

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Necitumumab (Portrazza[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.03.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Erstlinien-Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC einschließlich plattenepithelialer Histologie	14
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	19
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Übersicht zum Wirkmechanismus von Necitumumab im Kontext der EGFR-vermittelten Signaltransduktion.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCP	American College of Chest Physicians
ADCC	Antibody-dependent cell cytotoxic response
AIOT	Italian Association of Thoracic Oncology
Akt	V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
dFdCDP	2',2'-Difluorodesoxycytidin-Diphosphat
dFdCTP	2',2'-Difluorodesoxycytidin-Triphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EC ₅₀	Mittlere effektive Konzentration
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ErbB	V-Erb-B Avian Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor Receptor)
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society of Medical Oncology
HER	Human epidermal growth factor receptor
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
INN	International Nonproprietary Name
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (infusion-related reaction)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
PI3K	Phosphatidyl-Inositol-3'-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
RNA	Ribonukleinsäure
TGF α	Transformierender Wachstumsfaktor- α (transforming growth factor- α)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11645898	EU/1/15/1084/001	800 mg (16 mg/ml)	1 Durchstechflasche 50 ml (entspricht 800 mg Necitumumab)
11645906	EU/1/15/1084/001	800 mg (16 mg/ml)	1 Durchstechflasche (Klinikpackung) 50 ml (entspricht 800 mg Necitumumab)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Portrazza® (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, plattenepitheliales, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

In den folgenden Abschnitten wird durchgehend der INN (engl.: international nonproprietary name) Necitumumab verwendet.

Necitumumab ist zusätzlich zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie für bis zu 6 Zyklen zu verabreichen, gefolgt von einer Necitumumab Monotherapie bei progressionsfreien Patienten bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität [1].

Necitumumab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie in Mäusezellen (NS0) hergestellter, monoklonaler, humaner Antikörper der Immunglobulin G1 Subklasse, welcher spezifisch die Liganden-Bindungsstelle des humanen EGFR blockiert (engl.: epidermal growth factor receptor; gebräuchliche Abkürzungen: EGFR, HER1 oder ErbB1; nachfolgend wird durchgehend die Abkürzung EGFR verwendet).

Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor EGFR – Relevanz für die Tumorgenese

Beim EGFR handelt es sich um ein Mitglied der Familie der ErbB Rezeptor-Tyrosinkinase, zu der auch ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) und ErbB4 (HER4) gehören. ErbB Rezeptor-Tyrosinkinase weisen eine gemeinsame Grundstruktur auf und sind jeweils aus 3 Regionen aufgebaut: einer Liganden-bindenden, extrazellulären Region bestehend aus 4 Subdomänen (I-IV), einer transmembranären Region und einer zytoplasmatischen Region mit einer Tyrosinkinase-Domäne. Die Tyrosinkinase-Domäne wird carboxy-terminal von Tyrosin-Autophosphorylierungsstellen flankiert [2].

ErbB Rezeptor-Tyrosinkinase können durch eine Reihe extrazellulärer Liganden aktiviert werden. Liganden mit hoher Affinität zum EGFR sind der epidermale Wachstumsfaktor (EGF), transforming growth factor α (TGF α), Amphiregulin, Heparin-bindendes EGF und β -Cellulin [2, 3]. Die Bindung der Liganden an den EGFR bewirkt eine Homodimerisierung zweier EGFR Moleküle oder Heterodimerisierung mit anderen ErbB Mitgliedern. Die Dimerisierung führt zu einer Autophosphorylierung der Tyrosin-Reste in der zytoplasmatischen Domäne des EGFR. Die phosphorylierten Tyrosin-Reste fungieren als Plattform für Adaptor-Proteine und Enzyme, welche die Aktivität nachgeschalteter Signalkaskaden steuern. Die Ras-Raf-Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)- und Phosphatidyl-Inositol-3'-Kinase (PI3K)-Signalwege stellen 2 wichtige Kaskaden dar, welche dem EGFR nachgeschaltet sind. Sie üben einen Einfluss auf die zelluläre Proliferation, Differenzierung, Apoptose, Migration und Adhäsion, sowie die Angiogenese aus [4, 5].

ErbB Rezeptor-Tyrosinkinase einschließlich des EGFR sind in einer Vielzahl verschiedener Tumorarten, wie kolorektalen, Mamma-, Kopf-Hals-, Pankreas-, Nierenzell- und Lungenkarzinomen inklusive des plattenepithelialen NSCLC exprimiert [3].

In Tumoren können ErbB Rezeptor-Tyrosinkinase von Dysregulation und genetischen Veränderungen betroffen sein, wie z.B. Rezeptor- bzw. Ligand-Überexpression, aktivierenden Mutationen oder Gen-Amplifikationen [5, 6].

In über 80% der metastasierten NSCLC einschließlich des plattenepithelialen Subtyps ist eine Expression des EGFR nachweisbar. Der EGFR ist auch in den präneoplastischen Stadien des plattenepithelialen NSCLC exprimiert [7, 8]. In ca. 7% der im Rahmen des Cancer Genome Atlas-Projektes untersuchten Tumorproben liegt eine Amplifikation des EGFR-Gens vor. Aktivierende Mutationen im EGFR-Gen werden beim plattenepithelialen Subtyp des NSCLC dagegen sehr selten beobachtet [9-11] (Häufigkeit < 5%, siehe auch Modul 3; Abschnitt 3.2.1).

Die Expression des EGFR in Tumorgewebe korreliert häufig mit der malignen Progression, der Induktion der Angiogenese und der Inhibition der Apoptose [12, 13]. Dagegen ruft eine Inhibition des EGFR-vermittelten Signalweges eine Störung des Zellzyklus und der Mitose, eine Verstärkung apoptotischer Prozesse sowie eine Verminderung der Angiogenese hervor. Auch für den NSCLC einschließlich des plattenepithelialen Subtyps spielen EGFR-abhängige Signalwege für die Tumorgenese eine bedeutende Rolle [6].

Eigenschaften von Necitumumab

Der monoklonale, humane Antikörper Necitumumab ist aus insgesamt 4 Polypeptidketten aufgebaut, 2 identischen schweren Ketten gamma und 2 identischen leichten Ketten kappa.

In der konstanten Fc Region der beiden schweren Ketten enthält der Antikörper jeweils eine konservierte Glykosylierungsstelle.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Necitumumab besitzt eine hohe Affinität zum EGFR ($K_d = 0,32 \text{ nM}$), und blockiert die Bindung des endogenen Liganden EGF ($IC_{50} = 1-2 \text{ nM}$) sowie weiterer EGFR-Liganden. Es bestehen keine Kreuzreaktionen von Necitumumab mit ErbB2, ErbB3 und ErbB4 [14].

Aus pharmakodynamischer Sicht inhibiert Necitumumab die Liganden-induzierte Homo- oder Heterodimerisierung und konsekutive Autophosphorylierung des EGFR [15]. In der Folge wird die Aktivität nachgeschalteter Signalwege unterdrückt, wie zum Beispiel die des MAPK p44/42-abhängigen Signalweges. In verschiedenen NSCLC-Zelllinien induziert Necitumumab zudem eine rasche Internalisierung und Degradation des EGFR [16].

In verschiedenen Tumorzelllinien hemmt Necitumumab die EGFR-abhängige Zellproliferation [15]. Außerdem gibt es Hinweise, dass Necitumumab EGFR-exprimierende Tumorzellen für periphere, mononukleäre Zellen markiert, welche daraufhin eine Antikörper-basierte, zelluläre Zytotoxizitätsantwort (engl.: antibody-dependent cell cytotoxic [ADCC] response) vermitteln [17].

Präklinische Studien an humanen A549- und NCI-H1650-NSCLC Xenograft-Modellen belegen eine Antitumor-Aktivität von Necitumumab, welche durch die Hinzunahme einer Cisplatin-basierten Chemotherapie verstärkt wird [18, 19].

Abbildung 2-1 zeigt eine schematische, zusammenfassende Übersicht zum Wirkmechanismus von Necitumumab.

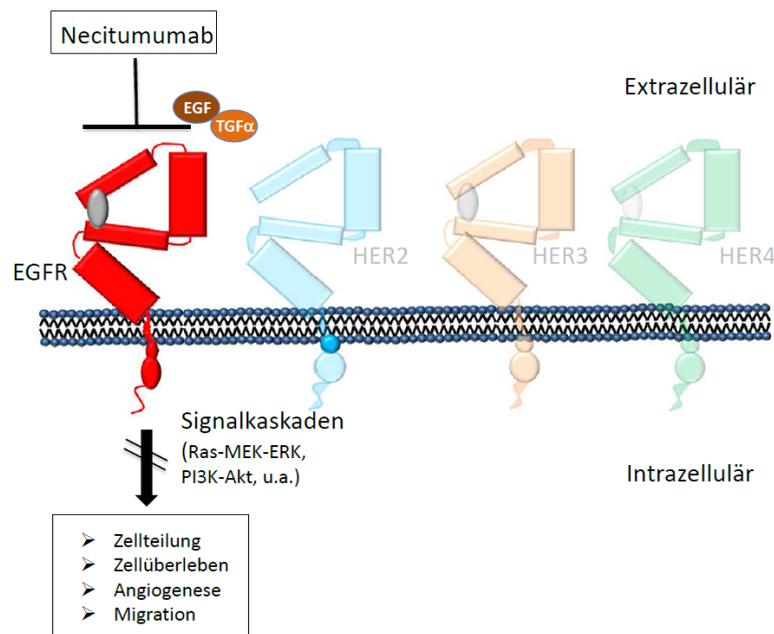


Abbildung 2-1: Übersicht zum Wirkmechanismus von Necitumumab im Kontext der EGFR-vermittelten Signaltransduktion.

Akt: V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog; EGF(R): epidermaler Wachstumsfaktor(-Rezeptor); MEK-Erk: Mitogen-aktivierte Proteinkinasen; PI3K: Phosphatidyl-Inositol-3'-Kinase; Ras: Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; TGF α : transforming growth factor α .

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Therapieoptionen für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte plattenepitheliale NSCLC ohne vorangegangene Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung

Necitumumab ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Die Beschreibungen „ohne vorangegangene Chemotherapie“ bzw. „wenn die Patienten bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben“ umfassen alle Patienten, die in der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation noch keine palliative Chemotherapie erhalten haben und somit prinzipiell für eine Erstlinien-Therapieoption in Frage kommen.

Die für diese Indikation derzeit in Deutschland zur Verfügung stehenden Therapieoptionen werden auf Grundlage anerkannter Leitlinien und entsprechender Fachinformationen in Deutschland zugelassener Arzneimittel dargestellt. Im Anschluss erfolgt eine kurze Beschreibung der Wirkmechanismen der jeweiligen Arzneimittel. Zuletzt werden die wichtigsten Unterschiede im Wirkmechanismus zwischen Necitumumab und den anderen Arzneimitteln zusammengefasst.

Generell richtet sich die Auswahl des Arzneimittels für die Therapie des NSCLC nach der histologischen Klassifikation des Tumors (z.B. plattenepitheliales NSCLC vs. nicht-plattenepitheliales Adenokarzinom), molekularpathologischen Veränderungen (z.B. aktivierende Mutation im EGFR-Gen vs. EGFR Wildtyp), der Ausbreitung des Tumors (z.B. Stadium I vs. Stadium IV), dem Allgemeinzustand des Patienten (z.B. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG PS] 0-1[2] vs. 3 und 4), der Symptomatik, der spezifischen Komorbidität und der Patientenpräferenz [20] (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Mit der europäischen Zulassung von Necitumumab ist der EGFR-Proteinexpressionsstatus im plattenepithelialen NSCLC ein weiteres Entscheidungskriterium für mögliche Therapieoptionen [1].

Therapieoptionen gemäß relevanter Leitlinien

Die für das vorliegende Dossier zur frühen Nutzenbewertung herangezogenen nationalen Leitlinien umfassen die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; [20]) und die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO; [21]). Folgende internationale Leitlinien wurden für die Darstellung verwendet: Leitlinie der European Society of Medical Oncology (ESMO;[22]); Leitlinie der Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT; [23]); Leitlinie des American College of Chest Physicians (ACCP; [24]).

In den Leitlinien wird das plattenepitheliale Karzinom des Bronchialsystems mit wenigen Ausnahmen als NSCLC klassifiziert. Bezüglich der Ausnahmen würdigen die Leitlinien zunehmend die Differenzierung des NSCLC in histo- und molekularpathologische Subentitäten, wie bereits im vorigen Absatz erläutert.

Zytostatika

Die AWMF S3-Leitlinie empfiehlt für Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) in der Erstlinie eine Cisplatin-basierte Chemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität (Empfehlungsgrad A). Bei relevanter Komorbidität (z.B. Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz) kann auch Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Als Kombinationspartner stehen Zytostatika der dritten Generation (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel und Paclitaxel) zur Verfügung [20]. Der Einsatz von Zytostatika der zweiten Generation (Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid) findet in dieser Indikation in Deutschland praktisch nicht mehr statt. Das Drittgenerationszytostatikum Pemetrexed ist

gemäß Fachinformation im Falle des Vorliegens einer überwiegend plattenepithelialen Histologie von der Behandlung ausgenommen [25].

Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG PS 2) bzw. mit Kontraindikationen gegen eine Platin-basierte Chemotherapie können gemäß der AWMF S3-Leitlinie eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum erhalten (Empfehlungsgrad A) [20]. Darüber hinaus führen nationale und internationale Leitlinien weitgehend übereinstimmend die Cisplatin-basierte Chemotherapie für Patienten mit einem ECOG PS 2 als Alternative zur Monotherapie auf [21-24].

Tyrosinkinase-Inhibitoren

Die Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib und Afatinib sind in aktuellen Leitlinien für die Erstlinien-Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC aufgeführt, sofern dieser aktivierende Mutationen im EGFR-Gen aufweist. Im plattenepithelialen NSCLC treten aktivierende Mutationen im EGFR-Gen aber nur sehr selten auf [9] (für weitere Details, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Diese Beobachtung spiegelt sich in aktuellen Leitlinien wider, die für das NSCLC mit plattenepithelialer Histologie eine Untersuchung auf EGFR-Mutationen nicht routinemäßig empfehlen [22]. Daher spielen Therapieansätze, die gezielt auf aktivierende EGFR-Mutationen gerichtet sind, für die Erstlinien-Therapie des plattenepithelialen NSCLC praktisch keine Rolle.

Antikörper

Bislang stehen keine zugelassenen Antikörper-basierten Erstlinien-Therapieoptionen für das plattenepitheliale NSCLC zur Verfügung. Um dennoch die Rolle von Necitumumab im Kontext der Antikörper-basierten Erstlinien-Therapie des NSCLC unabhängig von Tumorphistologie und Zulassungsstatus darzustellen, werden im Folgenden die beiden Antikörper Bevacizumab und Cetuximab, welche in Leitlinien aufgeführt sind, kurz vorgestellt:

▫ *Bevacizumab*

Derzeit steht ein in Deutschland zugelassener Antikörper als Add-on-Therapie des NSCLC, außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie, zur Verfügung: Bevacizumab wird in Leitlinien im Kontext der Erstlinien-Therapie in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC als Option empfohlen. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der zielgerichtet den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (engl.: vascular endothelial growth factor [VEGF]) bindet und blockiert. Der Wirkmechanismus von Bevacizumab beruht auf der Angiogenese-Hemmung [26].

Im Rahmen klinischer Studien traten bei Patienten mit plattenepitheliale NSCLC unter Bevacizumab-Behandlung in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie gehäuft schwere bzw. massive Lungeneinblutungen, sogenannte pulmonale Hämorrhagien, auf. Aus diesem Grund erfolgte die Einschränkung der Indikation für Bevacizumab auf NSCLC außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie [27-29].

▫ *Cetuximab*

In klinischen Studien wies ein weiterer Antikörper, Cetuximab, in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie eine Anti-Tumor-Aktivität bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC auf [30]. Cetuximab ist ein gegen EGFR gerichteter, chimärer, monoklonaler Antikörper. Die FLEX Studie untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Cetuximab in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin und zeigte unter Cetuximab eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für NSCLC Patienten unabhängig von der Tumorhistologie (plattenepitheliales vs. nicht-plattenepitheliales NSCLC) im Vergleich zur Chemotherapie allein [31]. Letztlich erhielt Cetuximab von der European Medicines Agency (EMA) aufgrund methodologischer Bedenken und eines als ungünstig erachteten Risiko/Nutzen-Verhältnisses in dieser Indikation kein positives Votum [32].

Im Gegensatz zum humanen, monoklonalen Antikörper Necitumumab ist Cetuximab ein chimärer, monoklonaler Antikörper, dessen variable Region aus Aminosäuresequenzen murinen Ursprungs aufgebaut ist, und dessen konstante Region aus Sequenzen humanen Ursprungs besteht [33].

Bereits kleine Unterschiede in der Aminosäurezusammensetzung und Struktur von Antikörpern können sich auf klinische Effekte und auf die Anwendung der Antikörper auswirken.

Sequenzen murinen Ursprungs bergen prinzipiell ein erhöhtes Risiko für das Auftreten infusionsbedingter Reaktionen (IRR) und für die Induktion einer Überempfindlichkeitsreaktion. Diese Risiken können durch humane Antikörper (Vorliegen von Aminosäuresequenzen humanen Ursprungs) reduziert werden.

Laut Fachinformation für Erbitux® (Cetuximab) können häufig IRR einschließlich anaphylaktischer Reaktionen auftreten. Sehr häufig sind leichte oder mittelschwere IRR, die in engem zeitlichem Zusammenhang vor allem zur ersten Infusion von Cetuximab stehen [33].

Ergebnisse der pivotalen Phase 3 SQUIRE Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Necitumumab zeigen, dass unter Necitumumab IRR und Überempfindlichkeitsreaktionen mit einer Häufigkeit von 1,5% (alle CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] Grade) bzw. 0,4% (CTCAE Grad 3) relativ selten sind. Es wurden auch keine deutlichen Unterschiede in der Häufigkeit der jeweiligen unerwünschten Ereignisse zwischen Verum- und Kontrollarm beobachtet [1, 34].

Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Erstlinien-Therapie des EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC gibt es bislang keine explizite Arzneimittelzulassung. Daher sind in den nachfolgenden Ausführungen die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für die Erstlinien-Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC einschließlich plattenepithelialer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Histologie aufgeführt (Tabelle 2-3). Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie (Pemetrexed, Bevacizumab) sind nicht gelistet.

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Erstlinien-Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC einschließlich plattenepithelialer Histologie

Pharmakotherapeutische Gruppe	Wirkstoff ATC-Code	Anwendungsgebiet
Platin-haltige Verbindung ^a	Cisplatin L01XA01	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: -fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. [35]
Pyrimidin-Analogon	Gemcitabin ^b L01B CO5	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. [36]
Taxane	Docetaxel ^b L01CD02	Angezeigt in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne vorausgegangene Chemotherapie. [37]
	Paclitaxel ^b L01CD01	Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin ist für die Behandlung des NSCLC bei Patienten indiziert, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind. [38]
Vinka-Alkaloide und Analoga	Vinorelbin ^b L01CA04	Behandlung – des NSCLC (Stadium 3 oder 4) [39]
	Vindesin ^c L01CA03	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC (Stadium IIIB, IV). [40]
Alkylanz	Ifosfamid ^c L01AA06	NSCLC: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. [41]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmakotherapeutische Gruppe	Wirkstoff ATC-Code	Anwendungsgebiet
Zytostatisches Antibiotikum	Mitomycin ^c L01DC03	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: • NSCLC [42]
Topoisomerase II-Inhibitor	Etoposid ^c L01CB01	Kombinationstherapie folgender Malignome: Palliative Therapie des fortgeschrittenen, NSCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80%). [43]
Tyrosinkinase-Inhibitoren ^d	Gefitinib L01XE02	Angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen der EGFR. [44]
	Erlotinib L01XE03	Angezeigt zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen. [45]
	Afatinib L01XE13	Als Monotherapie angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen. [46]
<p>EGFR-TKI: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.</p> <p>a. Obwohl gemäß Fachinformation nicht explizit für diese Indikation zugelassen, kann Carboplatin zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen (z.B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt werden (siehe G-BA Beschluss vom 21. November 2006, AM-RL Anlage VI, und relevante Leitlinien).</p> <p>b. Drittgenerationszytostatikum.</p> <p>c. Zweitgenerationszytostatikum.</p> <p>d. Für das plattenepitheliale NSCLC spielen ErbB Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren praktisch keine Rolle, da aktivierende Mutationen im EGFR-Gen beim plattenepithelialen NSCLC sehr selten auftreten.</p> <p>Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin zur Erstlinien-Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie angezeigt [25].</p> <p>Bevacizumab wird zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, außer bei vorwiegender plattenepithelialer Histologie, angewendet [28].</p> <p>Daher sind Pemetrexed und Bevacizumab für die vorliegende Indikation dieses Dossiers zur Frühen Nutzenbewertung in der Tabelle nicht aufgeführt.</p> <p>Quellen: siehe jeweilige Fachinformationen.</p>		

Wirkmechanismen der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der in Tabelle 2-3 aufgeführten Arzneimittel vorgestellt, und in einer abschließenden Zusammenfassung dem Wirkmechanismus von Necitumumab gegenübergestellt.

*Zytostatika**Platin-haltige Verbindung: Cisplatin*

Cisplatin ist eine anorganische Verbindung, die als Schwermetall-Komponente cis-Diammindichloridoplatin (II) enthält. Durch die Bindung von Cisplatin an die Basen der Desoxyribonukleinsäure (DNA) bilden sich Vernetzungen der DNA-Stränge aus, welches letztlich zur Hemmung der DNA-Synthese führt. Auch die Proteinsynthese und Synthese der Ribonukleinsäure (RNA) wird in geringerem Umfang gehemmt.

Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus wahrscheinlich in der Hemmung der DNA-Synthese besteht, könnten zusätzliche Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin beitragen, darunter die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften [35].

Pyrimidin-Analogon: Gemcitabin

Gemcitabin ist ein Pyrimidin-Antimetabolit und wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zum therapeutisch wirksamen 2',2'-Difluorodesoxycytidin-Diphosphat (dFdCDP) und 2',2'-Difluorodesoxycytidin-Triphosphat (dFdCTP) metabolisiert. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase; dies führt zu einer Verringerung der Konzentration von Desoxynukleosiden, speziell von dCTP. Zum anderen konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNA. In der Folge wird die DNA-Synthese gehemmt, und der Zellzyklus am G1/S-Phasenübergang blockiert. Zudem wird Gemcitabin in geringem Ausmaß in die DNA eingebaut. Es kommt hierbei zu einer vollständigen Hemmung der weiteren DNA-Synthese und zu einer Induktion des programmierten Zelltods [36].

Taxane: Docetaxel und Paclitaxel

Docetaxel und Paclitaxel sind natürlich vorkommende Zytostatika, deren Wirkung auf einer Störung des mikrotubulären Netzwerks beruht: Beide Wirkstoffe fördern die Stabilisierung von Mikrotubuli. Dies führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, welches für eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist [37, 38].

Vinka-Alkaloide und Analoga: Vinorelbin, Vindesin

Vinorelbin und Vindesin sind Vinka-Alkaloide und wirken ebenfalls auf das Mikrotubulus-System der Zelle. Sie verhindern die Polymerisation von Tubulin und bewirken somit eine Blockierung der Mitose in der G2/M-Phase mit konsekutiv erfolgreichem Zelltod [39, 40].

Alkylanz: Ifosfamid

Ifosfamid ist ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Es wird vor allem in der Leber durch mikrosomale Enzyme metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf der Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNA. Die Folge der Alkylierung sind Quervernetzungen der DNA und Strangbrüche, die in einer Hemmung der DNA-Synthese resultieren [41].

Zytostatisches Antibiotikum: Mitomycin

Mitomycin ist ein aus *Streptomyces caespitosus* isoliertes Antibiotikum. Die Aktivierung von Mitomycin zu einem trifunktionellen Alkylanz erfolgt im Serum und in den meisten Geweben mit Ausnahme des Cerebrums. Der Wirkmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNA mit resultierender Hemmung der DNA-Synthese. Zusätzlich werden bei Anwendung höherer Dosen freie Peroxid-Radikale freigesetzt, die zu DNA-Strangbrüchen führen [42].

Topoisomerase II-Inhibitor: Etoposid

Etoposid ist ein Glycosid des Podophyllotoxins und hemmt das DNA-Enzym Topoisomerase II. Seine Zytotoxizität beruht auf der Verursachung von DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüchen, und damit auf der Hemmung des Zellzyklus in der S- und G2-Phase [43].

*Niedermolekulare Inhibitoren**Tyrosinkinase-Inhibitoren: Gefitinib, Erlotinib und Afatinib*

Gefitinib und Erlotinib sind selektive, niedermolekulare Inhibitoren der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR [44, 45]. Sie binden an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle innerhalb der Tyrosinkinase-Domäne; dabei konkurrieren sie mit ATP und inhibieren so die Autophosphorylierung des EGFR und folglich die Aktivierung der nachgeschalteten intrazellulären Signalwege. Aktivierende Mutationen im EGFR führen zu Veränderungen in der ATP-Bindungstasche und stabilisieren so vermutlich die Interaktion mit Gefitinib und Erlotinib [47].

Im Gegensatz zu Gefitinib und Erlotinib ist Afatinib ein selektiver und irreversibler Blocker der ErbB-Familienmitglieder [46, 48].

Das Ausmaß der Wirksamkeit der 3 Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib, Erlotinib und Afatinib ist abhängig vom EGFR-Mutationsstatus der Tumorzellen: Beim Auftreten aktivierender EGFR-Mutationen zeigen die Inhibitoren eine wesentlich bessere Wirksamkeit bezüglich Ansprechrate und progressionsfreien Überlebens als beim Auftreten des EGFR Wildtyps [49].

Gefitinib, Erlotinib und Afatinib spielen für die Erstlinien-Behandlung des plattenepithelialen NSCLC praktisch keine Rolle, da in Tumoren dieser Histologie aktivierende Mutationen im EGFR-Gen nur sehr selten auftreten [9] (Häufigkeit < 5%; siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Zusammenfassung

In der vorliegenden Indikation wird Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin für bis zu 6 Zyklen eingesetzt, und im Anschluss als Necitumumab Monotherapie bei nicht-progredienten Patienten bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität fortgesetzt.

Präklinische pharmakologische Studien demonstrieren eine additive bzw. synergistische Anti-Tumoraktivität von Necitumumab, wenn dieser Antikörper mit einer Cisplatin-basierten Doublette kombiniert wird. Die Hinzunahme eines Antikörpers zu einer Chemotherapie entspricht gegenwärtigen Strategien zur Erstlinien-Therapie verschiedener Tumorarten (z.B. kolorektalen Karzinomen, Mammakarzinomen) einschließlich des (nicht-plattenepithelialen) NSCLC [50, 51].

Necitumumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper, welcher spezifisch die Liganden-Bindungsstelle des EGFR blockiert und in der Folge EGFR-abhängige Signalkaskaden inhibiert. Außerdem induziert Necitumumab die Internalisierung und Degradation des EGFR in-vitro.

Necitumumab grenzt sich bzgl. seines zielgerichteten Wirkmechanismus (d.h. spezifische Inhibition EGFR-vermittelter Signalwege) weiterhin von der Klasse der Zytostatika ab, welche die Zellproliferation unspezifisch hemmen.

Zudem ist Necitumumab von den Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib, Erlotinib und Afatinib abzugrenzen. Letztere sind niedermolekulare Inhibitoren, welche intrazellulär die Kinase-Domäne der entsprechenden ErbB Rezeptor-Tyrosinkinasen blockieren. Die 3 Tyrosinkinase-Inhibitoren weisen eine bessere Wirksamkeit gegenüber einer Chemotherapie nur beim Vorliegen aktivierender EGFR-Mutationen im Tumorgewebe auf. Nur in dieser Patientenpopulation sind die Tyrosinkinase-Inhibitoren der Chemotherapie überlegen. Für den Einsatz eines Tyrosinkinase-Inhibitors in der Erstlinie ist die Durchführung eines validen EGFR-Mutationstests also eine wesentliche Voraussetzung. In der überwiegenden Mehrzahl der NSCLC mit plattenepithelialer Histologie liegt das EGFR-Gen allerdings im Wildtypstatus vor.

Mit der Einführung von Necitumumab als neue Therapieoption für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte, plattenepitheliale NSCLC ist ein positiver Expressionsstatus des EGFR im Tumorgewebe für eine zulassungskonforme Anwendung Voraussetzung [1].

Die immunohistochemische Detektion des EGFR gehört mittlerweile in bestimmten Anwendungsgebieten zur klinischen Routine. Sie stellt keine hohen Anforderungen an die Methodik und ist kostengünstig durchführbar. Damit steht ein vielversprechender prädiktiver Biomarker für eine Voraussage über den Behandlungserfolg zur Verfügung. Die geringen Kosten, welche durch den Test auf EGFR-Expression entstehen, und die gezielte Vermeidung eines ineffektiven Behandlungsansatzes und der damit verbundenen Nebenwirkungen bei Patienten mit Tumoren ohne nachweisbare EGFR-Expression führen zu einer insgesamt positiven Kosten-Bilanz.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	nein	15. Februar 2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Grundlage für die in Tabelle 2-4 dargestellten Angaben ist die aktuell gültige Fachinformation für Necitumumab (Portrazza[®]) [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Necitumumab basiert auf Ergebnissen präklinischer und klinischer Studien des pU, die in der Investigator's Brochure und Publikationen dokumentiert sind.

Regulatorische Angaben entstammen den entsprechenden Zulassungsdokumenten der EMA und anderen internationalen Zulassungsverfahren.

Für die Beschreibung der Therapieoptionen wurden aktuelle nationale und internationale Leitlinien herangezogen.

Die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel wurden mittels des Arzneimittel-Informationssystem der PharmNet.Bund und des Fachinfo-Services[®] ermittelt.

Informationen zu Wirkmechanismen der Arzneimittel wurden den entsprechenden Fachinformationen sowie Publikationen, die mittels nicht-systematischer Literaturrecherche in Medline identifiziert wurden, entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Portrazza® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2016. URL: www.fachinfo.de. 2016.
2. Yarden, Y., Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. *Nature reviews. Molecular cell biology* 2001; 2(2): 127-37.
3. Salomon, D. S., Brandt, R., Ciardiello, F., Normanno, N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Critical reviews in oncology/hematology* 1995; 19(3): 183-232.
4. Herbst, R. S. Review of epidermal growth factor receptor biology. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; 59(2 Suppl): 21-6.
5. Reid, A., Vidal, L., Shaw, H., de Bono, J. Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). *European journal of cancer* 2007; 43(3): 481-9.
6. Heuckmann, J. M., Rauh, D., Thomas, R. K. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling and covalent EGFR inhibition in lung cancer. *Journal of clinical oncology* 2012; 30(27): 3417-20.
7. Fontanini, G., Vignati, S., Bigini, D., Mussi, A., Lucchi, H. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFr) expression in non-small cell lung carcinomas correlates with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes in the squamous subtype. *European journal of cancer* 1995; 31A(2): 178-83.
8. Franklin, W. A., Veve, R., Hirsch, F. R., Helfrich, B. A., Bunn, P. A., Jr. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Seminars in oncology* 2002; 29(1 Suppl 4): 3-14.
9. The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012; 489(7417): 519-25.

10. Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Beasley, M. B., Chitale, D. A., Dacic, S. et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *The Journal of molecular diagnostics* 2013; 15(4): 415-53.
11. Rekhtman, N., Paik, P. K., Arcila, M. E., Tafe, L. J., Oxnard, G. R. et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clinical cancer research* 2012; 18(4): 1167-76.
12. Capdevila, J., Elez, E., Macarulla, T., Ramos, F. J., Ruiz-Echarri, M. et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer treatment. *Cancer treatment reviews* 2009; 35(4): 354-63.
13. Lurje, G., Lenz, H. J. EGFR signaling and drug discovery. *Oncology* 2009; 77(6): 400-10.
14. Lilly Research Laboratories Eli Lilly and Company. Necitumumab, IMC-11F8, LY3012211 Investigator's Brochure. 2015.
15. Liu, M., Zhang, H., Jimenez, X., Ludwig, D., Witte, L. et al. Identification and characterization of a fully human antibody directed against epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *Cancer research* 2004; 64(7 Supplement): 163.
16. Topper, M. B., Tonra, J. R., Pytowski, B., Eastman, S. W. Differentiation between the EGFR antibodies necitumumab, cetuximab, and panitumumab: Antibody internalization and EGFR degradation. *Journal of Clinical Oncology* 29: 2011 (suppl; abstr e13022) 2011.
17. Patel, D., Saxena, B., Zhou, Q., Walton, W., Srikakulum, R. et al. Differential induction of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) against human EGFR-expressing NSCLC cell lines by necitumumab, cetuximab, and panitumumab. *Journal of Clinical Oncology* 29: 2011 (suppl; abstr e21075) 2011(Supplement).
18. Prewett, M., Tonra, J. R., Rajiv, B., Hooper, A. T., Makhoul, G. et al. Antitumor activity of a novel, human anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (IMC-11F8) in human tumor xenograft models. *Cancer research* 2004; 64(7 Supplement): 1235.
19. Prewett, M., Bassi, R., Youssoufian, H., Rowinsky, E., Tonra, J. The fully human EGFR antibody IMC-11F8 significantly increases the antitumor effects of cisplatin+gemcitabine in human non-small cell lung cancer models. *Cancer research* 2009; 69(9 Supplement): 2774.

20. Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., Branscheid, D., Flentje, M. et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64 Suppl 2: e1-164.
21. Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., Gautschi, O., Hilbe, W. et al. Onkopedia Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 04.2015. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html> [Zugriff: 4.12.2015]. 2015.
22. Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., De Ruyscher, D., Kerr, K. M. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2014; 25 Suppl 3: iii27-39.
23. de Marinis, F., Rossi, A., Di Maio, M., Ricciardi, S., Gridelli, C. et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung cancer* 2011; 73(1): 1-10.
24. Socinski, M. A., Evans, T., Gettinger, S., Hensing, T. A., Sequist, L. V. et al. 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-68S.
25. Eli Lilly Nederland B.V. Alimta®: Fachinformation [online]. Stand: 11.2012. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2012.
26. Herbst, R. S., Sandler, A. Bevacizumab and erlotinib: a promising new approach to the treatment of advanced NSCLC. *The oncologist* 2008; 13(11): 1166-76.
27. Johnson, D. H., Fehrenbacher, L., Novotny, W. F., Herbst, R. S., Nemunaitis, J. J. et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology* 2004; 22(11): 2184-91.
28. Roche Registration Limited. Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 10.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2015.

29. Schettino, C., Bareschino, M. A., Rossi, A., Maione, P., Castaldo, V. et al. The potential role of bevacizumab in early stages and locally advanced non-small cell lung cancer. *Therapeutic advances in medical oncology* 2009; 1(1): 5-13.
30. Pujol, J. L., Pirker, R., Lynch, T. J., Butts, C. A., Rosell, R. et al. Meta-analysis of individual patient data from randomized trials of chemotherapy plus cetuximab as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2014; 83(2): 211-8.
31. Pirker, R., Pereira, J. R., Szczesna, A., von Pawel, J., Krzakowski, M. et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373(9674): 1525-31.
32. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Erbitux. [online]. Stand: 01.2010. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000558/WC500075683.pdf [Zugriff: 15.01.2016]. 2010.
33. Merck KGaA. Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2014.
34. Thatcher, N., Hirsch, F. R., Luft, A. V., Szczesna, A., Ciuleanu, T. E. 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. *The Lancet. Oncology* 2015; 16(7): 763-774.
35. TEVA GmbH. Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2015.
36. Lilly Deutschland GmbH. GEMZAR®: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2015.
37. Sanofi. TAXOTERE® 20 – 160 mg: Fachinformation [online]. Stand: 05.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2015.
38. Cancernova GmbH onkologische Arzneimittel. Paclit® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2015.

39. Pierre Fabre Pharma GmbH. NAVELBINE® 20 mg/30 mg/80 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2013.
40. Cell Pharm GmbH. ELDISINE® 5mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2014. URL: http://www.cellpharm.com/fileadmin/user_upload/Fachbereich/Tumortheraeutika/ELDISIN E_201401_veroeff20140219.pdf [Zugriff: 15.01.2016]. 2014.
41. Baxter Oncology GmbH. Holoxan®: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2015.
42. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Mito-medac®: Fachinformation [online]. Stand: 02.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2015.
43. Ribosepharm. Riboposid®: Fachinformation [online]. Stand: 02.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2014.
44. AstraZeneca GmbH. Iressa® 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 09.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2014.
45. Roche Registration Limited. Tarceva®: Fachinformation [online]. Stand: 12.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2013.
46. Boehringer Ingelheim International GmbH. Giotrif® 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 09.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 2.12.2015]. 2015.
47. Spicer, J. F., Rudman, S. M. EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): the emerging role of the dual irreversible EGFR/HER2 inhibitor BIBW 2992. Targeted oncology 2010; 5(4): 245-55.
48. Chen, X., Zhu, Q., Zhu, L., Pei, D., Liu, Y. et al. Clinical perspective of afatinib in non-small cell lung cancer. Lung cancer 2013; 81(2): 155-61.
49. Janne, P. A., Johnson, B. E. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Clinical cancer research 2006; 12(14 Pt 2): 4416s-4420s.

50. Pirker, R. EGFR-directed monoclonal antibodies in non-small cell lung cancer. *Targeted oncology* 2013; 8(1): 47-53.

51. Samakoglu, S., Deevi, D. S., Li, H., Wang, S., Murphy, M. et al. Preclinical rationale for combining an EGFR antibody with cisplatin/gemcitabine for the treatment of NSCLC. *Cancer genomics & proteomics* 2012; 9(2): 77-92.