tyrosine kinase inhibitors</b> (TKIs) on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations  <b>Intervention:</b> of EGFR-TKIs monotherapy, EGFR-TKIs and chemotherapy  <b>Komparator:</b> chemotherapy, placebo, best supportive care  <b>Endpunkt:</b> PFS, OS  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> 2004 bis 2012  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> k.A.  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 23 (n=14 570)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>First-line therapy (13 trials)</u></p> <p><b>Overall survival:</b> no statistically significant difference between EGFR-TKI-based therapy and other therapy. Neither for EGFRmut+ patients (11 trials) nor for EGFRmut- patients (6 trials).</p> <p><b>PFS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFRmut+ patients (12 trials): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy (HR = 0.43; 95% CI = 0.38 to 0.49; p &lt; 0.001)</li> <li>• EGFRmut- patients (7 trials): no statistically significant difference</li> <li>• Sensitivity analysis (EGFR-TKIs combined with chemotherapy vs. chemotherapy alone): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy (EGFRmut+: HR = 0.54, 95% CI = 0.30 to 0.95, p = 0.04; EGFRmut-: HR = 0.82, 95% CI = 0.68 to 0.98, p = 0.03)</li> <li>• Sensitivity analysis (EGFR-TKIs monotherapy vs. chemotherapy): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy in EGFRmut+ subgroup (HR = 0.42; 95% CI = 0.37 to 0.48; p &lt; 0.001). Increased risk in the EGFRmut- subgroup (HR = 1.56; 95% CI = 1.36 to</li> </ul>

	<p>1.80; <math>p &lt; 0.001</math>)</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Treatment with EGFR-TKIs statistically significantly delays disease progression in EGFRmut+ patients but has no demonstrable impact on OS. These findings support assessment of EGFR mutation status before initiation of EGFR-TKIs treatment and indicate that EGFR-TKIs should be considered as front-line therapy in EGFRmut+ patients with advanced NSCLC.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt. EGFR Mutationen treten gehäuft beim Adenokarzinom auf</p>
<p><b>Li C et al., 2010:</b></p> <p>Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a literature-based meta-analysis [25]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To compare the activity, efficacy, and toxicity of <b>gemcitabine plus paclitaxel</b> versus <b>carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel</b> in patients with untreated advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients were confirmed pathologically to have NSCLC and to be in clinical stage III or IV.  <b>Intervention:</b> gemcitabine plus paclitaxel  <b>Komparator:</b> carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel  <b>Endpunkt:</b> survival, ORR, toxicity  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> up to 2009  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> k.A.  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 4 (n=2.186)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Survival:</b> no statistically significant difference  <b>ORR:</b> statistically significant difference in favor of gemcitabine plus paclitaxel (OR = 1.20; 95% CI = 1.02–1.42; <math>p = 0.03</math>, <math>I^2=0\%</math>)  <b>Toxicity:</b> Grade 3–4 nausea and vomiting are similar, while significant decreases in grade 3–4 neutropenia, anemia, and thrombocytopenia were observed with the gemcitabine and paclitaxel combination</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>We conclude that adding carboplatin to either gemcitabine or paclitaxel would increase the prevalence of hematologic side effects while not improving on the treatment response of gemcitabine plus paclitaxel.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p>

	Keine Hinweise zur Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien, keine Angaben zu Interessenskonflikten. Keine Information über Therapielinie in den eingeschlossenen Studien. Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.
<p><b>Liang W et al., 2014:</b></p> <p>Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations [26]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Several EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib are currently available as treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who harbor EGFR mutations. However, no head to head trials between these TKIs in mutated populations have been reported, which provides room for indirect and integrated comparisons. Thus, in the current study, we sought to provide some useful information about comparison between these four agents through integrating and indirect methods, expecting this message will be helpful for physicians and patients in decision-making.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>a) pair-wise meta-analyses with a random-effects model to synthesize studies comparing the same pair of treatments</p> <p>b) random-effects network within a Bayesian framework using Markov chain Monte Carlo methods (translated binary outcomes of survival analysis and binary outcomes of ORR within studies and specified the relations among the ORs across studies making different comparisons as previously reported)</p> <p><b>Population:</b> patients with advanced NSCLC that presents activating EGFR mutations advanced NSCLC: defined as stage III or IV disease that was not feasible to surgical treatment or radiotherapy</p> <p><b>Intervention:</b> one TKI (including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib), first-line or second-line</p> <p><b>Komparator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• one TKI (including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib) or</li> <li>• standard chemotherapy (defined as platinum-based third generation doublets for first-line treatments or pemetrexed/ docetaxel for second-line treatments).</li> </ul> <p>Since the dominant histological type of patients with EGFR mutation was nonsquamous carcinoma in which pemetrexed were proved to yield superior efficacy compared with other third-generation chemotherapy agents, we also included studies that compared pemetrexed-based regimen with pemetrexed-free regimen in order to optimize the network.</p> <p><b>Endpunkte:</b> ORR, OS, PFS</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> Bis 03/2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 12 (1821) Nur phase III RCTs</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> QUORUM and the Cochrane Collaboration guidelines. Ergebnis der Qualitätsbewertung nicht berichtet</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> inconsistency statistic (<math>I^2</math>)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>12 phase III RCTs that compared erlotinib, gefitinib, icotinib, afatinib or chemotherapy in chemo-naive or previously treated advanced NSCLC</p>

patients. Davon 8 RCTs mit den AM als first-line Therapie

### Pooled weighted outcomes

**Table 2.** Pooled Weighted Outcomes and Direct Meta-Analysis.

	TKIs (95% CI)	Chemotherapy (95% CI)	Odds Ratio (95% CI, P value)
<b>ORR</b>	66.6% (0.596, 0.729)	30.9% (0.245, 0.381)	5.46 (3.59, 8.30; P<0.00001)
<b>1-year PFS</b>	42.9%(0.366, 0.494)	9.7% (0.058, 0.158)	7.83 (4.50, 13.61; P<0.00001)
<b>1-year OS</b>	79.2% (0.745, 0.833)	78.9% (0.709, 0.852)	1.04 (0.79, 1.36; P=0.79)
<b>2-year OS</b>	49.7% (0.432, 0.563)	51.0% (0.431, 0.589)	0.95 (0.76, 1.17; P=0.62)

- pooled ORR and PFS of EGFR-TKIs were significant higher than standard chemotherapy
- TKIs yielded higher 1-year PFS than standard chemotherapy
- No difference in 1- and 2-year OS

### Network Meta-Analyses for Efficacy and Toxicities

erlotinib, gefitinib, icotinib and afatinib shared equivalent efficacy in all outcome measures by showing no significant differences in ORs while all TKIs were better than chemotherapy (assessment of icotinib was not available neither in comparison of OS data nor in network 2). Coherence between direct and indirect comparisons based on networks was confirmed.

We selected rash and diarrhea, which are the most common TKIspecific toxicities, as the representative of treatment-related toxicities. Patients who received afatinib experienced more severe diarrhea compared with the other three TKIs. In terms of rash, afatinib is significant severer than gefitinib while no other significant difference was observed among the rest comparisons.

Afatinib and erlotinib had significant more grade 3 to 4 diarrhea or diarrhea compare with gefitinib and icotinib.

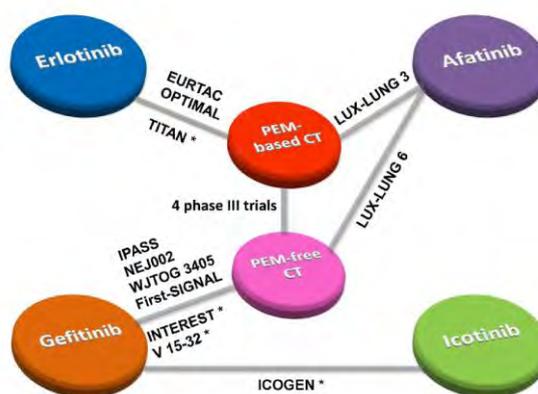


Figure 3. Network established for multiple treatment comparisons. Solid lines between drugs represented the existence of direct comparisons. PEM, pemetrexed; \* Second-line studies

According to network 2 (1st-line studies only), the cumulative probabilities of being the most efficacious treatments were (ORR, 1-year PFS, 1-year OS, 2-year OS):

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erlotinib (61%, 61%, 15%, 19%),</li> <li>• gefitinib (2%, 10%, 7%, 19%),</li> <li>• afatinib (36%, 29%, 30%, 27%),</li> <li>• whereas outcomes of icotinib were not assessable</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>In conclusion, this network meta-analysis indicated that erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib shared equivalent efficacy but presented different efficacy-toxicity pattern for EGFR-mutated patients according to current evidences.</p> <p><b>Limitations:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS data in mutant population of ICOGEN were not available hence we could not evaluate the survival benefits of icotinib</li> <li>• comparisons in terms of OS were onfounded by subsequent treatments</li> <li>• performance of icotinib in first-line setting was not available could not assess some important molecular markers including T790M status in the population which might have effects on the efficacy of TKIs and cause bias</li> <li>• established networks lacked sufficient direct comparisons between TKIs</li> </ul> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt. Die meisten Patienten hatten kein Plattenepithelkarzinom.</p>
<p><b>Mörth C et al., 2014:</b></p> <p>Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies [27]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The purpose of this study was to compare the efficacy and tolerability of first-line treatment with combination versus single agent chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) 2.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NCSLC mit PS 2  <b>Intervention:</b> combination chemotherapy  <b>Komparator:</b> single agent chemotherapy  <b>Endpunkte:</b> Primär: OS; sekundär: PFS, ORR  <b>Suchzeitraum:</b> Bis 07/213  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 12 (1114)  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane's risk of bias tool.  Adäquate Randomisierung bei allen eingeschlossenen Studien. Keine Studie war doppelt verblindet durchgeführt  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Durchgeführt (<math>I^2</math>)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>OS (11 Studien, 1114 Patienten):</b></p>

- significant improvement in OS in favor of combination treatment compared with single-agent chemotherapy (HR:0.79, 95% CI: 0.71–0.88, p-value < 0.001)
- both for studies dedicated to patients with PS 2 and those that performed subgroup analysis based on PS (HR: 0.73, 95% CI: 0.62–0.87 for studies dedicated to PS 2 and HR: 0.83, 95% CI: 0.72–0.96 for studies with subgroup analysis, p-value for subgroup difference = 0.30)
- improvement in OS was more pronounced in trials with platinum-based combination versus single-agent therapy (HR: 0.71, 95% CI: 0.61–0.81) while no difference was observed in studies with non-platinum based combination (HR: 0.96, 95% CI: 0.80–1.15) (p-value for subgroup difference = 0.009) (Fig. 2)
- no statistical heterogeneity was observed

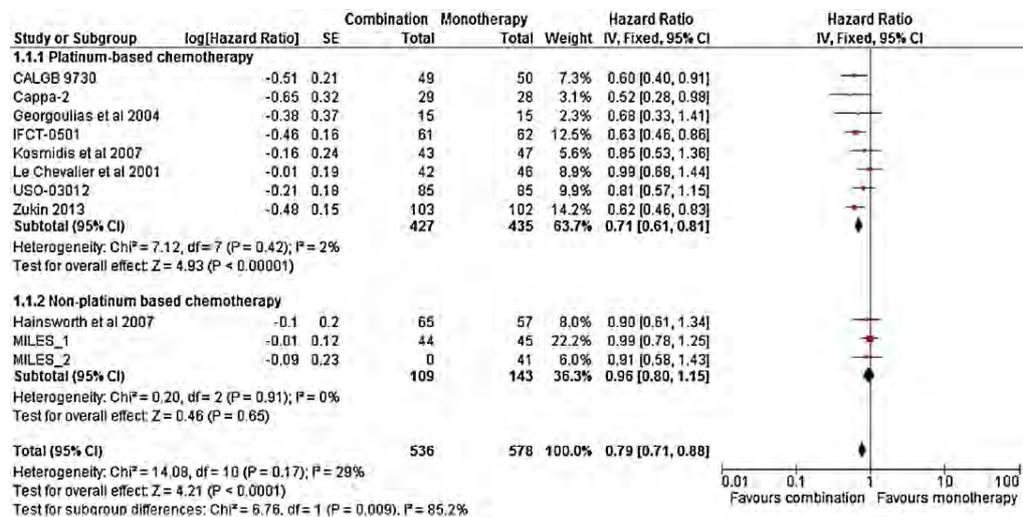


Fig. 2. Forest plot for overall survival (with subgroup analysis based on the administration of platinum-based or non-platinum based chemotherapy in combination arms). The size of the squares indicates the weight of the study. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). The diamond indicates the summary hazard ratio. Values lower than one indicate survival advantage of combination chemotherapy.

**Table 2**  
Meta-analyses of grade III-IV adverse events.

Toxicity grade III-IV	No of studies	No of patients analyzed	Pooled OR (95% CI)	p-Value
<b>Hematologic</b>				
Anemia	4	519	3.12 (1.55–6.27)	0.001
Trombocytopenia	4	519	12.81 (4.65–33.10)	<0.001
Neutropenia	4	519	7.91 (3.97–15.78)	<0.001
<b>Non-hematologic</b>				
Febrile neutropenia	3	432	0.32 (0.05–2.06)	0.23
Fatigue	3	349	0.75 (0.40–1.40)	0.36
Nausea	3	432	1.21 (0.05–29.34)	0.91

**PFS (5 Studien, 522 Patienten):** combination chemotherapy resulted in statistically significant longer PFS compared with single agent chemotherapy (HR: 0.61, 95% CI: 0.45–0.84, p-value = 0.002)

**ORR (8 Studien, 822 Patienten):** was higher in patients that received combination chemotherapy compared with those received single agent (OR: 2.20, 95% CI: 1.42–3.39, p-value < 0.001)

**grades III and IV toxicity (4 Studien):** Due to lack of adequate data, we

	<p>couldnot perform meta-analysis on the incidence of other toxicities.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>This meta-analysis provides evidence supporting the use of combination chemotherapy in patients with NSCLC and PS 2. However, the patients should be informed about the higher risk for toxicity with the combination chemotherapy and the final treatment strategy should be individualized</p> <p><b>Limits:</b></p> <p>unable to investigate whether the survival benefit with combination chemotherapy is similar on different histological subtypesof lung cancer</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>NICE, 2013:</b></p> <p>Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation [2]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy currently licensed in Europe and recommended by NICE, for adult patients with locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> locally advanced or metastatic NSCLC  <b>Intervention:</b> chemotherapy drug regimens that are currently licensed in Europe and are recommended by NICE in a monotherapy or in combination, first line  <b>Komparator:</b> platinum (PLAT) drug  <b>Endpunkte:</b> Overall survival (OS), OS at 1 and 2 years, progression-free survival (PFS), time to progression (TTP), tumour overall response rate, quality of life (QoL) and adverse events (AEs).  <b>Suchzeitraum:</b> 1990 bis 2010  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 23 (11 428); nur RCTs und SRs</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>OS.</b> Among NSCLC patients with squamous disease, there were no statistically significant differences between any of the four chemotherapy regimens (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT, VNB + PLAT) in terms of increasing OS. However, both the direct and indirect evidence suggests a potential non-statistically significant advantage in terms of OS for GEM + PLAT [direct meta-analysis 1: hazard ratio (HR) = 1.08; 95% confidence interval (CI) 0.98 to 1.20] and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1: HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixed-treatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT.  Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion. For patients with non-squamous NSCLC there is borderline statistically significant evidence to</p>

suggest that PEM + PLAT increases OS compared with GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.85; 95% CI 0.73 to 1.00). However, there is no statistically significant evidence to suggest that PEM + PLAT compared with GEM + PLAT increases PFS (mixed-treatment comparison 1, HR = 0.85; 95% CI 0.74 to 0.98). Among patients with EGFR M+ status, OS was not statistically significantly different in those treated with GEF and those receiving PAX + PLAT or in those treated with GEF compared with those treated with DOC + PLAT.

**PFS.** There was a statistically significant improvement in PFS among those patients treated with GEF compared with those treated with DOC + PLAT or PAX + PLAT. However, there was significant quantitative heterogeneity between the two trials comparing GEF with PAX + PLAT, which requires further exploration. It remains unknown whether or not the clinical effectiveness of PEM + PLAT is superior to that of GEF monotherapy for patients with non-squamous disease. The relative clinical effectiveness of PEM + PLAT in patients who are EGFR M+ is unknown.

**QoL** (insgesamt 12 Studien). Seven trials reported no significant difference in QoL and four trials reported some significant differences between treatment groups. A lack of reporting of QoL data is a feature of the great majority of trials assessing outcomes of treatment for patients with NSCLC. This, despite its relevance to patients and clinicians, is a major shortcoming of lung cancer research. Measuring QoL outcomes in patients with advanced NSCLC is difficult mainly because of the severity of symptoms, the side effects of chemotherapy and early deaths associated with NSCLC. However, the British Thoracic Oncology Group Trial 2 has shown that it is feasible to collect QoL data in patients with performance status (PS) 0–2, stage IIIB/IV NSCLC disease within a clinical trial setting.

A number of instruments/tools that measure QoL were employed in the included trials. The EORTC QLQ-C30 and the lung cancer-specific module QLQ-LC13 were used in five trials, the LCSS by three trials, and the FACT-L32 questionnaire by three trials.

Four reported some significant differences between treatment groups for QoL; however, in one of these trials,<sup>3</sup> results after two cycles of chemotherapy favoured the PAX + CARB arm over the VNB + CIS arm, and results after four cycles favoured the VNB + CIS arm. In one trial, significantly more patients in the GEF group than in the PAX + CARB group had a clinically relevant improvement in QoL, as assessed by scores on the FACT-L questionnaire (odds ratio = 1.34; 95% CI 1.06 to 1.69;  $p = 0.01$ ) and by scores on the Trial Outcome Index (TOI) (which is the sum of the physical well-being, functional well-being and lung cancer subscale scores of FACT-L; odds ratio = 1.78; 95% CI 1.40 to 2.26;  $p < 0.001$ ).

**AEs.** Across all the chemotherapy arms of the included trials, the most common AEs were neutropenia, anaemia and leucopenia. Rates of haematological AEs were similar for all the chemotherapy drugs with the exception of GEF, which appears to be associated with a significantly lower overall AE rate than some of the other drugs. The trials often varied in the way that AEs were defined, measured and reported.

### **Patienten mit Plattenepithelkarzinom**

The PLAT-based doublets of DOC, GEM, PAX and VNB had relatively more data points for all outcomes than the newer PEM + PLAT regimen and GEF monotherapy. In general, there was consistency between the results of the direct meta-analyses and the mixed-treatment comparison analyses, and very good consistency across individual trials in the within-group comparisons.

**OS:** The evidence related to outcomes for patients with squamous disease demonstrates that there are no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT or VNB + PLAT). However, both the direct and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 1.08; 95% CI 0.98 to 1.20) and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixed treatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT, although this advantage is not statistically significant. Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion.

**PFS:** Only seven trials were included in the PFS analysis and the majority of these trials used slightly different definitions of PFS. There was no evidence of any significant difference in PFS for GEM + PLAT compared with VNB + PLAT. There was insufficient evidence to conclude whether or not there were any statistically significant differences in PFS between the other third-generation chemotherapy comparators.

### **EGFR-positive Patienten**

**OS:** For patients with EGFR M+ status, there is no statistically significant difference in OS between GEF compared with PAX + PLAT and between GEF compared with DOC + PLAT. There is evidence of a statistically significant improvement in PFS with GEF compared with DOC + PLAT.

**PFS:** Although there is also evidence of a statistically significant improvement in PFS with GEF compared with PAX + PLAT the significant heterogeneity between trials means the PFS results should be viewed with caution.

## **4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren**

The mix of patient population is now expected to be taken into consideration at the time of trial design as demonstrated in the PEM and GEF trials. Making comparisons across the six available first-line chemotherapy treatments is therefore limited by the comparability of the treatment populations in the published trials.

- there were few trials with fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials
- very few trials reported QoL data; AEs from the different trials were difficult to compare; QoL: variety of instruments/tools
- CARB and CIS were treated as being similarly effective in the clinical analyses; and owing to the large volumes of data available for patients with lung cancer,
- the methods employed in the review do not always match the methods stated in the original protocol

<p><b>NIHR, 2011:</b></p> <p>Clinical and cost effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. Health, Technology Assessment [18]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line <b>chemotherapy</b> currently licensed in Europe and recommended by NICE, for adult patients with locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Chemotherapy-naive adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> Any first-line chemotherapy treatment currently licensed in Europe and approved by NICE including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLAT-based chemotherapy (CARB or CIS) in combination with DOC, GEM, PAX or VNB</li> <li>• PEM + CIS</li> <li>• Single-agent therapy – GEF</li> </ul> <p><b>Komparator:</b> Any first-line chemotherapy treatment currently licensed in Europe and approved by NICE for the first-line treatment of patients with locally advanced and metastatic NSCLC</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, PFS, TTP, ORR, AE, HRQoL</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 2000-2009</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten</b> (Gesamt): 23 RCTs (n=11.428)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>Non-small cell lung cancer patients with squamous disease (18 RCTs, 7.382 patients):</u></p> <p><b>Overall survival:</b> Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum</li> <li>• Gemcitabine plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> <li>• Vinorelbine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum</li> <li>• Vinorelbine plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> <li>• Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> </ul> <p><b>PFS:</b> statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vinorelbine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum (1 RCT, 140 patients): statistically significant suggesting an advantage for VNB + CIS (HR = 1.52; 95% CI 1.06 to 2.17)</li> </ul> <p>kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine plus platinum compared with vinorelbine plus platinum</li> <li>• Gemcitabine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum</li> <li>• Gemcitabine plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> <li>• Vinorelbine plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> </ul> <p><u>Epidermal growth factor receptor mutation-positive population.</u></p>
--	--

	<p><b>Overall survival:</b> Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel plus platinum compared with gefitinib</li> <li>• Docetaxel plus platinum compared with gefitinib</li> <li>• Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> </ul> <p><b>PFS:</b> statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel plus platinum compared with gefitinib (2 RCTs, 491 patients) (HR = 0.38; 95% CI 0.24 to 0.60, I<sup>2</sup>=78,8%)</li> <li>• Docetaxel plus platinum compared with gefitinib (1 RCT, HR = 0.49; 95% CI 0.33 to 0.73)</li> </ul> <p>kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Overall, the quality of the included RCTs was poorer than expected – there were few trials with fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials. In addition, it is generally agreed that RCTs typically include patients who are generally fitter and younger than patients receiving treatment in routine clinical practice and that outcomes from RCTs are not always of the same magnitude as those gained from routine care. Caution is therefore required when interpreting and comparing the results of these trials, in particular the results generated through meta-analysis and mixed-treatment comparison.</p> <p>The evidence related to outcomes for patients with squamous disease demonstrates that there are no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT or VNB + PLAT). However, both the direct and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 1.08; 95% CI 0.98 to 1.20) and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixedtreatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT, although this advantage is not statistically significant. Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion.</p>
<p><b>Ouyang PY et al., 2013:</b> Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis [28]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Controversy continues regarding the role of the addition of EGFR–TKIs in patients receiving chemotherapy. Therefore, we conducted this meta-analysis to comprehensively estimate the treatment effect of the combined regimen on PFS and overall survival (OS) based on characteristics of patients.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> chemotherapy-naive patients with advanced NSCLC  <b>Intervention:</b> Chemotherapy, first-line treatment  <b>Komparator:</b> EGFR–TKI monotherapy or the combined regimen of EGFR–TKI and chemotherapy  <b>Endpunkte:</b> PFS, OS  <b>Suchzeitraum:</b> Nur: prospective randomized controlled trials (phase II or</p>

	<p>III)  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 8 (4585)  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> examined the randomization procedure, estimation of sample size, blinding, loss to follow-up, dropout and if the intention-to-treat analysis. Insgesamt hohe Qualität  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Chi-square test and I<sup>2</sup> statistic  <b>Publication Bias:</b> Begg's test and Egger's test</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Unselected Patients (4 Studien)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS:</b> Significant PFS benefit was observed from the combined regimen of TKIs and chemotherapy (HR= 0.81, 95% CI 0.69–0.95, P = 0.01; Figure 2a) based on random-effects model, due to significant heterogeneity (Chi2 = 35.17, P&lt;0.001; I<sup>2</sup> = 80%).</li> <li>• <b>OS:</b> no evidence of improvement in OS with the combined regimen (HR= 1.01, 95% CI 0.93–1.08, P = 0.87, fixed-effects model)</li> </ul> <p><b>Selected Patients by EGFR-Mutation Status (4 Studien)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS:</b> combined regimen was superior over chemotherapy or TKIs monotherapy with a significant improvement in PFS (HR= 0.48, 95% CI 0.28–0.83, P = 0.009); combined regimen also showed significant PFS benefit in the EGFR-mutation negative cohort, compared with chemotherapy or TKIs monotherapy (HR =0.84, 95% CI 0.72–0.98, p= 0.02)</li> <li>• <b>OS:</b> combined regimen marginally enhanced OS of EGFR-mutation positive patients (HR =0.67, 95% CI 0.44–1.00, P = 0.05), but not EGFR-mutation negative patients (HR =0.91, 95% CI 0.77–1.08, p= 0.27)</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>In conclusion, on the basis of this meta-analysis, combination of EGFR–TKIs and chemotherapy leads to PFS benefit as first-line treatment for advanced NSCLC, regardless of EGFR-mutation status, but has no demonstrable impact on OS. And there is a larger magnitude of PFS benefit for Asian patients, with sequential administration of EGFR–TKIs and chemotherapy. EGFR-mutation status is still a predictive biomarker of benefit with the combined regimen, for a larger magnitude of improvement in EGFR-mutation positive patients. This strategy deserved to be considered in the future although it is not approved for advanced NSCLC at the moment.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Pan G et al., 2013:</b>  Comparison</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>This study aims to assess the efficacy and safety of doubletargeted agents</p>

<p>of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis [29]</p>	<p>based on erlotinib in patients with advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Adult patients with advanced NSCLC  <b>Intervention:</b> doublets (erlotinib plus another targeted drugs)  <b>Komparator:</b> erlotinib  <b>Endpunkte:</b> OS, ORR,DCR (disease control rate), side effects  <b>Suchzeitraum:</b> Bis 11/2012, nur RCTs  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 5 (2100 Patienten)  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane risk of bias. Insgesamt gute Qualität der Studien  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> I<sup>2</sup></p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>mean age 63; 1,224 men and 876 women; 118 stage IIIB and 1,180 stage IV; 441 squamous cell cancers, 1,287 adenocarcinomas, and 372 other pathological types</p> <p>Effects: fixed effect models</p> <p><b>OS:</b> One-year OS did not significantly improve with doublets compared with single erlotinib (HR 1.06, 95 % CI 0.95–1.18, p=0.26; fixed effect model)</p> <p><b>ORR:</b> ORR were significantly superior with doublets (HR 1.49, 95%CI 1.13–1.98, p&lt;0.05;</p> <p><b>DCR (disease control rate):</b> HR 1.25, 95%CI 1.12–1.39, p&lt;0.05)</p> <p><b>Side effects/ AEs:</b> All grades of the most frequent side effects such as rash, anemia, diarrhea, anorexia, and fatigue were similar for two groups (HR 1.25, 95 % CI 0.99–1.58; 0.98, 95 % CI 0.78–1.24; 1.43, 95%CI 0.97–2.11; 1.18, 95%CI 0.84–1.65; 1.23, 95 % CI 0.86–1.77, respectively; random effect model). The grade ≥3 toxicity was not significantly different (HR 1.40, 95 % CI 0.97–2.01; random effect model). Some adverse events (e.g., alopecia, dyspnea, dry skin, hypertension, bleeding complications, stomatitis, interstitial lung disease, and thrombocytopenia) could not be analyzed precisely due to their low incidence.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>The results of this systematic review suggest that patients with advanced NSCLC might benefit from doublet-targeted therapy based on erlotinib compared to erlotinib alone. However, an individual patient data systematic review and meta-analysis are needed to give us a more reliable assessment of the size of benefits and to explore whether doublet therapy may be more or less effective for particular types of patients.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
---	--

<p><b>Petrelli et al., 2012:</b> Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials [30]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> To evaluate the benefit of <b>EGFR TKIs</b> in EGFR-mutated NSCLCs. Eligible studies included published randomized controlled trials in which erlotinib or gefitinib (alone or with chemotherapy) were compared with standard therapy</p> <p><b>2. Methodik</b> <b>Population:</b> Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutation, die entweder in der Erstlinie oder in späteren Behandlungslinien mit Erlotinib oder Gefitinib behandelt wurden <b>Intervention:</b> TKIs (allein oder + Chemotherapie) <b>Komparator:</b> Chemotherapie ohne TKI <b>Endpunkt:</b> OS, PFS, ORR <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs <b>Suchzeitraum:</b> bis 2011 <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 13 (n= 10 433)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b> 8 first line trials <b>Response rate</b> (7 trials, 994 patients, 3 trials erlotinib, 4 trials gefitinib): statistically significant difference in favor of EGFR TKI (RR, 2.09 [1.82, 2.39]; p=0.04; fixed-effects model) <b>OS:</b> no statistically significant difference</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b> In conclusion, NSCLCs harboring EGFR mutations derive greater benefit from erlotinib or gefitinib than from chemotherapy, either in first-line or subsequent lines of therapy. These agents double the chance of an objective response and reduce the risk of progression by about 70 % but do not increase OS.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien.</li> <li>• Daten zu OS und PFS liegen für first und second line nicht getrennt vor.</li> <li>• Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt. Die meisten Patienten hatten kein Plattenepithelkarzinom</li> </ul>
<p><b>Qi WX et al., 2012:</b> Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> to perform a systematic review and meta-analysis of all randomized controlled trials that compared the efficacy of <b>doublet versus single third-generation cytotoxic agent</b> as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p>

<p>for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [31]</p>	<p><b>Population:</b> elderly (older than 65 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer. First-line  <b>Interventionen:</b> doublet cytotoxic agents  <b>Komparator:</b> single third-generation cytotoxic agent  <b>Endpunkte:</b> OS, TTP, ORR, Toxicity  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> 1980-2011  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad. Keine Studie doppeltverblindet. Insgesamt mittlere Qualität auf Jadad Skala  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 10 (n= 2 510)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Overall survival (9 trials):</b> no statistically significant difference, HR of 0.84 (95% CI = 0.71–1.00, p = 0.053, I<sup>2</sup>=76.6%)</p> <p><b>1-year survival</b> (6 trials statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.17, 95 % CI = 1.02–1.35, p = 0.03, I<sup>2</sup>=47.1%)</p> <p><b>TTP (3 trials):</b> statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR = 0.76, 95 % CI = 0.60–0.96, p=0,022, I<sup>2</sup>=72.2%).</p> <p><b>ORR (10 trials):</b> statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.54, 95 % CI = 1.36–1.73, p = 0.0001, I<sup>2</sup>=0)</p> <p><b>Toxicity:</b> More incidences of grade 3 or 4 anemia, thrombocytopenia, and neurotoxicity were observed with doublet therapy. With respect to the risk of grade 3 or 4 neutropenia and nonhematologic toxicities such as diarrhea, fatigue, nausea, and vomiting, equivalent frequencies were found between the two groups</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Our meta-analysis showed that doublet therapy was superior to single-agent therapy as first-line treatment for elderly patients with advanced NSCLC in terms of OS, TTP, ORR, and 1-year SR, but more hematologic toxicities and neurotoxicity were observed with doublet therapy. Due to significant heterogeneity between randomized trials, we performed a subgroup analysis based on different chemotherapy regimens. Similar results were found in platinum-based doublet therapy, although the OS benefit with doublet therapy was not significant. Furthermore, gemcitabine-based doublet significantly increased ORR compared with single agent, but it did not translate into an increase in survival benefit.</p> <p>Platinum-based doublet therapy might be considered as first-line treatment for older patients to improve efficacy, but the optimal drug dosage and treatment schedule should be investigated in future prospective clinical trials. Gemcitabine-based doublet therapy could be considered for elderly patients who were not suitable for platinum-based chemotherapy due to its tendency to improve OS and 1-year SR.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Russo A et</b></p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p>

<p><b>al., 2009:</b> Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis [33]</p>	<p>To assess the efficacy and tolerability of <b>gemcitabine-based doublets</b> compared with <b>single-agent chemotherapy</b> for elderly patients with NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> elderly patients with stage IIIB/IV NSCLCs (individuals ages 65 through 79 years). First-line  <b>Intervention:</b> gemcitabine-based doublets  <b>Komparator:</b> third generation single-agent chemotherapy (vinorelbine, docetaxel, and paclitaxel)  <b>Endpunkt:</b> Survival, ORR, toxicity  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> 1966-2008  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 4 (n= 1.436)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>1-year survival:</b> no statistically significant difference (OR, 0.78; 95% CI, 0.57-1.06 [p=0.169])  <b>Overall response:</b> statistically significant difference in favor of doublets (OR, 0.65; 95% CI, 0.51-0.82 [p &lt;0 .001]).  <b>Toxicity:</b> gemcitabine-based doublets were associated with increases in thrombocytopenia (OR, 1.76; 95% CI, 1.12-2.76 [p=0.014]), but not in grade 3 or 4 hematologic or nonhematologic toxicities</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Gemcitabine-based doublets appeared to be effective and feasible compared with single agents in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC who were not suitable for full-dose, platinum-based chemotherapy</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien. Keine Angaben zu Interessenskonflikten. Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Shen et al., 2014:</b> Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To compare the VC and DC regimens in the first-line treatment of advanced NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> The patients involved were required to have pathological or cytological confirmation of advanced (stage IIIB/IV) NSCLC, with a performance status of 0-2 on the World Health Organization (WHO) scale, or a Karnofsky performance status of ≥80%.  <b>Intervention:</b> cisplatin plus vinorelbine (VC)  <b>Komparator:</b> cisplatin plus docetaxel (DC)  <b>Endpunkte:</b> 1-year survival rate , 2-year survival rate , safety</p>

<p>lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials [35]</p>	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis Mai 2013  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 9 RCTs (1 886)  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad Score. Alle Studien mit mittlerer Qualität im Jadad Score  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Wurden durchgeführt</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>Patients receiving DC therapy exhibited a significantly higher response rate [relative risk (RR)=0.83, 95% CI: 0.73-0.95 and P=0.007] and 2-year survival rate (RR=0.65, 95% CI: 0.50-0.84 and P=0.001). However, the 1-year survival rate for the two cisplatin-based regimens were comparable (RR=0.90, 95% CI: 0.81-1.01 and P=0.07). Patients receiving the VC regimen more frequently developed grade 3/4 leucopenia, anemia and vomiting, whereas those receiving DC chemotherapy were more prone to grade 3/4 diarrhea. The incidence of grade 3/4 neutropenia, thrombocytopenia and nausea were similar between the two arms. In conclusion, our study indicated that DC is superior to the VC regimen in terms of tumor response rate, 2-year survival rate and safety for the first-line treatment of advanced NSCLC.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>In conclusion, our study indicated that DC is superior to the VC regimen in terms of tumor response rate, 2-year survival rate and safety for the first-line treatment of advanced NSCLC.</p> <p><b>Limits:</b></p> <p>Our study was limited by the number and quality of the available RCTs. Although it may be difficult for phase II studies to produce reliable survival data, no significant heterogeneity was observed in the response rate or in the 1- and 2-year survival rates among the trials included in the analysis. This result of the 2-year survival analysis supports the decision to include all randomized phase II or III trials with prospectively recorded 2-year survival data. Furthermore, the survival data at 2 years of follow-up and some adverse effects were lacking in several trials, which may have led to a biased estimate.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Shi L et al., 2014:</b></p> <p>Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We performed a systematic review and meta-analysis to determine the incidence and the relative risk (RR) associated with the use of gefitinib and erlotinib.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients with advanced NSCLC, assigned to treatment with gefitinib or erlotinib  <b>Intervention:</b> Gefitinib oder Erlotinib  <b>Komparator:</b> Platinbasierte Chemotherapie, Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin oder Placebo  <b>Endpunkte:</b> Overall incidence of interstitial lung disease (ILD)  <b>Suchzeitraum:</b> Januar 2000 bis Oktober 2012</p>

<p>review and meta-analysis of clinical trials [36]</p>	<p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 29 RCTs (15 618). 17 Studien in der Erstlinie  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad Score. Mittlere Studienqualität</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>The overall incidence for all-grade ILD events was 1.2% (95% CI, 0.9–1.6%) among patients receiving gefitinib and erlotinib, with a mortality of 22.8% (95% CI, 14.6–31.0%). Compared with controls, the RR of all-grade ILD events associated with gefitinib and erlotinib was 1.53 (95% CI, 1.13–2.08; P = 0.006) using a fixed effects model.  The RR of fatal ILD events associated with EGFR TKIs treatment was 1.96 (95% CI, 1.03–3.72, P = 0.041) compared with control patients. The analysis was also stratified for drug type, study location, treatment arm, and treatment line, but no significant differences in RRs were observed.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Treatment with EGFR TKIs gefitinib and erlotinib is associated with a significant increase in the risk of developing both all-grade and fatal ILD events in advanced NSCLC.</p> <p><b>Limits:</b></p> <p>The National Cancer Institute’s common toxicity criteria grading system for ILD has its own limitations. No term specific for ILD is listed in NCI CTCAE v2.0 or v3.0. Also, the majority of trials included in this analysis reported ILD events in combined grades (all-grade, or high-grade), we cannot distinguish cases in each grade.  ILD is not a single disease, but encompasses many different pathological diseases. There were no uniform diagnostic criteria of ILD in various studies, also, the trials included in the analysis were performed at various centers, and the ability to detect ILD events might vary among these institutions, which could result in a bias of reported incidence rates.  The incidence of ILD events showed significant heterogeneity among the included studies. This might reflect differences in trial designs, sample sizes, concomitant chemotherapy, and many other factors among these studies. Despite these differences, the RRs reported by all of these studies showed remarkable homogeneity. In addition, calculation using the random-effects model for overall incidence estimation might minimize the problem.  The study might have a potential observation time bias because EGFR TKIs groups might have longer follow-up time than controls owing to the prolonged PFS that is often associated with the use of EGFR TKIs. However, most ILD events did not occur evenly over time, but in the early phase (first 4 weeks) of EGFR TKIs treatment .  This is a meta-analysis at the study level, data were abstracted from published clinical trial results, and individual patient information was not available. Therefore, subgroup analyses according to possible risk factors for the development of ILD, including preexisting pulmonary fibrosis, age, performance status, gender, smoking history, lung cancer histology, and the mutational status of EGFR, are not possible in this analysis.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom</p>
---	--

	durchgeführt.
<p><b>Wang F et al., 2011:</b> Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials [38]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> To define the efficacy of gefitinib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer.</p> <p><b>2. Methodik</b> <b>Population:</b> Chemotherapy-naive patients with NSCLC <b>Intervention:</b> Gefitinib therapy as first-line <b>Komparator:</b> Conventional therapy <b>Endpunkt:</b> PFS, OS <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs <b>Suchzeitraum:</b> up to 2011 <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> (1) generation of allocation concealment, (2) description of drop-outs, (3) masking of randomisation, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses, (5) final analysis reported. Each criterion was rated as yes, no or unclear. Keine Ergebnisdarstellung der Qualitätsbewertung <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 7 (n= 4656)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b> <u>Gefitinib monotherapy</u> <b>OS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with lung adenocarcinoma: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy. HR 0.89 (0.81, 0.99); p = 0.03</li> <li>• EGFR mutant treated with gefitinib monotherapy: no statistically significant difference</li> <li>• Combination of conventional chemotherapy with gefitinib: no statistically significant difference</li> </ul> <p><b>PFS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFR mutant treated with gefitinib monotherapy: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy HR 0.43 (0.32, 0.58) (p &lt; 0.001)</li> <li>• Patients with lung adenocarcinoma: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy HR 0.71 (0.60, 0.83) (p &lt; 0.001)</li> <li>• Patients without EGFR mutant: statistically significant difference in favor of chemotherapy compared to gefitinib monotherapy. HR 2.16 (1.17, 3.99) p = 0.01</li> <li>• Patients with lung non- adenocarcinoma: no statistically significant difference</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b> First-line treatment with gefitinib conferred prolonged progression-free</p>

	<p>survival than treatment with systemic chemotherapy in a molecularly or histologically defined population of patients with non-small cell lung cancer, and improved survival in the subgroup of patients with lung adenocarcinoma.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Xiao Y-Y et al., 2013:</b></p> <p>Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials [39]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>to compare the efficacy and toxicity of chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI with chemotherapy alone in patients with advanced NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients with advanced NSCLC (Erst- und Zweitlinientherapie)</p> <p><b>Intervention:</b> Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI vs.</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy alone</p> <p><b>Endpunkte:</b> PFS (primary endpoint), ORR, OS, toxic effects (secondary endpoints)</p> <p><b>Eingeschlossene Studien (Patienten):</b>6 (3 337)</p> <p>Zeitlinientherapie: 3 Studien (2 052) (jeweils mit 5 Punkten JADAD-Score bewertet)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad Scale. Five of the included randomised controlled trials reported final analyses, one reported an interim analysis, one only reported an abstract. Only two studies were blind. All studies reported intention-to-treat analyses, but a description of drop-outs was reported in published ones.</p> <p><b>3. Ergebnisse:</b></p> <p><b>PFS:</b> A significant difference between between the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI and chemotherapy alone groups (HR 0.83, 95 % CI 0.76–0.90). Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI significantly increased PFS. There was no significant heterogeneity (p= 0.288). No significant difference for non-adenocarcinoma.</p> <p><b>OS:</b> No significant difference between the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI and chemotherapy alone groups with no significant heterogeneity.</p> <p><b>ORR:</b> Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI significantly improved the ORR (RR 1.71, 95 % CI1.43–2.05). However, there was significant heterogeneity (p= 0.013).</p> <p><u>Toxic effects:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The risks of rash, diarrhea, and hypertension were higher in patients receiving chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI than in those receiving chemotherapy alone (OR2.78, 95 % CI 2.37–3.26; OR1.92, 95 % CI1.65–2.24; OR2.90, 95 % CI2.19–3.84, respectively).</li> <li>• The risks of nausea and vomiting were higher in patients receiving</li> </ul>

	<p>chemotherapy alone than in those receiving chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI (OR0.71, 95 % CI0.60–0.83; OR0.75, 95 % CI0.61–0.92, respectively).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The risk of hemorrhage, fatigue, cough, constipation, anorexia and alopecia were comparable between two groups (OR1.27, 95 % CI 0.98–1.56; OR0.95, 95 % CI0.82–1.11; OR1.08, 95 % CI 0.87–1.34; OR0.95, 95 % CI0.78–1.17; OR1.12, 95 % CI 0.95–1.33; OR0.91, 95 % CI0.75–1.11, respectively).</li> </ul> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b></p> <p>Therapy consisting of chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI was found to have specific advantages over chemotherapy alone in terms of PFS and ORR. The toxicity was comparable between the two therapies. Therefore, chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI may be a safe and valid therapeutic option for patients with advanced NSCLC.'</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusion in our meta-analysis if the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI was compared with chemotherapy alone in first-line or second-line treatment of advanced NSCLC.</li> <li>only 56 % of included patients in second-line studies had Adenocarcinoma</li> <li>clinical IIIB–IV stages; phase II and III RCTs included</li> <li>Publication bias was not found</li> </ul>
<p><b>Xu C et al., 2012:</b></p> <p>Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors? – A literature-based meta-analysis [40]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We aimed to determine whether patients could be treated with <b>TKIs</b> based on clinical factors in the first-line setting</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> IIIB/IV or post-operational recurrent NSCLC (including adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma) patients. First-line  <b>Intervention:</b> gefitinib, erlotinib monotherapy  <b>Komparator:</b> chemotherapy (mono or doublet)  <b>Endpunkt:</b> OS, PFS, ORR  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> bis 2011  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 10 (n=3.045)  <b>Qualitätsbewertung der Primärstudien:</b> k.A.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>Unselected trials:</u> Four studies of randomized NSCLC patients were based on no particular patient criteria in the first-line setting. Among them, three used gemcitabine, vinorelbine, or paclitaxel plus carboplatin.</p> <p><u>Selected trials:</u> Two trials selected East Asian patients using the clinical factors of gender and smoking history. Both trials used gefitinib as the treatment arm; the control arm was paclitaxel plus carboplatin in 1 trial and gemcitabine plus cisplatin in the other.</p> <p><u>EGFRmut+ trials:</u> Five trials chose patients with an EGFR mutation who were</p>

	<p>randomized for treatment with TKI or chemotherapy.</p> <p><u>First line – unselected patients</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Overall survival:</b> statistically significant difference in favor of chemotherapy. HR 1.35 [95% CI, 1.13–1.61]</li> <li>• <b>PFS:</b> statistically significant difference in favor of chemotherapy. HR 1.29 [95% CI, 1.00–1.66]</li> <li>• <b>Response rate:</b> statistically significant difference in favor of chemotherapy. RR 3.52 [95% CI, 2.41–5.15]</li> </ul> <p><u>First line – selected patients</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Overall survival:</b> no statistically significant difference. HR 0.92 [95% CI, 0.79–1.07]</li> <li>• <b>PFS:</b> statistically significant difference in favor of TKI therapy. HR 0.83 [95% CI, 0.74–0.93]</li> <li>• <b>Response rate:</b> statistically significant difference in favor of TKI therapy. RR 0.64 [95% CI, 0.52–0.79]</li> </ul> <p><u>First line – EGFRmut+ patients</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Overall survival:</b> no statistically significant difference. HR 1.00 [95% CI, 0.79–1.27]</li> <li>• <b>PFS:</b> statistically significant difference in favor of TKI therapy. HR 0.36 [95% CI, 0.31–0.43]</li> <li>• <b>Response rate:</b> statistically significant difference in favor of TKI therapy. RR 0.47 [95% CI, 0.41–0.55]</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Our meta-analysis indicates that among NSCLC patients, advanced NSCLC patients with EGFR gene mutations would benefit most from TKI treatment, especially in the first-line setting. Nevertheless, EGFR-TKI treatment is justified for patients with unknown EGFR status, those who cannot tolerate chemotherapy owing to advanced age or who have poor performance status, and those with other medical conditions, when selected according to clinical factors.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Yang X et al., 2014:</b></p> <p>The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Efficacy of (EGFR-TKIs: gefitinib or erlotinib) monotherapy in previously treated non-small-cell lung cancer (NSCLC)</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC  <b>Intervention:</b> gefitinib or erlotinib</p>

cancer: a systematic review [41]

**Komparator:** placebo or BSC

**Endpunkte:** PFS and OS

**Suchzeitraum:** December 2013

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 14/8 970 (3 front-line, 2 second-line, 9 maintenance)

**Qualitätsbewertung der Studien:** scrutinized – no further information

**Heterogenitätsuntersuchungen:**  $\chi^2$  test, I<sup>2</sup> statistic used, values of 50 % regarded as representing low heterogeneity, FEM with Mantel-Haenszel method used, once the results were homogeneous; otherwise, random-effect model with DerSimonian and Laird method adopted, sensitivity analysis was also conducted to examine the impact of the overall results from this study

**„Publication bias“:** plotting the HRs against their standard errors, Begg-adjusted rank correlation test and Egger regression asymmetry test performed

### 3. Ergebnisdarstellung

#### OS

- HR (EGFR-TKIs mono vs. placebo) 0,88, 95 % KI 0,82 – 0,96, I<sup>2</sup> = 50.5% - significantly increased
- patients with EGFR mutation positive had more pronounced benefit
- second-line therapy group: HR 0,80; 95 % KI 0,63 – 1,01; I<sup>2</sup> = 74,6%, p = 0,047
- EGFR-mutation patients: HR 0,987; 95 % KI 0,881 – 1,105; I<sup>2</sup> = 12,8%, p = 0,330

#### PFS

- HR (EGFR-TKIs) 0,71, 95 % KI 0,63 – 0,81, I<sup>2</sup> = 81,2%
- patients with EGFR mutation positive had more pronounced benefit
- Subgruppe mit ausschließlich first-line Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied

#### adverse reactions (EGFR TKIs vs. placebo)

- diarrhea (OR) 3,635; 95 % KI 2,377 to 5,557
- rashes (OR) 5,664; 95 % KI 8,869 to 27,665
- anorexia (OR) 1,555; 95 % KI 1,060 to 2,283
- anemia (OR) 1,481; 95 % KI 1,114 to 1,969

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results show that monotherapy therapy with EFGR-TKIs produce a significant OS and PFS benefit for patients with NSCLC compared with placebo or BSC, especially for the patients who had adenocarcinomas, non-smokers and patients with EGFR gene mutations.

### 5. Hinweise durch FB Med

Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.

<p><b>Yu Y et al., 2012:</b></p> <p>Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials [42]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The aim was to compare the efficacy and toxicity of <b>gemcitabine plus docetaxel (GD)</b> with <b>platinum-based regimens</b> in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III-IV stage and patients must be chemotherapy naive  <b>Intervention:</b> gemcitabine plus docetaxel (GD regimens)  <b>Komparator:</b> cisplatin or carboplatin combined with a cytotoxic drug (platinum-based regimens)  <b>Endpunkt:</b> OS, TTP, ORR, toxicity  <b>Method:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> up to 2011  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane risk of bias tool. Mittlere bis gute Qualität  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 9 (n=2.658)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Overall survival (9 trials, 2658 patients):</b> no statistically significant difference, no heterogeneity</p> <p><b>TTP (5 trials):</b> statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (HR = 1.12, 95% CI= 1.02-1.24, p = 0.02)</p> <p><b>Response rate (8 trials):</b> statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (RR = 0.86, 95% CI= 0.74-0.99, p = 0.03)</p> <p><b>Toxicity:</b> GD induced less grade 3-4 nausea/vomiting, anemia, neutropenia and febrile neutropenia (RR = 0.36, 95% CI = 0.15-0.86, p = 0.02; RR = 0.35, 95% CI = 0.23-0.53, p = 0.00; RR = 0.68, 95% CI = 0.52-0.88, p = 0.003; RR = 0.53, 95% CI = 0.34-0.82, p = 0.004. respectively).</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>In our meta-analysis, we found that the efficacy was comparable between GD regimens and platinum-based regimens according to overall survival and 1-year survival. Although platinum-based regimen had an advantage in TTP and ORR, the advantage was lost when the two trials used sequential regimens were removed.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt. Die meisten Patienten hatten Adenokarzinom</p>
<p><b>Zhang JW et al., 2014:</b></p> <p>The impact of both platinum-based</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To understand the impact of PBC and EGFR-TKIs on NSCLC prognosis, we evaluated the association between the receipt of both regimens and overall survival (OS) evaluate the association between the receipt of both regimens and overall survival (OS)</p>

<p>chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of advanced non—small cell lung cancer [43]</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC  <b>Interventionen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• platinum-based doublet chemotherapy (PBC)</li> <li>• epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs)</li> </ul> <p><b>Komparator:</b> Placebo  <b>Endpunkte:</b> OS  <b>Suchzeitraum:</b> 2001 bis 02/2012  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 15 (11456)  Nur: prospective, randomized, controlled phase III clinical trials (und: the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs was available in the trial and OS was reported)  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> k.A  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> k.A.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>The OS was positively correlated with the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs (<math>r = 0.797</math>, <math>P &lt; 0.001</math>).</p> <p>The correlation was obvious in the trials in Asian populations (<math>r = 0.936</math>, <math>P &lt; 0.001</math>) but was not statistically significant in the trials in predominantly Caucasian populations (<math>r = 0.116</math>, <math>P = 0.588</math>).</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>These results suggest that treatment with PBC and EGFR-TKIs may provide a survival benefit to patients with advanced NSCLC, highlighting the importance of having both modalities available for therapy.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.</p>
<p><b>Zhong N et al., 2013:</b>  Chemotherapy Plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [44]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of chemotherapy plus BSC versus BSC alone on survival of patients with NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with NSCLC (Stage III/IV or advanced)  <b>Intervention:</b> chemotherapy and BSC  <b>Komparator:</b> BSC alone  <b>Endpunkte:</b> OS or treatment-related mortality  <b>Suchzeitraum:</b> Nicht angegeben  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 16 RCTs (4 135)  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> The quality of the trials was also assessed by pre-defined criteria using Jadad score. Gute bis mittlere Qualität der Studien  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Durchgeführt (Sensitivitätsanalysen)</p>

### 3. Ergebnisdarstellung

**Ergebnisse zum Overall Survival:** Von den 16 Studien konnten aus 13 Studien Ergebnisse zum OS ermittelt werden. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Chemotherapie plus BSC versus BSC allein (HR, 0.76; 95%CI, 0.69–0.84;  $P < 0.001$ ) bei geringer Heterogenität ( $I^2 = 24\%$ ,  $p = 0,201$ ).

**Ergebnisse zu Nebenwirkungen/Unerwünschten Ereignissen:** Overall, we noted that treatment with chemotherapy plus BSC were associated with significant increase in the risks of neutropenia (RR, 31.01; 95%CI, 10.71–89.75;  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 0\%$ ), leukopenia (RR, 11.49; 95%CI, 3.50–37.69;  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 14\%$ ), anemia (RR, 3.85; 95%CI, 1.58–9.38;  $P = 0.003$ ,  $I^2 = 12\%$ ), infection (RR, 2,10; 95%CI, 1,04–4.25;  $P = 0.04$ ,  $I^2 = 10\%$ ), nausea/vomiting (RR, 3.82; 95%CI, 1.31–11.14;  $P = 0.01$ ,  $I^2 = 47\%$ ), alopecia (RR, 15.84; 95%CI, 1,05–239.49;  $P < 0.05$ ,  $I^2 = 80\%$ ), and ankle swelling (RR, 2,64; 95%CI, 1.61–4.33;  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 0\%$ ). No other significant differences were identified between the effects of chemotherapy plus BSC and BSC alone.

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Chemotherapy plus BSC increased the OS and reduced the 6-month, 12-month, and 2-year mortality of NSCLC patients.

Since nearly all the trials in our study included patients with stage III/IV disease or advanced NSCLC, the conclusions should be applicable only to patients with advanced or metastatic NSCLC.

#### Limits:

First, inherent assumptions were made for all meta-analyses, because the analyses used pooled data, either published or provided by the individual study; individual patient data or original data were unavailable, which did not allow us to perform more detailed analyses and to obtain more comprehensive results.

Second, treatments given in those trials included second generation, third generation, and the fourth generation chemotherapy regimens, which prevented us from exploring the association between the type of chemotherapy and survival outcomes.

Third, heterogeneity among the trials is another limitation of our study. We applied a random-effect model that took possible heterogeneity into consideration and performed subgroup analyses based on several important factors to further explore the source of heterogeneity.

Fourth, data on progression-free survival were rarely available in these trials; therefore, no conclusions could be drawn.

### 5. Hinweise der FBMed

Kein Suchzeitraum angegeben. Es wird nicht dargestellt, welche Interventionen unter BSC subsummiert waren. Es wurde keine getrennte Auswertung für Plattenepithelkarzinom durchgeführt.

## Leitlinien

<p><b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014:</b></p> <p>Management of lung cancer [34]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The guideline covers all aspects of the management of patients with small cell lung cancer (SCLC) and nonsmall cell lung cancer (NSCLC), and provides information for discussion with patients and carers.</p>
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b> systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 2005 - 2012</p> <p><b>LoE/GoR:</b></p> <p>Vgl. <i>Anlage 1</i> dieser Synopse</p>
	<p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b>First line treatment</b></p> <p><u>First line therapy for patients with stage IIIB and IV NSCLC</u></p> <p>Results from a meta-analysis and systematic review demonstrate the benefit of SACT for patients with advanced non-small cell lung cancer (absolute improvement in survival of 9% at 12 months versus control). <b>(LoE 1++)</b></p> <p>Burdett S, Stephens R, Stewart L, Tierney J, Auperin A, Le Chevalier T, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26(28):4617-25.</p> <p>Four randomised trials of single agent SACT (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and vinorelbine) versus best supportive care (including radiotherapy) in patients with advanced NSCLC reveal a trend to improved quality of life with increased survival in three of the four studies. <b>(LoE 1+)</b></p> <p>Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer - a randomised trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>. <i>Br J Cancer</i> 2000;83(4):447-53.</p> <p>Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2000;92(13):1074-80.</p> <p>Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Lung Cancer</i> 2000;27(3):145-57.</p> <p>Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. <i>Oncologist</i> 2001;6(Suppl 1):4-7.</p> <p>No particular combination of these agents in regimens with platinum has been shown to be more effective. <b>(LoE 1+)</b></p> <p>Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2002;346(2):92-8.</p> <p>In patients who have advanced disease and a performance status &lt;2 at the time of diagnosis of NSCLC, first line treatment should be offered according to histology. Patients with non-squamous histology demonstrated a superior survival when treated with cisplatin and pemetrexed compared with cisplatin and</p>

	<p>gemcitabine (hazard ratio (HR) 0.84, 95% CI 0.74 to 0.96, p=0.011). Patients with squamous histology do not benefit from pemetrexed/platinum combination. <b>(LoE 1+)</b></p> <p>Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26(21):3541-51.</p> <p>Scagliotti GV, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, Martins R, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. <i>Eur J Cancer</i> 2009;45(13):2298-303.</p> <p>EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective as first line treatment of advanced NSCLC in patients with sensitising <i>EGFR</i> mutations. The optimum treatment is orally delivered single agent therapy. TKIs significantly increased progression-free survival (PFS) (HR 0.45, 95% CI 0.36 to 0.58, P&lt;0.0001) over SACT.230 In a European trial, the median PFS was 9.4 months in the erlotinib (TKI) group and 5.2 months in the doublet SACT group, (HR 0.42, 95% CI 0.27 to 0.64), p&lt;0.0001. <b>(LoE 1+)</b></p> <p>Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2012;13(3):239-46.</p> <p><u>Recommendations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising <i>EGFR</i> mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A)</li> <li>• Patients who have advanced disease, are performance status 0-1, have predominantly nonsquamous NSCLC and are <i>EGFR</i> mutation negative should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin and pemetrexed. (A)</li> <li>• All other patients with NSCLC should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin/carboplatin and a third generation agent (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel or vinorelbine). (A)</li> </ul>
<p><b>Ramnath et al., 2013:</b></p> <p>Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer [32]</p>	<p>Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</p> <p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>updates the published clinical trials since the last American College of Chest Physicians guidelines to make treatment recommendations for this controversial subset of patients</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Siehe <i>Socinski et al., 2013</i></p> <p><b><i>Infiltrative Stage III (N2,3) Non-small Cell Lung Cancer</i></b></p> <p>In patients with infiltrative stage III (N2,3) non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, radiotherapy alone is not recommended <b>(Grade 1A)</b> .</p> <p>In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, combination platinum-based</p>

	<p>chemotherapy and radiotherapy (60-66 Gy) are recommended (<b>Grade 1A</b>) .</p> <p><i>Remark:</i> Dose escalation of radiotherapy is not recommended (except in a clinical trial).</p> <p><i>Remark:</i> For patients with stage IIIB NSCLC, once daily thoracic radiotherapy plus platinum-based doublet chemotherapy is recommended.</p> <p>In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC, performance status 0-1, and minimal weight loss being considered for curative-intent treatment, concurrent chemoradiotherapy is recommended over sequential chemoradiotherapy (<b>Grade 1A</b>) .</p>																												
<p><b>Socinski et al., 2013:</b></p> <p>Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer [37]</p>	<p>Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</p> <p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>to update the previous edition of the American College of Chest Physicians Lung Cancer Guidelines</p> <p>Stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) is a treatable, but not curable, clinical entity in patients given the diagnosis at a time when their performance status (PS) remains good.</p> <hr/> <p><b>1. Methodik</b></p> <p>A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 12/2011</p> <p><b>LoE und GoR</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Table 1—Strength of the Recommendations Grading System</b></p> <table border="1" data-bbox="360 1189 1353 1912"> <thead> <tr> <th>Grade of Recommendation</th> <th>Benefit vs Risk and Burdens</th> <th>Methodologic Strength of Supporting Evidence</th> <th>Implications</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Strong recommendation, high-quality evidence (1A)</td> <td>Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa</td> <td>Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies</td> <td>Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</td> </tr> <tr> <td>Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)</td> <td>Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa</td> <td>Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies</td> <td>Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</td> </tr> <tr> <td>Strong recommendation, low-quality evidence (1C)</td> <td>Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa</td> <td>Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence</td> <td>Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.</td> </tr> <tr> <td>Weak recommendation, high-quality evidence (2A)</td> <td>Benefits closely balanced with risks and burden</td> <td>Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies</td> <td>The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</td> </tr> <tr> <td>Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)</td> <td>Benefits closely balanced with risks and burden</td> <td>Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies</td> <td>Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</td> </tr> <tr> <td>Weak recommendation, low-quality evidence (2C)</td> <td>Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced</td> <td>Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence</td> <td>Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Literatursuche:</b></p>	Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications	Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.	Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.	Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.	Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.	Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.	Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications																										
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.																										
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.																										
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.																										
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.																										
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.																										
Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.																										

	<p>focused primarily on randomized trials, selected metaanalyses, practice guidelines, and reviews. In addition, phase 2 controlled studies that provided relevant information (eg, for toxicity or particular patient subgroups) were included.</p>
	<p><b>2. Empfehlungen</b></p> <p><b>General Approach</b></p> <p>2.1.1. In patients with a good performance status (PS) (ie, Eastern Cooperative Oncology Group [ ECOG] level 0 or 1) and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC), a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC) .<b>(Grade 1A)</b></p> <p>Remark: Patients may be treated with several chemotherapy regimens (carboplatin and cisplatin are acceptable, and can be combined with paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed or vinorelbine)</p> <p>2.2.2. In patients with stage IV NSCLC and a good PS, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful. <b>(Grade 1A)</b></p> <p><b>First Line Treatment</b></p> <p>3.1.1.1. In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by the histologic type of NSCLC <b>(Grade 1B)</b>.</p> <p>Remark: The use of pemetrexed (either alone or in combination) should be limited to patients with nonsquamous NSCLC.</p> <p>Remark: Squamous histology has not been identified as predictive of better response to any particular chemotherapy agent.</p> <p>3.2.1.1. In patients with known epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and stage IV NSCLC, first-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (gefitinib or erlotinib) is recommended based on superior response rates, progression-free survival and toxicity profiles compared with platinum-based doublets <b>(Grade 1A)</b> .</p> <p>3.3.1.1. Bevacizumab improves survival combined with carboplatin and paclitaxel in a clinically selected subset of patients with stage IV NSCLC and good PS (nonsquamous histology, lack of brain metastases, and no hemoptysis). In these patients, addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel is recommended <b>(Grade 1A)</b> .</p> <p>3.3.1.2. In patients with stage IV non-squamous NSCLC and treated, stable brain metastases, who are otherwise candidates for bevacizumab therapy, the addition of bevacizumab to firstline, platinum-based chemotherapy is a safe therapeutic option <b>(Grade 2B)</b> .</p> <p>Remark : No recommendation can be given about the use of bevacizumab in patients receiving therapeutic anticoagulation or with an ECOG PS of 2.</p>
<p><b>Ellis PM et al., 2014:</b> Use of the</p>	<p>A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p><b>1. Fragestellungen</b></p>

<p>Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline[3]</p>	<p>In patients with advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) who have not received any chemotherapy (chemo-naive), is first-line therapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib superior to platinum-based chemotherapy for clinical meaningful outcomes (overall survival, progression-free survival (PFS), response rate and quality of life)?</p> <p>What are the toxicities associated with gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib?</p> <hr/> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p>First-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) is not recommended in unselected (patients who have not undergone mutation testing) or clinically selected populations of patients. Available data would suggest that first-line EGFR TKI is inferior to platinum-based chemotherapy in this group of NSCLC patients.</p> <p>The use of clinical characteristics such as Asian ethnicity, female sex, adenocarcinoma histology and light/never smoking status is not recommended to select patients for first-line EGFR TKI therapy, as this strategy does not reliably select patients who have mutations.</p> <p><i>Key Evidence:</i></p> <p>Twenty-six randomized first-line studies in unselected and clinically selected populations were used to formulate this recommendation. The results of these trials showed no benefit for the use of an EGFR inhibitor in unselected and clinically selected patients</p> <p>In patients with EGFR mutation-positive NSCLC, first-line therapy with an EGFR TKI such as gefitinib, erlotinib or afatinib is the preferred treatment compared to platinum-based therapies. There is no evidence to support one EGFR TKI over another, so the decision about which EGFR TKI to use should take into consideration the expected toxicity of the drug as well as the cost. EGFR TKI therapy is associated with higher response rates, longer PFS and improved quality of life.</p> <p><i>Qualifying Statement:</i></p> <p>There is no clear difference in overall survival. Many patients in these trials randomized to platinum-doublet chemotherapy, crossed over to an EGFR TKI as subsequent therapy. The likely effect of this cross-over is to dilute any survival difference between the groups, making comparison of overall survival less informative.</p> <p><i>Key Evidence:</i></p> <p>Seven randomized trials and two meta-analyses comprised the evidence base. The trials and meta-analyses based on data from these trials showed that PFS was prolonged in molecularly selected patients when an EGFR was used as first-line treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Six trials were included in the initial meta-analysis that showed a hazard ratio (HR) of 0.35 (95% confidence interval (CI), 0.28-0.45; p&lt;0.00001).</li> <li>• A second meta-analysis done on PFS that included subsets of EGFR-positive patients from first-line trials had similar results with an HR of 0.38 (95% CI, 0.31-0.44; p&lt;0.00001).</li> </ul>
--	---

	<p>All seven trials showed a decrease in adverse effects with an EGFR inhibitor compared to chemotherapy.</p> <p><b>Toxicity</b></p> <p>The most common toxicities from EGFR inhibitors were diarrhea and rash. Fatigue was also noted to be more prevalent with EGFR inhibitors. Rarer adverse events include interstitial lung disease (ILD). The newer TKIs (icotinib, dacomitinib and afatinib) were noted to have greater incidence of diarrhea, dermatitis and hepatotoxicity.</p> <p><b>Key Evidence</b></p> <p>Two randomized phase II trials , each involving more than 200 patients randomized to either 250 mg or 500 mg of gefitinib daily, identified that grade 3 or 4 toxicity was higher with the higher dose gefitinib. Interstitial lung disease-type events occurred in only one of the two trials, and only with 500 mg/day gefitinib (1% of patients) .</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• One study comparing dacomitinib to erlotinib identified a greater predilection to diarrhea, dermatitis and paronychia with dacomitinib .</li> <li>• One study comparing icotinib to gefitinib identified a greater incidence of elevated liver transaminases with gefitinib (12.6% vs 8%).</li> </ul>																					
<p><b>de Marinis F et al., 2011:</b></p> <p>Treatment of advanced non-small-cell-lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines [6]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>AIOT (Italian Association of Thoracic Oncology) produces up-to-date, clinical practice guidelines for the management of lung cancer in Italy. Guidelines were developed by answering clinically relevant questions. Here we report only major clinical issues concerning the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>Here we report only eight clinical questions regarding the management of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) which have been subsequently updated for this manuscript on December 2010.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Systematische Literatursuche und formaler Konsensusprozess</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 2004 bis 2009</p> <p><b>LoE, GoR</b></p> <p><b>Table 1</b> Level of evidence and strength of recommendation.</p> <table border="1" data-bbox="456 1541 1393 1832"> <thead> <tr> <th>Level of evidence</th> <th></th> <th>Strength of recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ia</td> <td>Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Evidence from at least one randomized controlled trial</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence from at least one controlled study without randomization</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence from at least one other type of quasi-experimental study</td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Evidence from observational studies</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Evidence from expert committee reports or experts</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>3. Empfehlungen</b></p> <p>Platinum-based ( cisplatin or carboplatin) chemotherapy is the standard treatment for adult patients with advanced NSCLC, with good performance status</p>	Level of evidence		Strength of recommendation	Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials	A	Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial		IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization	B	IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study		III	Evidence from observational studies		IV	Evidence from expert committee reports or experts	C
Level of evidence		Strength of recommendation																				
Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials	A																				
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial																					
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization	B																				
IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study																					
III	Evidence from observational studies																					
IV	Evidence from expert committee reports or experts	C																				

(PS 0-1). Chemotherapy should be stopped at disease progression or after 4 cycles in patients who do not obtain an objective response, and continued for maximum 6 cycles in patients achieving an objective response. Treatment options are different according to tumour histotype (squamous versus non squamous).

**A. Treatment options for patients with squamous tumour**

Patients with advanced squamous NSCLC are eligible for firstline platinum-based doublets with a third-generation drug, with the exception of pemetrexed.

**3.2. Question 2, Cisplatin or carboplatin for first-line treatment?**

Several randomized trials compared cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in advanced NSCLC. Those trials were Included in two meta-analyses. The one based on individual patient data showed a statistically significant increase in objective response rate with cisplatin. Difference in overall survival between the two drugs did not reach statistical significance, although carboplatin was associated with a statistically significant increase in mortality in patients with non-squamous tumours and in patients receiving third-generation regimens. As expected, cisplatin was associated with higher incidence of nausea, vomiting and renal toxicity, whilst carboplatin was associated with higher incidence of thrombocytopenia. Based on these data, cisplatin-containing third-generation regimens represent the standard treatment for patients with advanced NSCLC.

**3.2.1. Recommendations**

- Third-generation cisplatin-based regimens are recommended for the treatment of advanced NSCLC patients, with PS 0-1 and without major co-morbidities. Where the use of cisplatin is contra-indicated third-generation carboplatin-based regimens are a valid therapeutic option. **(LoE IA, GoR A)**

**3.3.1. Recommendations**

- Gefitinib is recommended as first-line therapy of patients with EGFR mutation positive NSCLC. Gefitinib is recommended, if adequate tumour sample is available, especially in patients selected on the basis of clinical and/or pathological characteristics known to be associated with higher frequency of EGFR mutation (never or former smokers, adenocarcinoma). **(LoE IB, GoR A)**

**3.4.1. Recommendations**

- in patients with all histotypes advanced NSCLC who have stable disease after completing first-line chemotherapy consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, maintenance therapy with erlotinib can be considered (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. **(LoE B, GoR A)**

**3.5.1. Recommendations**

- In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC, single-agent treatment with a third-generation drug is the recommended option for clinical practice. **(LoE IA, GoR A)**
- In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC and PS 0-1, without major co-morbidities and with adequate organ function, platinum-based chemotherapy with attenuated doses of cisplatin or carboplatin can be considered. **(LoE B; GoR A)**

- In elderly patients (older than 70years), with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IA, GoR A)**

3.6.1. Recommendations

- First-line chemotherapy is recommended in patients with advanced NSCLC and ECOG PS 2 because it is associated with a significant benefit in overall survival and quality of life, compared to BSC alone. **(LoE IA, GoR A)**
- Single-agent third-generation drug is a reasonable option. Combination chemotherapy with carboplatin or low doses of cisplatin is a reasonable alternative. **(LoE 1/B, GoR B)**
- In PS 2 patients, with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IB, GoR A)**

3.7.1. Recommendations

In patients with advanced NSCLC, after failure of first-line treatment,

- single-agent treatment with docetaxel or pemetrexed (the latter limited to non-squamous tumours) is recommended. **LoE IB, GoR A**
- In patients with advanced NSCLC, progressing after first-line treatment, combination chemotherapy is not recommended. **LoE IA, GoR A**

3.8.1. Recommendations

- In patients with advanced NSCLC and EGFR mutation negative or unknown status, with progressive disease after first-line treatment chemotherapy (docetaxel or pemetrexed in non-squamous histology) or erlotinib should be offered. There are no conclusive data to help the choice between chemotherapy and erlotinib. **(LoE IB, GoR A)**

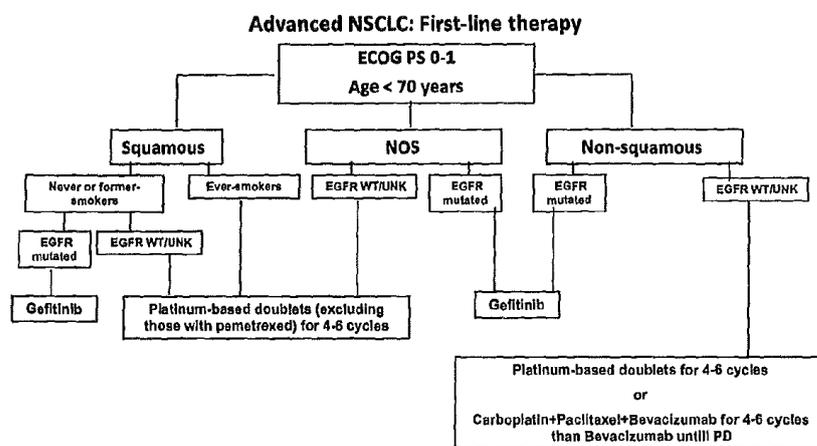


Fig. 1. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

### Advanced NSCLC: First-line therapy

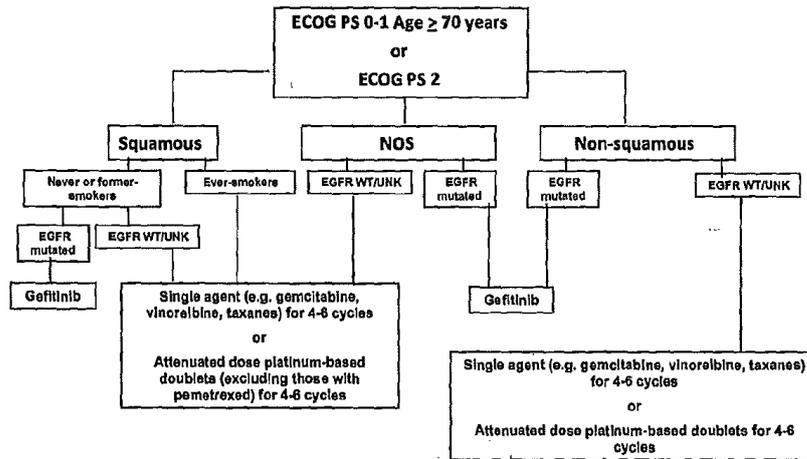


Fig. 2. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in special patients population (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

### Advanced NSCLC: Second- and Third-line therapy

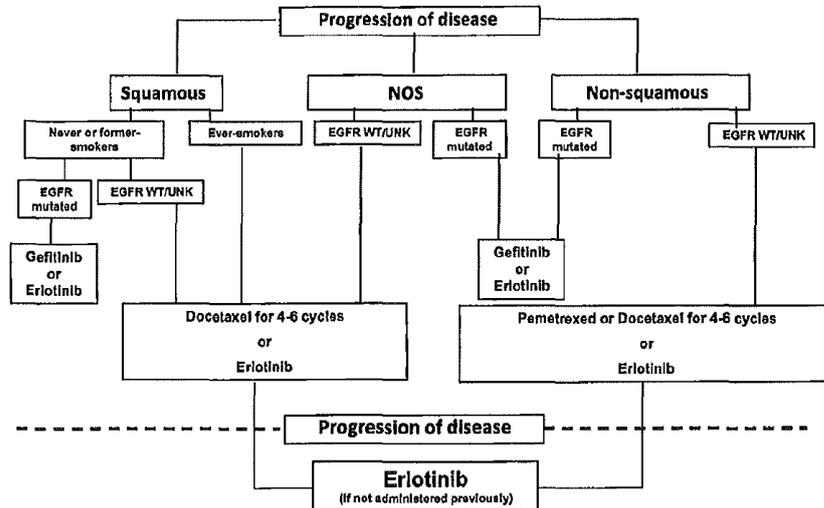


Fig. 3. Suggested algorithm for second- and third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

**DGP, 2010:**  
Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms  
Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und

#### Fragestellung

Ziel der vorliegenden Leitlinie ist die Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität von Patienten mit Lungenkarzinomen durch Optimierung des Einsatzes der derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in einem interdisziplinären Ansatz. Außerdem soll durch die Empfehlung präventiver Maßnahmen die Häufigkeit des Lungenkarzinoms reduziert werden.

#### Methodik

**Grundlage der Leitlinie:** systematische Recherche, formale Konsensusprozesse

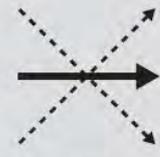
**Suchzeitraum:** bis 06/2006

Der nachfolgende Zeitraum bis zur Veröffentlichung der Leitlinie wurde hinsichtlich relevanter Publikationen von den Arbeitsgruppen beobachtet. Relevante Literatur aus diesem Zeitraum wurde dann in der Leitlinie berücksichtigt, wenn es sich um Studien mit hoher Evidenzstärke

(Evidenzgrad 1–2) oder Leitlinien handelte und sich neue Aspekte ergaben.

**LoE, GoR:**

Tab. 1 Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF).

Evidenzgrad	Evidenz Therapeutische Studien	Diagnostische Studien	Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad
1a	sys. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	sys. Review validierende Kohortenstudien	– ethische Aspekte – Patienten-Präferenzen – klin. Relevanz, integr. Outcome – klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation  	A starke Empfehlung
1b	individ. randomisierte kontrollierte Studie (enges Konfidenzintervall)	validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards		B mittelstarke Empfehlung
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip	absolute Spezifität zum Einschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose		C schwache Empfehlung
2a	systematische Review von Kohortenstudien	sys. Review von exploratorischen Kohortenstudien		D fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung
2b	individ. Kohortenstudie, randomisierte kontr. Studie geringerer Qualität	exploratorische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards		
2c	Outcome-Research-Studie			
3a	sys. Review Fall-Kontroll-Studien	sys. Review von nicht-konsekutiven Studien		
3b	individ. Fall-Kontroll-Studie	nicht-konsekutive Studien		
4	Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität	Fall-Kontrollstudie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard	– Studien: Konsistenz, Effektstärke – Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen – Anwendbarkeit	
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.		

**Sonstige methodische Hinweise:**

- Rechercheende liegt lange zurück (8 Jahre)
- LoE und GoR nicht direkt verknüpft
- Nach Prüfverfahren keine Interessenkonflikte festgestellt
- Keine Angaben zur Notwendigkeit von der Bestimmung von Markern vor Behandlung mit Gefitinib, Erlotinib
- Evidenztabelle (nur online) nicht verfügbar

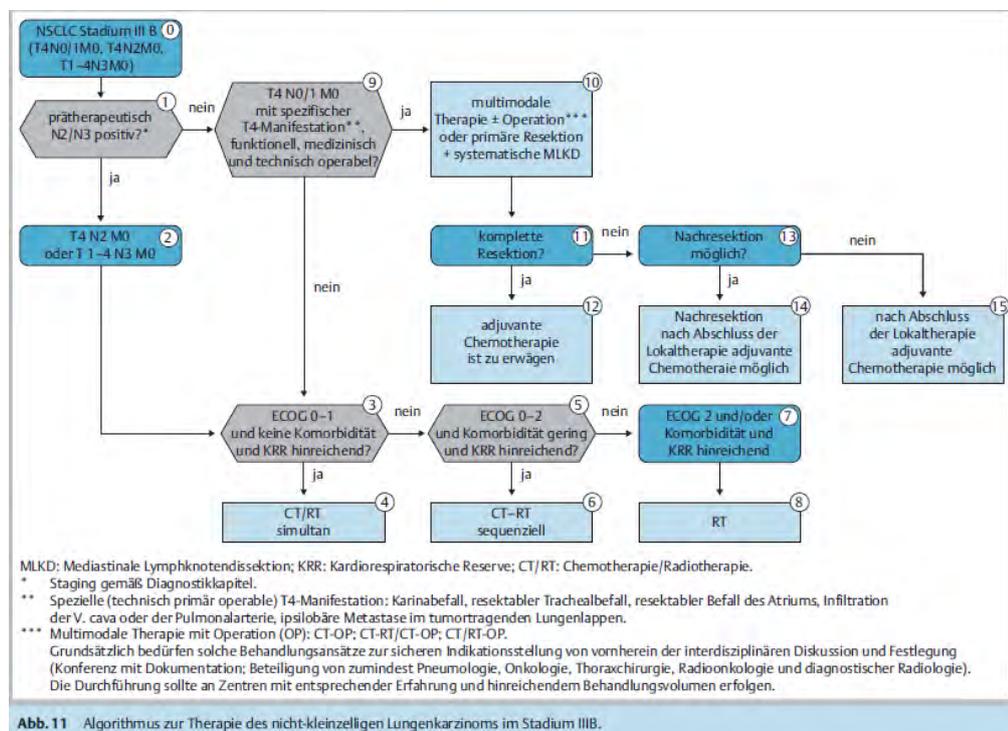
**Empfehlungen:**

**Zusammenfassende Empfehlungen zur Therapie im Stadium III**

- Die TNM-Stadienzusammenfassung in IIIA und IIIB unterschied technisch resektable – jedoch prognostisch ungünstige – Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen (Stadium IIIB). Weiterentwicklungen in Staging, Operationstechnik und multimodalen Ansätzen haben die Grenzen dieser Einteilung für therapeutische Entscheidungen gezeigt. Eine optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten erfordert vor Therapiebeginn die interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie) (**Empfehlungsgrad D**).
- Die Unterscheidung von Subgruppen speziell im Stadium IIIA (N2) ist für Therapiewahl und Prognose von großer Bedeutung (**Empfehlungsgrad B**).
- Ein Beginn der Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion wird empfohlen (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einem interdisziplinär ausgerichteten Behandlungskontext mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen (**Empfehlungsgrad D**).

- Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Die Bestrahlung sollte bis spätestens 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50–60 Gy nach CT-gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten im Stadium IIIA3 sollten präferenziell im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA3 und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden (**Empfehlungsgrad B**). Grundsätzlich erfordern solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Therapiebeginn eine interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Präoperativ soll die Indikation zur Resektion im interdisziplinären Kontext gleichermaßen überprüft werden. Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.
- In der Subgruppe T4N0/1 des Stadiums IIIB ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen (**Empfehlungsgrad B**).
- Nach Operation und R0-Resektion sollte im Stadium IIIA3 bei alleiniger Induktionschemotherapie eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Bei Induktionschemostrahlentherapieprotokollen sollte nach R0-Resektion keine weitere postoperative Radiotherapie durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten im Stadium IIIA3 – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/ Radiotherapie) behandelt werden (**Empfehlungsgrad A**).
- Patienten im Stadium IIIA4/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten (**Empfehlungsgrad A**).
- Für selektierte Patienten im Stadium IIIA4/IIIB kann im begründeten Ausnahmefall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen (**Empfehlungsgrad D**).
- Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequenziellen überlegen. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten (**Empfehlungsgrad A**).
- Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahres-Überlebensraten signifikant verbessern (**Empfehlungsgrad B**).

- Für die sequenzielle und simultane Chemostrahlentherapie sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle gewählt werden (Kombinationspartner bei simultaner Therapie in der Regel Etoposid oder Vincaalkaloid) (**Empfehlungsgrad B**).
- Sowohl bei der sequenziellen als auch simultanen Behandlung werden typischerweise zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3–4 Wochen) appliziert (**Empfehlungsgrad B**).
- Angesichts des hohen systemischen Rezidivrisikos nach definitiver Chemostrahlentherapie kann im Einzelfall eine konsolidierende platinbasierte Kombinationschemotherapie aufgrund der im historischen Vergleich vielversprechenden Daten im Vergleichsarm einer großen randomisierten Phase-III-Studie (INT 0139) durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Im Vergleich zur alleinigen simultanen Chemo-/Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie in randomisierten Studien bisher allerdings nicht gegenüber Beobachtung belegt. Die zusätzliche Konsolidierung in Form der Monotherapie mit einem Taxan nach stattgehabter Radio-/Chemotherapie führt sogar zu deutlicher **und inakzeptabler Toxizität und wird nicht empfohlen** (**Empfehlungsgrad A**).
- Die Strahlentherapie sollte typischerweise eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal-täglicher Fraktionierung haben (**Empfehlungsgrad A**). Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt typischerweise bei 6–7 Wochen (Empfehlungsgrad B). Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden (**Empfehlungsgrad C**). [...]



### Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)

- Die Lebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV ist begrenzt (Median 8–12 Monate). Von vornherein sollte in dieser Situation ein stabiler und

zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Dafür sollte auch der unmittelbare Zugang zu einem entsprechend ausgerichteten interdisziplinären Betreuungskontext ermöglicht werden (**Empfehlungsgrad D**).

- Neben der medizinischen Behandlung sollten im Rahmen des Aufklärungsgesprächs bzw. im fortlaufenden Gesprächskontakt die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen angesprochen werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Im Stadium IIIB/IV sollte zunächst geprüft werden, ob eine Erkrankungsmanifestation einer zeitnahen Intervention bedarf. Diese sollte dann rasch und vor Einleitung einer systemischen Therapie erfolgen. Der Zugang zu diesen Techniken und Verfahren muss für alle Patienten zeitnah gewährleistet sein (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum (Pneumologie; Radioonkologie; Thoraxchirurgie; Onkologie; diagnostische Radiologie; Ernährungsberatung und -therapie; psychologische Beratung und Betreuung; Sozialdienst; Palliativmedizin; im Bedarfsfall Tumororthopädie und Neurochirurgie) sollte eine zeitnahe Entscheidungsfindung und –umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der Therapiefestlegung) gewährleistet sein (**Empfehlungsgrad D**).

Diskussionspunkte: Für die **rezeptor- und ligandenspezifische Therapie** ist es notwendig, in Zukunft prädiktive Parameter zu entwickeln, die vorhersagen, welche Gruppen von Patienten von der Therapie am ehesten profitieren. Ebenfalls ist eine Verbesserung der Therapieergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt mit den vorhandenen Substanzen am ehesten von pharmakogenomischen Ansätzen zu erwarten, die in prospektiven klinischen Studien mit standardisierten und validierten Nachweisverfahren erhoben werden sollten.

### **Empfehlungen**

- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) sollte eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad A**).
- Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann Carboplatin statt Cisplatin eingesetzt werden. Alternativ kann dann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- In der Erstlinienchemotherapie sollten 4 (–6) Zyklen gegeben werden. Es gibt derzeit keine konsistenten Daten, die im Hinblick auf die Überlebenszeit in der Erstlinienbehandlung eine Erhaltungskemotherapie unterstützen (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) bzw. mit Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im Stadium IIIB/IV können eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. Vinorelbin, Gemcitabin) erhalten (**Empfehlungsgrad A**).
- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV (ECOG 0,1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führt die Behandlung mit Bevacizumab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer signifikanten

Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit bzw. des medianen progressionsfreien Überlebens. Bei selektionierten Patienten im Stadium IIIB/IV mit Nicht- Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann daher – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).

- Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, ist wünschenswert (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Patienten > 70 Jahre kann die therapieassoziierte Toxizität und Letalität unter Bevacizumab bedeutsam sein. Daher sollte bei älteren Patienten die Indikation besonders streng unter kritischer Würdigung der Komorbidität gestellt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine die Lebensqualität kompromittierende Symptomatik frühzeitig zu erkennen und zu behandeln (**Empfehlungsgrad B**).
- Unter einer laufenden Therapie sollten die Kontrolluntersuchungen in der Regel in 6-wöchigen Intervallen erfolgen. Nach abgeschlossener Therapie erfolgen Kontrollen nach klinischer Erfordernis, die Kontrollintervalle liegen in der Regel bei 6–12 Wochen (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV führt die Behandlung mit Cetuximab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit. Bei Patienten im Stadium IIIB/IV kann Cetuximab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, sollte erfolgen (**Empfehlungsgrad D**). Zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinie ist Cetuximab nicht zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen.
- Bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) ist Gefitinib im Hinblick auf Remissionsrate und progressionsfreies Überleben in der Erstlinienbehandlung einer Chemotherapie signifikant überlegen (**Empfehlungsgrad B**). Gefitinib ist daraufhin bei positivem Mutationsstatus des EGF-Rezeptors in allen Therapielinien als eine mögliche Behandlungsoption zugelassen worden. In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94 % Nieraucher).

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
#2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw
#3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
#4	#2 and #3
#5	nsclc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#1 or #4 or #5
#7	#1 or #4 or #5 Publication Year from 2009 to 2014

Cochrane Library (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
#2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw )
#3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
#4	#2 and #3
#5	nsclc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	advanced or metastas* or metastat* or recurren* or ((3rd or third or 2nd or second) and line) or (stage next III*) or (stage next IV):ti,ab,kw
#7	(#4 or #5) and #6
#8	#1 or #7
#9	#1 or #7 Publication Year from 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	carcinoma, non small cell lung[MeSH Terms]
#2	(((((non[Title/Abstract] AND small[Title/Abstract])) OR nonsmall[Title/Abstract])) AND cell[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract]
#3	(((((tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract])
#4	(#2) AND #3
#5	nsclc*[Title/Abstract]
#6	(#4) OR #5

Suchschritt	Suchfrage
#7	(((((advanced[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract])) OR (((((3rd[Title/Abstract]) OR third[Title/Abstract]) OR 2nd[Title/Abstract]) OR second[Title/Abstract])) AND line[Title/Abstract])) OR ((stage III*[Title/Abstract]) OR stage IV[Title/Abstract])
#8	(#6) AND #7
#9	(#1) OR #8
#10	(#9) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#11	(#9) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#12	(#10) OR #11
#13	(#12) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/21"[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	carcinoma, non small cell lung[MeSH Terms]
#2	(((((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract])) OR nonsmall[Title/Abstract])) AND cell[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract]
#3	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract])
#4	(#2) AND #3
#5	nsclc*[Title/Abstract]
#6	((#1) OR #4) OR #5
#7	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type])

Such- schritt	Suchfrage
	OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])
#8	(#6) AND #7
#9	(#8) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/21"[PDAT])

## Anlage 1: Levels of Evidence and Grades of Recommendation, aus: SIGN 2014

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 <sup>++</sup>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 <sup>++</sup>	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 <sup>+</sup>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 <sup>-</sup>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>
C	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>-</sup>
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

## Literatur

1. **Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, Sperduti I, Gelibter A, Scagliotti GV, Cognetti F, Giannarelli D.** Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22 (10): 2277-85.
2. **Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Tudur-Smith C, Blundell M, Lai M, Martin SC, Greenhalgh J, Dundar Y, Dickson R.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17 (31): 1-278.
3. **Cancer Care Ontario.** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. Stand: Mai 2014. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario 2014;  
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>, Zugriff am 22.09.2014.
4. **Chen P, Wang L, Liu B, Zhang HZ, Liu HC, Zou Z.** EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67 (3): 235-43.
5. **de Castria TB, da Silva Edina MK, Gois Aécio FT, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (8): (CD009256).
6. **de Marinis F., Rossi A, Di MM, Ricciardi S, Gridelli C.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011; 73 (1): 1-10.
7. **Des Guetz G., Uzzan B, Nicolas P, Valeyre D, Sebbane G, Morere JF.** Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;
8. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft.** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Interdisziplinäre. S3-Leitlinie (AWMF Leitlinien-Register Nr.020-007). *Pneumologie* 2010; 64 (Supplement 2): e1-e164.  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007\\_S3\\_Praevention\\_Diagnostik\\_Therapie\\_und\\_Nachsorge\\_des\\_Lungenkarzinoms\\_laeng\\_02-2010\\_02-2015.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_laeng_02-2010_02-2015.pdf), Zugriff am 08.09.2014.
9. **Gao G, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65 (3): 339-44.
10. **Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, Guo J, Deng Q, Zhou C.** Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2011;

11. **Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, Aziz F, Wang D, Zhang T.** Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011; 22 (9): 842-52.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Afatinib\\_2013-11-15-D-082\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI-Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers. Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2895/2014-07-17\\_AM-RL-VI\\_Carboplatin-haltige%20AM\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2895/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_TrG.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Afatinib\\_2013-11-15-D-082\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf), Zugriff am 22.07.2014.
15. **Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK.** First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (2): 260-74.
16. **Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, Vinante O, Pronzato P, Pappagallo G.** Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *Oncologist* 2009; 14 (5): 497-510.
17. **Haaland B, Tan PS, de CG, Jr., Lopes G.** Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol* 2014; 9 (6): 805-11.
18. **Health Technology Assessment.** Clinical and cost effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; <http://www.hta.ac.uk/2238>, Zugriff am 22.09.2014.
19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A13-41, Version 1.0, Stand: Februar 2014). Köln (GER): IQWiG 2014; (IQWiG-Berichte Nr. 206). [https://www.iqwig.de/download/A13-41\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
20. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets for chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139 (1): 25-38.

21. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2013; 18 (6): 1005-13.
22. **Ku GY, Haaland BA, de Lima LG, Jr.** Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer* 2011; 74 (3): 469-73.
23. **Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JC, Chu dT, Zaatari A, Osorio Sanchez JA, Vu VV, Au JS, Inoue A, Lee SM, GebSKI V, Yang JC.** Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (9): 595-605.
24. **Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, Lee SH, Heo DS.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311 (14): 1430-7.
25. **Li C, Sun Y, Pan Y, Wang Q, Yang S, Chen H.** Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. *Lung* 2010; 188 (5): 359-64.
26. **Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, Xue C, Zhang J, Zhang J, Ma Y, Zhou T, Yan Y, Hou X, Qin T, Dinglin X, Tian Y, Huang P, Huang Y, Zhao H, Zhang L.** Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One* 2014; 9 (2): e85245.
27. **Morth C, Valachis A.** Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer* 2014; 84 (3): 209-14.
28. **Ouyang PY, Su Z, Mao YP, Deng W, Xie FY.** Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8 (11): e79000.
29. **Pan G, Ke S, Zhao J.** Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis. *Target Oncol* 2013; 8 (2): 107-16.
30. **Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Barni S.** Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Clin Lung Cancer* 2012; 13 (2): 107-14.
31. **Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y.** Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012; 190 (5): 477-85.
32. **Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, Diekemper R, Detterbeck FC, Arenberg DA.** Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e314S-e340S.

33. **Russo A, Rizzo S, Fulfaro F, Adamo V, Santini D, Vincenzi B, Gebbia N, Carreca I.** Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis. *Cancer* 2009; 115 (9): 1924-31.
34. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline (SIGN Publication No. 137, Stand: Februar 2014). Edinburgh (UK): SIGN 2014; <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>, Zugriff am 22.09.2014.
35. **Shen G, Bian G, Yu H, Gao M, Kang D, Shen G, Hu S.** Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol* 2014; 2 (1): 146-50.
36. **Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z.** Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 2014; 83 (2): 231-9.
37. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, Stinchcombe TE.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e341S-e368S.
38. **Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX.** Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naïve Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;
39. **Xiao YY, Zhan P, Yuan DM, Liu HB, Lv TF, Song Y, Shi Y.** Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 (2): 151-9.
40. **Xu C, Zhou Q, Wu YL.** Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors ? -- A literature-based meta-analysis. *J Hematol Oncol* 2012; 5 (1): 62.
41. **Yang X, Yang K, Kuang K.** The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol Rep* 2014; 16 (6): 390.
42. **Yu Y, Xu X, Du Z, Shi M.** Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69 (5): 1265-575.
43. **Zhang JW, Zhao YY, Guo Y, Xue C, Hu ZH, Huang Y, Zhao HY, Zhang J, Wu X, Fang WF, Ma YX, Zhang L.** The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of advanced non--small cell lung cancer. *Chin J Cancer* 2013; 33 (2): 105-14.
44. **Zhong C, Liu H, Jiang L, Zhang W, Yao F.** Chemotherapy plus best supportive care versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8 (34): -e58466.