

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Necitumumab (Portrazza[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.03.2016

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 10 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 12 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 17 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 20 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 24 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 6 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 10 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 13 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 19 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 19 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 20 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 20 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 21 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 21 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 22 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ASBI | Average Symptom Burden Index |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| EGFR | Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor Receptor) |
| EQ-5D | European Quality of Life Five-Domain Scale |
| ErbB | V-Erb-B Avian Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GC | Gemcitabin+Cisplatin |
| GC+N | Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab |
| GTIC | Global Three-Item Composite Index |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HR | Hazard Ratio |
| IRR | Infusionsbedingte Reaktion (infusion-related reaction) |
| KI | Konfidenzintervall |
| LCSS | Lung Cancer Symptom Scale |
| NSCLC | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| RMP | Risk-Management-Plan |
| TGF- α | Transformierender Wachstumsfaktor- α (transforming growth factor- α) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VAS | Visual Analogue Scale |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Lilly Deutschland GmbH |
| Anschrift: | Werner-Reimers Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland |

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

| | |
|------------------|---|
| Name: | Matthias Lieb |
| Position: | Market Access Manager Onkologie |
| Adresse: | Werner-Reimers Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland |
| Telefon: | 06172 / 273-2683 |
| Fax: | 06172 / 273-2537 |
| E-Mail: | Lieb_Matthias@lilly.com |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Eli Lilly Nederland B.V. |
| Anschrift: | Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Niederlande |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|--|
| Wirkstoff: | Necitumumab |
| Handelsname: | Portrazza® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung |
| ATC-Code: | L01XC22 |

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Necitumumab ist ein monoklonaler, humaner Immunglobulin G1 Antikörper, der spezifisch die Liganden-Bindungsstelle des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) blockiert.

Der EGFR gehört zur Familie der ErbB Rezeptor-Tyrosinkinase. Liganden des EGFR sind u.a. EGF und TGF α . Die Bindung der Liganden an den EGFR bewirkt eine Aktivierung von intrazellulären Signalkaskaden, welche die Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Migration sowie die Angiogenese beeinflussen.

Der EGFR wird in einer Vielzahl verschiedener Tumorarten einschließlich des plattenepithelialen NSCLC exprimiert. Die Expression des EGFR korreliert häufig mit maligner Progression, Induktion der Angiogenese und Inhibition der Apoptose.

Necitumumab inhibiert die Liganden-induzierte Dimerisierung des EGFR; folglich wird die Aktivität nachgeschalteter Signalwege und die Zellproliferation unterdrückt.

Es bestehen keine Kreuzreaktionen von Necitumumab mit den anderen Rezeptorsubtypen ErbB2, ErbB3 und ErbB4.

Eine Antitumor-Aktivität von Necitumumab zeigt sich auch in präklinischen Studien, welche durch die Hinzunahme einer Chemotherapie verstärkt wird.

Necitumumab grenzt sich bzgl. seines zielgerichteten Wirkmechanismus von der Klasse der Zytostatika ab, welche die Zellproliferation unspezifisch hemmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zudem ist Necitumumab von den niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren abzugrenzen, welche intrazellulär die Kinase-Domäne der ErbB Rezeptor-Tyrosinkinasen blockieren. Allerdings sind die Tyrosinkinase-Inhibitoren nur dann wirksamer als eine Chemotherapie, wenn eine aktivierende EGFR-Mutation im Tumor vorliegt. Im plattenepithelialen NSCLC sind aktivierende EGFR-Mutationen indes sehr selten.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|--|--------------------------------------|---|
| Portrazza [®] (Necitumumab) ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliales NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. | 15. Februar 2016 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet. | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, EGFR exprimierendes, plattenepitheliales NSCLC ohne vorangegangene Chemotherapie. | Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus. |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der G-BA legte am 10. November 2014 in einem Beratungsgespräch (2014-B-092) fest, dass die Kombination von Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) der allgemein anerkannte, Evidenz-basierte Standard für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, plattenepithelialen NSCLC darstellt und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) anzusehen ist.

Für das Anwendungsgebiet erfolgt die Behandlung palliativ, es besteht also keine Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

Die im Zuge der europäischen Zulassung erfolgte Einschränkung der Indikation auf Patienten mit EGFR exprimierenden Tumoren bedingt keine Änderung der festgelegten ZVT, wie durch ein Schreiben des G-BA vom 13. Januar 2016 bestätigt. Für die spezifische (Erstlinien-) Therapie des EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC gab es bislang keine explizite Arzneimittelzulassung oder keine spezifischen nationalen oder internationalen Leitlinienempfehlungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lilly folgte bei der Wahl der ZVT dem G-BA und legt für das vorliegende Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastierten, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC bei erwachsenen Patienten, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben, ein Dossier mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als ZVT vor.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Nutzenbewertung basiert auf der pivotalen SQUIRE Studie, 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 Gemcitabin und Cisplatin (GC) in der Erstlinie bei Patienten mit metastasiertem, plattenepitheliale NSCLC.

Die Auswertung der Endpunkte bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit EGFR exprimierenden Tumoren (95,2% der EGFR-auswertbaren Population).

Das mediane Gesamtüberleben war unter GC+N um 1,7 Monate länger als unter GC (11,7 vs. 10,0). Das Sterberisiko der Patienten im GC+N-Arm verringerte sich statistisch signifikant um 21% (HR = 0,79; 95% KI [0,69; 0,92]; p = 0,002). In der Subgruppe der Patienten aus Deutschland, welche ca. 10% der Studienpopulation repräsentierten, zeigte sich unter GC+N eine mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4 Monate im Vergleich zu GC (12,4 vs. 8,4; HR = 0,59; p = 0,0262).

Das Risiko für Progression oder Tod war unter GC+N ebenfalls statistisch signifikant um 16% reduziert (HR = 0,84; 95% KI [0,72; 0,97]; p = 0,018).

Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik ermittelt anhand der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) ergaben keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede für die Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen sowie für den Average Symptom Burden Index (ASBI).

Auch die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich, wie anhand des EQ-5D Utility Index und Visual Analogue Scale (VAS) sowie der Symptom-übergreifenden Skalen, des Global Three-Item Composite Index (GTIC) und Total Scores des LCSS ermittelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamttherapiephase zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten jeglicher unerwünschter Ereignisse (UE; jeglicher Grad) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von GC+N (median 0,16 vs. 0,23 Monate; HR = 1,262; 95% KI [1,106; 1,439]; p = 0,0004). Die Bedeutung dieses Unterschieds kann schwer eingeschätzt werden; die Erkrankung geht per se mit einer hohen UE-Inzidenz einher.

Für jegliche UE \geq Grad 3, SUE, Abbruch wegen UE und UE, die zum Tode führten, ergaben sich bezüglich der Zeit bis zum Auftreten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Von den ausgewählten UE nach AESI/konsol. Begriff zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten der Anämie jeglichen Grads ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zugunsten GC+N (HR = 0,772; 95% KI [0,633; 0,942]; p = 0,0105).

Statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede zuungunsten GC+N traten für Hautreaktionen (jeglicher Grad: HR = 13,812; 95% KI [10,328; 18,471]; p < 0,0001; \geq Grad 3: HR = 8,528; 95% KI [2,579; 28,208]; p < 0,0001), Hypomagnesiämie (jeglicher Grad: HR = 2,193; 95% KI [1,651; 2,913]; p < 0,0001; \geq Grad 3: HR = 11,004; 95% KI [3,950; 30,655]; p < 0,0001), Konjunktivitis (jeglicher Grad: HR = 2,252; 95% KI [1,145; 4,430]; p = 0,0157) und venöse thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad: HR = 1,730; 95% KI [1,057; 2,832]; p = 0,0274) auf.

Für die Zeit bis zum Auftreten arterieller thromboembolischer Ereignisse, Fatigue, Neutropenie und Thrombozytopenie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) sowie Anämie, venöse thromboembolische Ereignisse und Konjunktivitis (\geq Grad 3) wurden keine Behandlungsarm-Unterschiede beobachtet.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, EGFR exprimierendes, plattenepitheliales NSCLC ohne vorangegangene Chemotherapie. | ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin erfolgte gegenüber Gemcitabin und Cisplatin. Die Ergebnisse basieren auf der SQUIRE Studie unter ausschließlicher Berücksichtigung solcher Studienpatienten mit einem EGFR exprimierenden Tumor.

Das Anwendungsgebiet beinhaltet Patienten in einer palliativen Therapiesituation mit begrenzter Gesamtüberlebenszeit, welche durch die mit der plattenepithelialen Histologie einhergehenden hohen Komorbidität und eingeschränkt verfügbaren Therapieoptionen bedingt ist.

Mortalität - Gesamtüberleben

Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten, medianen Verlängerung des Gesamtüberlebens um 1,7 Monate im Vergleich zur Chemotherapie allein. Für Patienten aus Deutschland, welche ca. 10% der Gesamtpopulation repräsentieren, betrug die mediane Verlängerung unter GC+N 4,0 Monate.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet, da sich der Vorteil als bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt.

Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Die Behandlung mit GC+N resultierte des Weiteren in einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 16% im Vergleich zu GC. Auch für die Subgruppe der Patienten aus Deutschland zeigte sich ein zum Gesamtüberleben konsistenter, statistisch signifikanter Effekt.

Das angesichts einer Risikoreduktion von 16% verlängerte progressionsfreie Überleben entspricht einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität – Krankheitssymptomatik

Die Auswertung der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik anhand des LCSS zeigt, dass sich die Hinzunahme von Necitumumab zu Gemcitabin und Cisplatin nicht in signifikanten Unterschieden bzgl. der Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Schmerzen sowie des ASBI niederschlägt.

Daher wird über alle Symptom-spezifischen LCSS Items sowie des ASBI ein **Anhaltspunkt für keinen Zusatznutzen/keinen Schaden** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet, wie anhand des EQ-5D und LCSS ermittelt.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird ein **Anhaltspunkt für keinen Zusatznutzen/keinen Schaden** abgeleitet.

Sicherheit

Für Anämie (jeglicher Grad) wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Hinsichtlich der nicht schwerwiegenden (nicht schweren) Nebenwirkungen zeigte sich für Hautreaktionen (jeglicher Grad) ein Anhaltspunkt und für Hypomagnesiämie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) ein Hinweis auf einen jeweils beträchtlich größeren Schaden. Hinsichtlich der schwerwiegenden (schweren) Nebenwirkungen wird für Hautreaktionen \geq Grad 3 ein Anhaltspunkt für einen erheblich größeren Schaden abgeleitet.

Bei Hautreaktionen und Hypomagnesiämie handelt es sich um Klasseneffekte von anti-EGFR-Antikörpern.

Generell sind die Hautreaktionen gut behandelbar und reversibel. Das Management erfolgt präemptiv und/oder reaktiv. Mittels regelmäßiger Überwachung der Serum-Magnesiumspiegel und Supplementationstherapie ist auch die Hypomagnesiämie beherrschbar.

Für Konjunktivitis jeglichen Grads zeigte sich ein nicht quantifizierbarer größerer Schaden. Therapeutische Strategien zur Behandlung der Konjunktivitis bestehen in topischer Applikation von Steroiden bzw. Antibiotika.

Für venöse thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad) zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden (Ausmaß: gering). Patienten haben aufgrund der onkologischen Grunderkrankung und auftretender Komorbiditäten per se ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Eine Thromboseprophylaxe ist zu erwägen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Einordnung der Daten zur Sicherheit sind ein durch die FDA erlassenes Verbot der präemptiven Therapie von Hautreaktionen während des ersten Behandlungs-Zyklus in der SQUIRE Studie, die etablierten Empfehlungen zur Prävention von Hautreaktionen und venösen thromboembolischen Ereignissen sowie die etablierten Maßnahmen zur Diagnose, Prophylaxe oder Therapie der Konjunktivitis oder Laborwertveränderungen zu beachten.

Zusammenfassend wird über die Endpunkte zur Sicherheit formal ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen im Sinne eines Schadens mit dem Ausmaß gering** abgeleitet.

Gesamtschau

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie.

Diese Einstufung beruht auf der unter Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens in einer palliativen Behandlungssituation bei einem akzeptablen, präemptiv und therapeutisch gut beeinflussbaren Sicherheitsprofil und gleichbleibender gesundheitsbezogener Lebensqualität. Die Ergebnisse der Subgruppe mit Patienten aus Deutschland fließen in die Einstufung ein.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das zugelassene Anwendungsgebiet für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist das lokal fortgeschrittene oder metastasierte, den EGFR exprimierende, plattenepitheliale NSCLC bei erwachsenen Patienten, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. Die Behandlung erfolgt palliativ.

Derzeit stellt das Lungenkarzinom bei Männern die häufigste und bei Frauen die dritthäufigste zum Tode führende Krebserkrankung dar.

Bezogen auf alle Lungenkarzinom-Erkrankungen entfallen ca. ein Fünftel der Fälle auf das plattenepitheliale NSCLC. Bei Erstdiagnose befindet sich über die Hälfte der Patienten bereits in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (IIIB/IV) des NSCLC. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patienten mit NSCLC Stadium IIIB ca. 10% und für Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) unter 5%.

In der überwiegenden Mehrheit der plattenepithelialen NSCLC ist eine EGFR-Expression nachweisbar, während aktivierende Mutationen im EGFR-Gen, im Gegensatz zum Adenokarzinom, sehr selten auftreten.

Plattenepitheliale NSCLC sind sehr häufig mit intensivem Rauchen und Nikotinabusus-bedingten Komorbiditäten assoziiert und häufiger bei Männern als Frauen zu beobachten. Im Vergleich zum nicht-plattenepithelialen Adenokarzinom ist die Prognose für Patienten mit plattenepithelialen NSCLC aufgrund der generell schweren Behandelbarkeit dieses Tumorsubtyps und der Schwere der Begleiterkrankungen noch ungünstiger.

Die Therapieziele im Anwendungsgebiet sind auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei gleichzeitiger Stabilisierung krankheitsbedingter Symptome ausgerichtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das plattenepitheliale NSCLC stellt eine besonders schwer zu behandelnde Subentität des NSCLC dar. Nach Einführung der Drittgenerationszytostatika ab Mitte der Neunzigerjahre des letzten Jahrhunderts wurde trotz intensiver präklinischer und klinischer Forschung kein Wirkstoff mehr zugelassen, der zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit behandlungsnaiver Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC im lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Stadium geführt hat.

Für die Behandlung des EGFR exprimierenden (ca. 90%), plattenepithelialen NSCLC (Stadium IIIB/IV) stellt die Einführung von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin einen wichtigen medizinischen Fortschritt dar. In der bislang größten Phase 3 Studie bei Patienten mit plattenepithelialen NSCLC resultierte die Hinzugabe von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie in einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei gleichzeitiger Stabilisierung der Krankheitssymptomatik und präemptiv sowie therapeutisch gut beeinflussbaren Sicherheitsprofil.

Necitumumab ist das erste zielgerichtete Biologikum, welches für die Erstlinien-Behandlung von Patienten mit diesem Tumorsubtyp zugelassen ist. Mit der Einführung von Necitumumab steht mit EGFR ein vielversprechender, prädiktiver Biomarker für das plattenepitheliale NSCLC zur Verfügung. Der immunohistochemische Test auf eine EGFR-Expression ist etabliert, methodisch einfach durchführbar und erlaubt eine gezielte Vermeidung eines ineffektiven Behandlungsansatzes und der damit verbundenen Nebenwirkungen bei Patienten mit EGFR-negativen Tumoren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, EGFR exprimierendes plattenepitheliales NSCLC ohne vorangegangene Chemotherapie. | 6.277-8.707 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, EGFR exprimierendes plattenepitheliales NSCLC ohne vorangegangene Chemotherapie. | Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliales NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. | Beträchtlich | 6.277-8.707 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro* | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, EGFR exprimierendes, plattenepitheliales NSCLC ohne vorangegangene Chemotherapie. | 28.290 € | 177.584.988 €– 246.325.188 € |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten beziehen sich auf die mediane Zyklenanzahl, die sich aus der pivotalen SQUIRE Studie ergibt. Spanne in Euro ergibt sich aus der Unter und Obergrenze der geschätzten Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation. | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 177.584.988 €– 246.325.188 € |

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro* | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|--|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, EGFR exprimierendes, plattenepitheliales NSCLC ohne vorangegangene Chemotherapie. | Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliales NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. | 28.290 € | 177.584.988 €– 246.325.188 € |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>*Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten beziehen sich auf die mediane Zyklenanzahl, die sich aus der pivotalen SQUIRE Studie ergibt.</p> <p>Spanne in Euro ergibt sich aus der Unter und Obergrenze der geschätzten Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.</p> | | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|
| 177.584.988 €– |
| 246.325.188 € |

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro* | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|--|--|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, EGFR exprimierendes, plattenepitheliales NSCLC ohne vorangegangene Chemotherapie. | Gemcitabin/Cisplatin | Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliales NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. | 6.197 € | 38.897.040 € 53.953.437 € |
| A | Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, EGFR exprimierendes, plattenepitheliales NSCLC ohne vorangegangene Chemotherapie. | Docetaxel/Cisplatin | Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliales NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. | 10.579 € | 66.405.047 € – 92.109.338 € |
| A | Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, EGFR exprimierendes, plattenepitheliales NSCLC ohne vorangegangene Chemotherapie. | Vinorelbin/Cisplatin | Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliales NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. | 5.775 € | 36.249.823 € – 50.281.528 € |
| A | Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, EGFR exprimierendes, plattenepitheliales NSCLC ohne vorangegangene | Paclitaxel/Cisplatin | Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliales NSCLC, wenn diese | 10.570 € | 66.349.740 € – 92.032.622 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro* | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|-----------------|--|---|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| | Chemotherapie. | | bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. | | |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Jahrestherapiekosten bezieht sich jeweils auf die Obergrenze der in relevanten Leitlinien empfohlenen Zyklanzahl von $n = 6$.

Spanne in Euro ergibt sich aus der Unter und Obergrenze der geschätzten Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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