

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Necitumumab (Portrazza®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	58
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	62
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	62
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	65
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	78
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	78
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	85
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	95
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	118
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	122
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	127
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	129
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	132
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	132
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	144
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	144
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	146
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	149
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	149
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	150

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (UICC, 7. Auflage).....	21
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (UICC, 7. Auflage)	23
Tabelle 3-3: Kategorisierung des ECOG PS	24
Tabelle 3-4: Inzidenz sowie 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) und Mortalität in Folge des Lungenkarzinoms in den Jahren 2011 und 2012	37
Tabelle 3-5: Anteil der Patienten mit plattenepitheliales NSCLC bezogen auf die Gesamtanzahl der Lungenkarzinomfälle in Deutschland – epidemiologische Krebsregisterdaten.....	43
Tabelle 3-6: Anteil der Patienten mit einem plattenepitheliales NSCLC getrennt nach Geschlecht bezogen auf die jeweilige Gesamtanzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom – epidemiologische Krebsregisterdaten	45
Tabelle 3-7: Anteil der Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium IIIB/IV bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland – epidemiologische Krebsregisterdaten.....	47
Tabelle 3-8: Anteil der Patienten mit dem EGFR exprimierenden, plattenepitheliales NSCLC gemäß Literaturrecherche.....	49
Tabelle 3-9: Zusammenfassung der ermittelten Anteile für das plattenepitheliales NSCLC, Stadium IIIB/IV, EGFR exprimierendes plattenepitheliales NSCLC und Erstlinientherapie	55
Tabelle 3-10: Extrapolation der 5-Jahres-Prävalenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) für die Jahre 2012-2021.....	56
Tabelle 3-11: Rekonstruktion der historischen Werte der Jahre 2004-2011 bezüglich 5-Jahres-Prävalenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) mittels linearer Regression.....	57
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	59
Tabelle 3-13: Herleitung der Größe der Zielpopulation ausgehend von der prognostizierten 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2015	60
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	62
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	92

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	96
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	107
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	109
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	119
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der geschätzten Versorgungsanteile (pro Patient und insgesamt).....	127
Tabelle 3-24: Empfehlungen für das Vorgehen bei Überempfindlichkeitsreaktionen und IRR	133
Tabelle 3-25: Empfehlungen für das Vorgehen bei Hautreaktionen.....	134
Tabelle 3-26: Nebenwirkungen bei ≥ 1 % der mit Necitumumab behandelten Patienten in der SQUIRE Studie	141
Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Maßnahmen der Risikominimierung	147

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Histopathologische Differenzierung des Lungenkarzinoms.....	13
Abbildung 3-2: Histopathologische und (epi)genetische Veränderungen im Verlauf der Entstehung des plattenepithelialen NSCLC.	15
Abbildung 3-3: Chronologisches Vorgehen zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation.	36
Abbildung 3-4: Entwicklung der altersstandardisierten Inzidenz- und Sterberaten für das Lungenkarzinom nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 1999-2012.	38
Abbildung 3-5: Entwicklung der absoluten Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle für das Lungenkarzinom nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 1999-2012.	39
Abbildung 3-6: Erkrankungsraten für das Lungenkarzinom nach Altersgruppe und Geschlecht in Deutschland in den Jahren 2011-2012.	40
Abbildung 3-7: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen für das Lungenkarzinom nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 1990-2004 mit Projektion bis zum Jahr 2010.	41
Abbildung 3-8: Extrapolation der 5-Jahres-Prävalenzen Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34).	58
Abbildung 3-9: Verteilung der behandelten Patienten mit metastasiertem NSCLC nach Setting.....	124
Abbildung 3-10: Marktanteile der in Deutschland angewendeten Chemotherapie-Kombinationen beim plattenepithelialen NSCLC.....	125
Abbildung 3-11: Marktanteile der Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie nach Quartal.	125

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CDKN2A	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor 2A
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CUL3	Cullin 3
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor Receptor)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IASL	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IHC	Immunohistochemie
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (infusion-related reaction)
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KEAP1	Kelch-Like ECH-assoziiertes Protein 1
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche

Abkürzung	Bedeutung
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NCI	National Cancer Institute
NFE2L2	Nuclear Factor, Erythroid 2-Like 2
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PI3K	Phosphatidyl-Inositol-3'-Kinase
RB 1	Retinoblastoma 1
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Programs
SGB	Sozialgesetzbuch
SOX2	SRX-Box 2
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TP63	Tumor Protein 63
UICC	Union for International Cancer Control
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VTE	Venöse thromboembolische Ereignisse
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastierten, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben, stellt Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin die zweckmäßige (ZVT) Vergleichstherapie dar.

Für das Anwendungsgebiet erfolgt die Behandlung palliativ, es besteht also keine Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Ausführungen in den folgenden Abschnitten beziehen sich stets auf die palliative Behandlungssituation, falls nicht abweichend spezifiziert.

In den folgenden Abschnitten wird durchgehend der INN (engl.: international nonproprietary name) Necitumumab anstelle des Handelsnamens Portrazza[®] verwendet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 10. November 2014 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung: 2014-B-092) gemäß §8 Abs. 1 AM-Nutzen V zwischen Lilly und dem G-BA statt, u.a. zur Bestimmung der ZVT. Zu diesem Zeitpunkt wurde in der Beratungsanforderung 2014-B-092 die ZVT für eine ‚Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastierendem Plattenepithelkarzinom des NSCLC‘ angefragt; es lag also noch keine Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten mit EGFR exprimierenden Tumoren vor.

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 27. November 2014 festgehalten [1].

Laut Niederschrift wurde der allgemein anerkannte Standard der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Auf dieser Basis wurde die ZVT für das Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastierten, plattenepithelialen NSCLC in der Erstlinie durch den G-BA wie folgt bestimmt:

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

Die Verknüpfung ‚oder‘ ist hierbei so zu interpretieren, dass der Vergleich von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin entweder gegenüber Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel, jeweils in Kombination mit Cisplatin, erfolgen kann.

Im Verlauf des europäischen Zulassungsverfahrens für Necitumumab wurde die Zielpopulation des Labels auf Patienten mit einem EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC eingegrenzt.

Die nach dem Beratungsgespräch am 10. November 2014 stattfindende Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten mit EGFR exprimierenden Tumoren hat keine Auswirkung auf die ursprüngliche Festlegung der ZVT. Dies wurde durch den G-BA bestätigt, in Antwort auf eine am 8. Januar 2016 durch Lilly gestellte Nachfrage [2].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA entnommen [1].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-092 - Necitumumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Lungenkrebses. Stand: 11.2014. 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Rückmeldung zur Änderung des Wortlauts des Anwendungsgebietes - Beratungsanforderung 2014-B-092 - Necitumumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Lungenkrebses. Stand: 01.2016. 2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Lungenkarzinom gehört in der Bundesrepublik Deutschland zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen. Bei Männern ist das Lungenkarzinom derzeit die häufigste und bei Frauen die dritthäufigste zum Tode führende Krebserkrankung [1].

Gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation WHO wird das Lungenkarzinom in verschiedene histopathologische Gruppen unterteilt: Phänotypisch wird beim Lungenkarzinom zunächst zwischen dem kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC bzw. NSCLC) unterschieden: Hier stellt das NSCLC mit ca. vier Fünftel aller Lungenkarzinomfälle den größten Anteil dar, wohingegen das SCLC nur in ca. einem Fünftel der Lungenkarzinomerkrankungen auftritt [2].

Das NSCLC wird histopathologisch in das plattenepitheliale NSCLC (ca. ein Viertel aller NSCLC-Erkrankungen) und das nicht-plattenepitheliale NSCLC eingeteilt. Das nicht-plattenepitheliale NSCLC unterteilt sich weiter in den häufigsten Subtyp, das Adenokarzinom (ca. zwei Fünftel aller NSCLC-Erkrankungen) und das großzellige Karzinom (ca. ein Zwanzigstel aller NSCLC-Erkrankungen). Andere NSCLC-Subentitäten kommen indes selten vor [3, 4].

Abbildung 3-1 gibt eine Übersicht zur Klassifikation des Lungenkarzinoms.

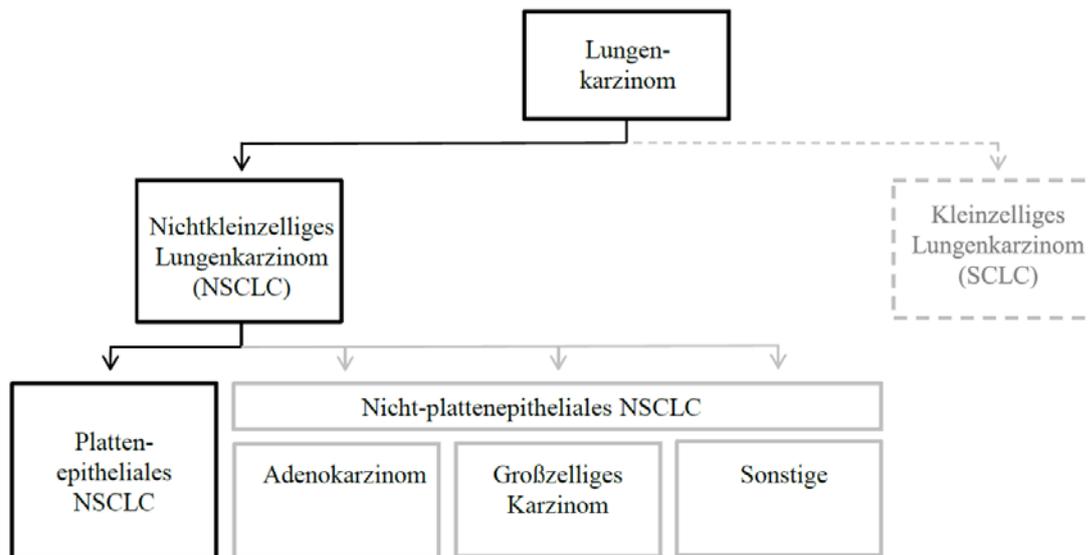


Abbildung 3-1: Histopathologische Differenzierung des Lungenkarzinoms.

Adenokarzinome, großzellige Karzinome und sonstige NSCLC gehören zu den nicht-plattenepithelialen Karzinomen.

Das plattenepitheliale NSCLC und die nicht-plattenepithelialen Subtypen Adenokarzinom bzw. großzelliges Karzinom sind bezüglich Pathogenese, histologischer, immunologischer und molekulargenetischer Charakteristika sowie Prognose und Behandlung klar voneinander abgrenzbar.

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.

Gemäß Fachinformation ist Necitumumab in Kombination mit 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 [5].

Die Zulassung stützt sich auf die Ergebnisse der pivotalen Phase 3 SQUIRE Studie.

Bei Necitumumab handelt es sich um einen mittels rekombinanter DNA-Technologie in Mäusezellen (NS0) hergestellten, monoklonalen, humanen Antikörper der Immunglobulin G1 Subklasse, der spezifisch die Liganden-Bindungsstelle des EGFR blockiert.

Für weitere Details der pharmakodynamischen Eigenschaften von Necitumumab, siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2.

In den folgenden Ausführungen wird neben der allgemeinen Darstellung des Lungenkarzinoms ein besonderer Schwerpunkt auf das plattenepitheliale NSCLC gelegt. Darüber hinaus wird auf tumorbiologische Unterschiede zwischen plattenepithelialen und nicht-plattenepithelialen NSCLC hingewiesen, die sowohl für die Prognose als auch für die Entwicklung und den Erfolg neuer Behandlungsstrategien bedeutsam sein können.

Pathogenese des plattenepithelialen NSCLC

Tumore entstehen in einem mehrstufigen Prozess, der sich in der Regel über viele Jahre erstreckt. Bei diesem Prozess spielen die Akkumulation von Mutationen und epigenetische Veränderungen eine kausale Rolle für das unkontrollierte Wachstum der Tumorzellen. Noxen wie Zigarettenrauch können die Tumorentstehung initiieren und beschleunigen.

Die präneoplastischen Prozesse sowie damit einhergehende (epi-)genetische Veränderungen sind in den histopathologischen Tumorsubentitäten des NSCLC zum Teil sehr unterschiedlich. In den folgenden Absätzen werden diese Prozesse für das plattenepitheliale NSCLC kurz vorgestellt.

Abbildung 3-2 zeigt eine schematische Übersichtsdarstellung zu den histopathologischen und (epi)genetischen Veränderungen im Verlauf der Entstehung des plattenepithelialen NSCLC.

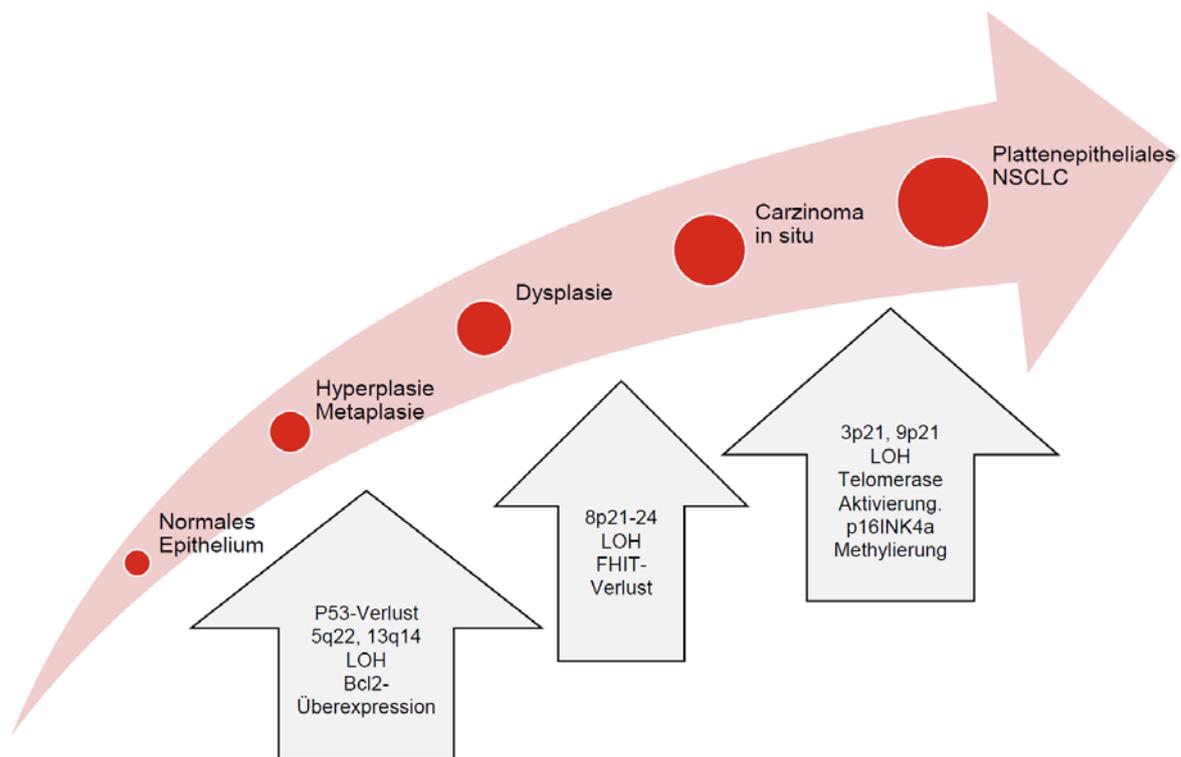


Abbildung 3-2: Histopathologische und (epi)genetische Veränderungen im Verlauf der Entstehung des plattenepithelialen NSCLC.

Bcl2: Proteinphosphatase 1; Chr.: Chromosom; FHIT: Fragile Histidin Triad;; LOH: Verlust der Heterozygotie; p: kurzer chromosomaler Arm; p16INK4a: Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor 2A; P53: Tumorsuppressorgen p53; q: langer chromosomaler Arm.
Quelle: modifiziert nach [6].

Präneoplastische Prozesse in der Entstehung des plattenepithelialen NSCLC

Der Entstehungsort des plattenepithelialen NSCLC liegt häufig zentral in den Hauptbronchien. Dagegen geht der nicht-plattenepitheliale Subtyp vornehmlich aus peripheren Strukturen der Lunge hervor, wie den kleinen Bronchien, Bronchiolen oder Alveoli [7, 8].

Aufgrund der zentralen Lokalisation der plattenepithelialen NSCLC können diese unter Umständen in größere Blutgefäße und Bronchien einwachsen und in der Folge potenziell tödliche Komplikationen wie obstruktive Lungenentzündungen und Lungenblutungen verursachen [9, 10].

Die Abfolge der histopathologischen Veränderungen im Zuge der Entstehung des zentral-lokalisierten plattenepithelialen NSCLC ist gut charakterisiert. Zumeist verursacht durch eine chronische Schleimhautreizung, z.B. durch Zigarettenrauch, durchläuft das bronchiale Epithelium morphologische Veränderungen. Es entwickelt sich eine Hyperplasie, gefolgt von einer Metaplasie, Dysplasie und schließlich von einem Carcinoma in situ [6, 11].

Molekularpathologische Veränderungen - genetische Veränderungen und EGFR-Expression im plattenepithelialen NSCLC

Im Lungenkarzinomgewebe einschließlich des plattenepithelialen Subtyps wurden zahlreiche numerische und strukturelle Chromosomenveränderungen und somatische Mutationen identifiziert. Dabei zeichnen sich verschiedene histopathologische Subentitäten des Lungenkarzinoms durch charakteristische Mutationsmuster aus: Zwischen plattenepithelialen und nicht-plattenepithelialen NSCLC treten hierbei deutliche Unterschiede auf [12, 13].

Eine Untersuchung im Rahmen des (The) Cancer Genome Atlas (TCGA) -Projektes ergab, dass im plattenepithelialen NSCLC häufig somatische Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 und in Komponenten verschiedener Signalwege auftreten, wie CDKN2A/RB1, NFE2L2/KEAP1/CUL3, PI3K/AKT oder SOX2/TP63/NOTCH1. Die Signalwege spielen unter anderem bei der Zellzykluskontrolle, dem Ansprechen auf oxidativen Stress, apoptotischen Prozessen und der Zelldifferenzierung eine Rolle [14].

Epidermale EGFR-abhängige Signalwege üben auf die Tumorgenese des NSCLC einen bedeutenden Einfluss aus (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2). In über 80% der NSCLC einschließlich des plattenepithelialen Subtyps ist eine Expression des EGFR nachweisbar [15, 16]. Hierbei weisen NSCLC des plattenepithelialen Subtyps eine höhere EGFR-Expression als nicht-plattenepitheliale Adenokarzinome auf [17]. Amplifikationen des EGFR-Gens wurden in ca. 7% der im Rahmen des TCGA-Projekts untersuchten Tumorproben des plattenepithelialen NSCLC gefunden [14].

Für weitere Details zum Anteil des plattenepithelialen NSCLC mit nachweisbarer EGFR-Expression, siehe Abschnitt 3.2.3.

Somatische, aktivierende Mutationen in den Exons 18-21 des EGFR-Gens sind beim plattenepithelialen Subtyp des NSCLC sehr selten: In 6 größeren Studien mit überwiegend nicht-asiatischen Studienteilnehmern rangiert die Häufigkeit dieser Mutationen zwischen 0%-4,9%. Vermeintlich positive Befunde bezüglich aktivierender EGFR-Mutationen können unter Umständen auf eine fehlerhafte histopathologische Zuordnung des Tumors oder auf eine unvollständige histologische Darstellung bei Mischvarianten zurückgeführt werden [14, 18-23].

In der asiatischen Bevölkerung ist das Vorkommen von EGFR-Mutationen im plattenepithelialen NSCLC mehr als doppelt so häufig als in der nicht-asiatischen Bevölkerung. In einer Studie von An und Kollegen, die in China durchgeführt wurde, konnten in 8% der Patienten (Nichtraucher) mit plattenepitheliale NSCLC somatische Mutationen im EGFR-Gen nachgewiesen werden [24]. Dies ist einer der Gründe hierfür, dass sich Studienergebnisse im betrachteten Anwendungsgebiet nur mit Einschränkung von der nicht-asiatischen auf die asiatische Population (und umgekehrt) übertragen lassen.

Im Gegensatz zum plattenepithelialen NSCLC liegen in ca. 15% der nicht-plattenepithelialen Subtypen des NSCLC aktivierende Mutationen in den Exons 18-21 des EGFR-Gens vor [13, 25-27]. In der personalisierten Therapie spielt der Mutationsstatus des EGFR-Gens bei der

Behandlung des Adenokarzinoms eine bedeutende Rolle, da das Ausmaß der Wirksamkeit der Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib, Erlotinib und Afatinib vom Vorliegen spezifischer Mutationen, auch Treibermutationen genannt, abhängig ist (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Neben aktivierenden Mutationen im EGFR-Gen ist auch der Translokationsstatus des Gens, welches für die anaplastische Lymphomkinase (ALK) kodiert, ein wichtiger Prädiktor für die Wirksamkeit des Proteinkinase-Inhibitors Crizotinib beim Adenokarzinom. Über 95% aller ALK-Translokationen treten in Adenokarzinomen auf; eine ALK-Translokation tritt in der westlichen Population bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie nur in Einzelfällen auf [12].

Zusammenfassend zeigt die überwiegende Mehrheit der plattenepithelialen NSCLC eine Expression des EGFR, welche für eine zulassungskonforme Anwendung von Necitumumab Voraussetzung ist, während die bei nicht-plattenepithelialen NSCLC therapeutisch bedeutsamen Mutationen im EGFR- und ALK-Gen im plattenepithelialen NSCLC nur sehr selten auftreten.

Für weitere Details zum Wirkmechanismus von Necitumumab, siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2.

Für weitere Details zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung, siehe Abschnitt 3.2.2.

Risikofaktoren für die Entstehung des Lungenkarzinoms bzw. plattenepithelialen NSCLC

Exogene Noxen spielen als Risikofaktoren für die Entstehung des Lungenkarzinoms, insbesondere des plattenepithelialen Subtyps, eine entscheidende Rolle. Unter den exogenen Noxen ist Zigarettenrauch der prominenteste Risikofaktor: Ca. 90% aller Patienten mit Lungenkarzinom weisen eine Raucherhistorie auf. Nach allgemeinen Schätzungen wird die Entstehung des Lungenkarzinoms in Deutschland in ca. einem Zehntel der Fälle auf andere kanzerogene Noxen zurückgeführt, darunter Asbest, polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Nickelstäube, Radon und ionisierende Strahlung. Vermutlich spielen auch Ernährung, virale Infektionen und genetische Prädispositionen als Risikofaktoren für die Tumorentstehung eine Rolle [1, 28].

Wie zuvor erwähnt, bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede in der Biologie der unterschiedlichen histopathologischen Lungenkarzinomsubentitäten, welche sich auch in der Assoziation mit bestimmten Risikofaktoren niederschlagen. So sind plattenepitheliale NSCLC sehr häufig mit intensivem Rauchen assoziiert, während Adenokarzinome häufiger bei Niemals-Rauchern, sowie leichten und ehemaligen Rauchern auftreten. In einer Studie an der University of Miami Hospital and Clinics (UHMC) an 100 Patienten zeigte sich, dass Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC durchschnittlich 82 Packungs-Jahre (Anzahl von Packungen/Tag x Anzahl der Jahre) im Vergleich zu durchschnittlich 65 Packungs-Jahren bei Patienten mit Adenokarzinom aufwiesen [29].

Im Laufe der letzten Jahrzehnte ist in der westlichen Welt die Häufigkeit der plattenepithelialen NSCLC bei beiden Geschlechtern leicht im Rückgang begriffen, wohingegen die Häufigkeit der Adenokarzinome bei Frauen und Männern stetig zunimmt. Vermutlich sind diese Verschiebungen der Häufigkeiten teilweise auf ein sich veränderndes Rauchverhalten und eine modifizierte Tabakzusammensetzungen zurückzuführen [30, 31].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Die Erkrankungshäufigkeit für das Lungenkarzinom ist abhängig von Geschlecht und Alter der Patienten. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Risikofaktoren und der unterschiedlichen histopathologischen Tumorsubentitäten ergibt sich eine komplexe Wechselwirkung zwischen den einzelnen Faktoren, welche die Entstehung des Lungenkarzinoms beeinflusst.

Nach einer Prognose des Robert Koch-Instituts (RKI) für das Jahr 2016 ist die standardisierte Erkrankungsrate an Lungenkarzinomen für Männer knapp doppelt so hoch wie für Frauen [32].

Bezüglich des plattenepithelialen Subtyps sind mehr Männer als Frauen betroffen, wobei sich das Verhältnis zwischen Männern und Frauen im Verlauf der letzten Jahre anzugleichen scheint. Diese Beobachtung könnte im Wesentlichen auf den steigenden Anteil von Raucherinnen zurückzuführen sein [1, 31].

Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter. Bei einem Alter unter 40 Jahren ist die Erkrankungsrate sehr gering. Das mittlere Erkrankungsalter unterscheidet sich bei Männern und Frauen kaum und beträgt ca. 70 Jahre [32].

Diagnosestellung und klinische Stadieneinteilung

Sowohl Prognose als auch Therapieplanung sind entscheidend von Tumorhistologie, molekularpathologischen Befunden, Krankheitsstadium und Allgemeinzustand des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig [33].

Die Diagnostik beruht im Wesentlichen auf der zyto- und histopathologischen Typisierung des Tumors, der radiologischen und endoskopischen Darstellung der anatomischen Ausbreitung des Tumors und einer Charakterisierung des Allgemeinzustands des Patienten. In jüngster Zeit gewinnt auch die molekularpathologische Charakterisierung des Tumorgewebes an immer größerer Relevanz.

Die zum Einsatz kommenden Untersuchungsverfahren stellen eine Kombination aus körperlicher Untersuchung, Laboruntersuchung, bildgebenden Verfahren, Bronchoskopie, (transthorakale) Biopsie, chirurgischer Exploration und Sputum-Diagnostik dar.

Beim klinischen Verdacht auf ein Lungenkarzinom stehen für die Diagnose verschiedene bildgebende Verfahren zu Verfügung, wie die Computertomografie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronen-Emissions-Tomografie (PET, diese

gegebenenfalls in Kombination mit einem Schnittbildverfahren). Gemäß der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S3-Leitlinie ist vornehmlich die kontrastmittelverstärkte CT zur Untersuchung von Thorax und Oberbauch angezeigt. Die Bronchoskopie einschließlich der Probenentnahme ist die wichtigste Methode zur zytologischen oder histologischen Diagnosesicherung.

Histopathologische und molekulargenetische Typisierung des Tumors

Die Probenentnahme dient der zytologischen und histologischen Differenzierung des Tumorgewebes. Die histopathologische Tumor-Typisierung teilt in SCLC, plattenepitheliales NSCLC, nicht-plattenepitheliales Adenokarzinom und großzelliges Karzinom, adenosquamöses Karzinom, sarkomatoides Karzinom, Karzinoidtumor und Speicheldrüsentumoren ein [1, 33].

Bezüglich der Diagnosestellung hat die histologische Differenzierung in SCLC und NSCLC größte Bedeutung, da sich deren Therapie grundsätzlich unterscheidet. Auch der histopathologischen Differenzierung innerhalb des NSCLC in plattenepitheliales NSCLC vs. nicht-plattenepitheliale Subtypen (Adenokarzinom, großzelliges Karzinom, sonstige) kommt eine große Tragweite bei Prognose und Therapiewahl zu.

Im Gegensatz zum Adenokarzinom spielt die Bestimmung des Mutationsstatus des EGFR- bzw. des ALK-Gens beim plattenepithelialen NSCLC für die Wahl der Tumorthherapie praktisch keine Rolle bezüglich des Einsatzes von Tyrosinkinase-Inhibitoren (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2 und dieser Abschnitt oben). Für das plattenepitheliale NSCLC wurden bislang noch keine Mutationen identifiziert, welche mittels pharmakologischer Behandlung zielgerichtet angegriffen werden könnten. Diese Beobachtung spiegelt sich in aktuellen Leitlinien wider, die für das plattenepitheliale NSCLC nicht routinemäßig empfehlen, auf EGFR-Mutationen zu testen, außer in der bei plattenepithelialer Histologie relativ kleinen Patientenpopulation von Niemals-Rauchern oder ehemaligen leichten Rauchern [34].

Auch wenn der Mutationsstatus des EGFR-Gens keine Rolle für die Wahl der Therapieoption beim plattenepithelialen NSCLC spielt, ist mit der Einführung von Necitumumab als neue Therapieoption bei dieser Tumorentität ein positiver Expressionsstatus des EGFR im Tumorgewebe für eine zulassungskonforme Anwendung gemäß Fachinformation Voraussetzung.

In der zulassungsbegründenden Studie SQUIRE erfolgte die immunohistochemische Auswertung der EGFR-Expression unter Verwendung des EGFR PharmDx Kits (Dako, Glostrup, Dänemark). Ein Tumor galt als EGFR exprimierend, wenn mindestens eine gefärbte Zelle identifiziert wurde [5, 35].

Anatomische Ausbreitung des Tumors und Stadieneinteilung

Die Beschreibung der anatomischen Ausbreitung von Tumoren erfolgt anhand der TNM-Klassifikation: es wird eine möglichst genaue Festlegung der Ausdehnung des Tumors (T-Deskriptor), des Vorhandenseins von ipsi- oder kontralateralen, mediastinalen bzw.

peribronchialen oder supraklavikulären Lymphknotenmetastasen (N-Deskriptor) und des Vorhandenseins von Fernmetastasen (M-Status) vorgenommen (Tabelle 3-1).

Die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung wurden in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich weiterentwickelt und in Form eines Leitfadens der Union for International Cancer Control (UICC) und des American Joint Committee on Cancer (AJCC) festgehalten.

Die aktuelle 7. Auflage des Leitfadens lehnt sich an einer von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) vorgenommenen Auswertung neuer Patientendaten an. Die von der IASLC durchgeführten Modifikationen sind von UICC und AJCC anerkannt und gelten seit dem Jahr 2010 [1]. Durch die Veränderung der TNM-Deskriptoren von der 6. zur 7. UICC-Auflage kam es zu einer Verschiebung der Stadien. In der aktualisierten 7. Auflage werden Patienten mit einem zytologisch-bestätigten malignen Pleura-Erguss, die gemäß der 6. Auflage dem Stadium IIIB zugeordnet wurden, nun dem Stadium IV zugeordnet [36, 37]. Eine 8. Auflage der Stadieneinteilung wird aktuell entwickelt [38].

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (UICC, 7. Auflage)

T (Primärtumor)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar.
T0	Kein Anhalt für Primärtumor.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei.
T1a	Läsion ≤ 2 cm.
T1b	Läsion > 2 cm und ≤ 3 cm.
T2	Tumor > 3 cm ≤ 7 cm mit Befall von – Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Carina oder – viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge.
T2a	Tumor > 3 cm ≤ 5 cm.
T2b	Läsion > 5 cm ≤ 7 cm.
T3	Tumor größer als 7 cm. Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – mediastinaler Pleura oder – parietalem Perikard. Hauptbronchus < 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei. Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge. Getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehemalig T4).
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen oder – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina. Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehemalig M1).
N (Lymphknoten)	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen.
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors).
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten.
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen und/oder hilären und/oder ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten.

Tabelle 3-1: TNM Klassifikation (UICC, 7.Auflage) - Fortsetzung

M (Metastasen)	
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
M0	Keine Fernmetastasen.
M1a	Tumor mit knotigem Befall von Pleura und/oder Perikard mit oder ohne malignen Pleura- oder Perikarderguss. Tumorherde in der kontralateralen Lunge.
M1b	Fernmetastasen.
Quellen: [1, 36].	

Die sich aus der TNM-Klassifikation ergebende Stadieneinteilung ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Insgesamt werden 4 verschiedene Stadien (I-IV) unterschieden, wobei mit Ausnahme des Stadiums IV die individuellen Stadien in weitere Substadien untergliedert sind (Stadium IA, IB; IIA, IIB; IIIA und IIIB). Lymphknotenmetastasen können gemäß der Einteilung ab Stadium IIA auftreten. Im Stadium IV liegen stets Fernmetastasen vor.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (UICC, 7. Auflage)

Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a T1b T2a T2b	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
Stadium IIB	T2b T3 T3 gleicher Lappen	N1 N0 N0	M0 M0 M0
Stadium IIIA	T1 T2 T3 T3 T3 gleicher Lappen ^a T3 gleicher Lappen ^a T4 Ausdehnung T4 Ausdehnung T4 Herd ipsilateral ^b T4 Herd ipsilateral ^b	N2 N2 N1 N2 N1 N2 N0 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0
Stadium IIIB	T4 Ausdehnung T4 Herd ipsilateral ^b jedes T	N2 N2 N3	M0 M0 M0
Stadium IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a (maligner Pleura- oder Perikarderguss oder kontralaterale Lungenmetastase) M1b (Fernmetastase)
a. Herd/e im gleichen Lappen. b. Tumorherd/e im anderen Lungenlappen ipsilateral. Quellen: [1, 36].			

Allgemeinzustand des Patienten

Für Prognose und Therapiewahl ist der Allgemeinzustand bzw. der Leistungsstatus des Patienten ein zusätzlicher wichtiger Faktor [39]. Der Leistungsstatus kann anhand des Karnofsky-Index und des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) quantifiziert werden [1]. Beim ECOG PS handelt es sich um eine 6-Punkte-Skala, deren Kategorisierung in Tabelle 3-3 gezeigt ist.

Tabelle 3-3: Kategorisierung des ECOG PS

ECOG PS	Erklärung / Beschreibung
0	Fähig uneingeschränkt alle Aktivitäten wie vor der Erkrankung durchzuführen.
1	Eingeschränkt bei körperlicher Aktivität, aber geh fähig und in der Lage, leichte Arbeit im Sitzen zu verrichten, wie z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit.
2	Geh fähig, in der Lage sich selbst zu versorgen, aber arbeitsunfähig. Mehr als 50% der Zeit kann außerhalb des Bettes verbracht werden.
3	Selbstversorgung ist nur begrenzt möglich. Mehr als 50% der Wachzeit muss im Bett oder in einem Stuhl verbracht werden.
4	Komplett pflegebedürftig und unfähig, sich selbst zu versorgen. Vollständig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod.

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.
Quelle: modifiziert nach [40].

Klinische Symptome und Lebensqualität

Im Folgenden wird die Symptomatik des Lungenkarzinoms beschrieben, und gegebenenfalls auf Besonderheiten des plattenepithelialen Subtyps hingewiesen.

Die Lungenkarzinomerkrankung im Frühstadium verläuft in aller Regel asymptomatisch. Bei der Erstdiagnose ist die Tumorerkrankung bei der Mehrheit der Patienten bereits weit fortgeschritten. Zu diesem Zeitpunkt zeigen 90% der Patienten mehrere klinische Symptome.

Ein Grund für die generell späte Erstdiagnose im Krankheitsverlauf ist das Fehlen spezifischer, klinischer Symptome im Anfangsstadium der Erkrankung. Auch existieren bislang keine breit einsetzbaren Screening-Verfahren zur Früherkennung des Lungenkarzinoms [1, 41].

Generell lassen sich die klinischen Symptome in Primärtumor- und Metastasen-bedingte sowie systemische Symptome unterteilen:

Primärtumorbedingte Symptome

Primärtumorbedingte Symptome werden zum einen durch das endobronchiale Wachstum und zum anderen durch die Ausbreitung des Tumors im Thorax verursacht. Häufig beobachtete, primärtumorbedingte Symptome sind Husten, Dyspnoe (Atemnot), Thoraxschmerzen und Hämoptyse (Bluthusten) bzw. Expektoration (Auswurf) eines blutig-tingierten Sputums. Seltener auftretende Symptome sind Dysphagie (Schluckstörung), Stridor (Atemgeräusch beim Einatmen) und Heiserkeit [1, 41, 42].

Metastasenbedingte Symptome

Bei etwa einem Drittel der Erkrankungen sind Symptome bedingt durch extrathorakale Metastasen vorhanden. Extrathorakale Metastasen können in einer Vielzahl von Organsystemen auftreten. Besonders häufig sind Knochen (bis zu 20%), vor allem das

Achsenskelett und die proximalen Teile der langen Röhrenknochen, und das Gehirn (bis zu 10%) von der Metastasierung betroffen. Darüber hinaus können Leber, Nebennieren und intra-abdominelle Lymphknoten sowie axilläre, supraklavikuläre und zervikale Lymphknoten befallen sein. In Abhängigkeit des befallenen Organs sind folgende Symptome häufig zu beobachten: Schmerzen bei Knochenbefall; Schwächegefühl, Gewichtsverlust und Ikterus (Gelbsucht) bei Leberbefall; Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle und Verwirrtheit bei Befall des zentralen Nervensystems [1, 41].

Weiterhin ist zu beachten, dass der Ort der Metastasierung einen Hinweis auf die Prognose der Patienten zulässt. Zum Beispiel wiesen NSCLC Patienten mit Lebermetastasen nach einer deutschen Erhebung ein medianes Gesamtüberleben von 2,2 Monaten auf, im Vergleich zu 11 Monaten bei Patienten mit pulmonalen Metastasen [43].

Systemische Symptome

Zu den systemischen Symptomen gehören Anorexie (Appetitlosigkeit), Gewichtsverlust, Asthenie (Schwächegefühl/Fatigue), Fieber und Nachtschweiß. Systemische Symptome werden bei ca. einem Drittel der Patienten berichtet.

Neben den geschilderten systemischen Symptomen treten bei Patienten mit plattenepithelalem NSCLC gehäuft Hyperkalzämien auf. Die durch die Hyperkalzämie verursachten Symptome beinhalten Übelkeit, Erbrechen, Unterleibsschmerzen, Verstopfung, Polyurie, Durst, Dehydrierung, Verwirrtheit und Reizbarkeit [1, 41, 42].

Symptome im Krankheitsverlauf

Im Anfangsstadium der Tumorerkrankung treten in der Regel selten Symptome auf. Klinische Symptome bei der Erstvorstellung weisen je nach Tumorhistologie, Krankheitsstadium und Patientendisposition eine hohe interindividuelle Variabilität auf. In der Regel treten mehrere Symptome zur gleichen Zeit auf. Initial sind vor Tumortherapie (Angabe jeweils als Spanne) Husten (8%-75%), Gewichtsverlust (0-68%), Dyspnoe (3%-60%), Brustschmerzen (20%-49%), Hämoptyse (6%-35%), Knochenschmerzen (6%-25%), Trommelschlegelfinger (0-20%), Fieber (0-20%), und Schwächegefühl (0-10%) zu beobachten [41]. Ergänzend zu den oben genannten initialen Symptomen sind in einer Übersichtsarbeit von Cooley et al. Appetitlosigkeit, Fatigue und Schlafstörung (Insomnia) aufgeführt [44].

Mit Fortschreiten der Erkrankung nimmt die Prävalenz und Ausprägung individueller Symptome, wie z. B. Dyspnoe, häufig zu. In Abhängigkeit der verabreichten Tumortherapie ist eine eindeutige Abgrenzung zwischen Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen der Therapie zu krankheitsbedingten Symptomen in Einzelfällen schwierig.

Da die überwiegende Mehrheit der Patienten mit plattenepithelalem NSCLC auch unter einer oder mehrerer Komorbiditäten leidet, kann dies unter Umständen die Lungenkarzinom-Symptomatik überdecken, andere Symptome hervorrufen oder einzelne Symptome verstärken. Details zur Komorbidität sind in den folgenden Abschnitten dargestellt.

Einfluss der krankheitsbedingten Symptome auf Lebensqualität

Die klinischen Symptome stellen für die Patienten eine sehr große physische und psychische Belastung dar. Sie wirken sich in aller Regel negativ auf die Lebensqualität aus [45, 46]. Dyspnoe, Husten und Schmerzen tragen beim Lungenkarzinom zu einem hohen Anteil zur gravierenden Beeinträchtigung des Lebensalltags der Patienten bei.

Dyspnoe ist unter Patienten mit Lungenkarzinom eines der am häufigsten berichteten Symptome, welches mit fortschreitender Erkrankung an Häufigkeit und Stärke zunimmt. Physikalische, psychologische, emotionale und funktionelle Faktoren tragen zur subjektiven Wahrnehmung und zur Schwere der Dyspnoe bei [1, 47]. Neben den schwerwiegenden körperlichen Beeinträchtigungen verursacht oder verstärkt eine Dyspnoe bei vielen Patienten auch Angstzustände [46, 48-51].

Husten ist das mitunter am häufigsten beobachtete Symptom bei Lungenkarzinompatienten. Die Entstehungsursache und Ausprägung dieses Symptoms ist ebenfalls multifaktoriell bedingt. So spielen z.B. chronische Krankheiten, wie z. B. Asthma oder die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und überlagerte akute Krankheiten, wie eine Pneumonie, bei der Ausprägung des Hustens eine Rolle [41, 46].

Schmerzen sind bei den Patienten überwiegend tumorbedingt (60%–90%) und seltener therapiebedingt (10%–25%) [1]. Schmerzen werden besonders häufig in der Brust- (25%–67%) und Lendenwirbelsäule (10%–40%) berichtet [52]. Das Schmerzempfinden ist wesentlich durch die psychische Wahrnehmung und Verarbeitung geprägt.

Die Rolle der Lebensqualität während der Tumortherapie

Neben vielfältigen, individuell auf den Patienten abgestimmten, unterstützenden Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität während seiner Krebserkrankung, ist ein wesentliches Ziel der Tumortherapie des fortgeschrittenen plattenepithelialen NSCLC eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zu erreichen. Ein weiteres Ziel ist eine Stabilisierung oder Verbesserung der Lebensqualität. In Anbetracht der im Allgemeinen schlechten Prognose sollten Tumortherapien zumindest keine anhaltende Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten bewirken [1, 53].

Details zu Patientenpräferenz-Studien sind in Abschnitt 3.3.6 dargestellt.

Erfassung der Lebensqualität im Rahmen klinischer Studien

In neueren klinischen Studien ist die Lebensqualität eine wichtige Wirksamkeitsvariable. Es wurden in den letzten Jahrzehnten eine Reihe von Fragebögen entwickelt, welche die Lebensqualität von Patienten mit Lungenkarzinom abfragen, darunter der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) Fragebogen, der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lungenkarzinomfragebogen, der Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Lungenkarzinomfragebogen, der Functional Living Index–Cancer Scale (FLIC) und der Rotterdam Symptom Checklist Fragebogen [53, 54].

Verlauf der Erkrankung und Therapieziele

Bei der Erstdiagnose befindet sich über die Hälfte der Patienten bereits in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (IIIB/IV) des NSCLC [3, 55]. Die Aggressivität der Erkrankung hat eine ungünstige Prognose zur Folge. Bezüglich des NSCLC ist die Gesamtüberlebenszeit von unbehandelten Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (IIIB/IV) sehr begrenzt und liegt unter 4 Monaten [56]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patienten mit NSCLC Stadium IIIB ca. 10% und für Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) unter 5% [57].

Bei adäquater Behandlung nach dem allgemeinen medizinischen Standard schwankt die mediane Gesamtüberlebenszeit zwischen weniger als einem Jahr bis zu über 2 Jahren. Die Dauer der Gesamtüberlebenszeit ist abhängig von der Tumorphistologie, molekularpathologischen Charakteristika, Alter, Geschlecht und Allgemeinzustand der Patienten [1, 42, 58].

Wie klinische Studien zeigen, beträgt die mediane Gesamtüberlebenszeit unter einer Referenz bzw. experimentellen Therapie für Patienten mit plattenepitheliales NSCLC weniger als ein Jahr (ca. 8,1-10,8 Monate) im Vergleich zu über ein Jahr für Patienten mit Adenokarzinom [59-65] (siehe Abschnitt 3.2.2).

Mögliche Gründe für den beobachteten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zwischen den histopathologischen Subentitäten liegen unter anderem in der generell schweren Behandelbarkeit des plattenepithelialen Subtyps und der zumeist vorhandenen, häufig Nikotinabusus-bedingten Komorbidität, die bei Patienten mit diesem Subtyp zu beobachten ist. Mit dem Rauchen verbundene, potentiell lebensbedrohliche Ereignisse sind die COPD, arteriosklerotische und kardiovaskuläre Ereignisse sowie der Hirninfarkt. Nach einer Studie von IPSOS aus dem Jahr 2014 leiden 92% der Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC unter mindestens einer Komorbidität, im Vergleich zu 76% der Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen Karzinom. Insbesondere Lungenerkrankungen (67% vs. 42%) und Bluthochdruck (52% vs. 44%) treten laut dieser Studie häufiger bei Patienten mit einem plattenepithelialen als bei Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC auf [66].

Die Therapieziele in fortgeschrittenen Krankheitsstadien des Lungenkarzinoms aller histologischen Subtypen sind auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei gleichzeitiger Stabilisierung krankheitsbedingter Symptome ausgerichtet. Die Wahl der Therapie richtet sich prinzipiell nach histo- und molekularpathologischen Befunden, der Ausbreitung des Tumors, dem Allgemeinzustand der Patienten, der Vorbehandlung, der Symptomatik, der spezifischen Komorbidität und Patientenpräferenz (Details zu Patientenpräferenz-Studien sind in Abschnitt 3.3.6 dargestellt).

In den Leitlinien wird die Behandlung des plattenepithelialen NSCLC mit wenigen Ausnahmen der Behandlung des NSCLC zugeordnet: Für das EGFR exprimierende, plattenepitheliales NSCLC existiert bislang keine explizite Wirkstoffzulassung.

Bezüglich der Ausnahmen würdigen die Leitlinien zunehmend die Differenzierung des NSCLC in histo- und molekularpathologische Subentitäten. In diesem Zusammenhang spielt der therapeutische Einsatz der Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib, Erlotinib und Afatinib für die Erstlinien-Behandlung des plattenepithelialen NSCLC praktisch keine Rolle: Letztere sind bei Vorliegen aktivierender Mutationen im EGFR-Gen einzusetzen, welche bei NSCLC Patienten mit plattenepithelialer Histologie nur sehr selten vorkommen (0%-4,9%) [14, 18-20]. Ähnliches trifft für den ALK-Inhibitor Crizotinib zu, da ALK-Translokationen in der westlichen Population bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie nur in Einzelfällen auftreten [12].

Generell stellt die Cisplatin- oder Carboplatin-haltige Chemotherapie mit Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel oder Vinorelbin die Standard-Erstlinien-Therapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialen NSCLC (Stadium IIIB/IV) dar. Insgesamt werden zwischen 4-6 Behandlungszyklen der Platin-haltigen Chemotherapie empfohlen [1].

Für detailliertere Ausführungen zu gegenwärtigen Therapieoptionen für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte, plattenepitheliale NSCLC (Stadium IIIB/IV) für erwachsene Patienten ohne vorangegangene (palliative) Chemotherapie, siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2.

Bei Fortschreiten der Erkrankung unter bzw. nach erfolgter Erstlinien-Therapie kann eine Zweitlinien-Therapie mit beispielsweise Docetaxel, Vinorelbin oder Erlotinib eingeleitet werden. Bei Patienten, die nach einer Zweitlinien-Therapie progredient sind, kann eine Drittlinien-Therapie durchgeführt werden. Die optimale Sequenz der Zweit- und Drittlinien-Therapie ist nicht in prospektiven Studien untersucht. Details zu Optionen bzgl. Folgetherapielinien können den relevanten Leitlinien entnommen werden [1, 42].

Zielpopulation

Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin stellt eine neue Option für die Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC dar, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bezugnehmend auf die Indikation für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird im Folgenden der Fokus auf die Therapie erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem (den EGFR exprimierenden), plattenepitheliale NSCLC (Stadium IIIB/IV) gelegt, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

In Modul 2 sind die für diese Indikation derzeit in Deutschland zur Verfügung stehenden Therapieoptionen auf Grundlage anerkannter Leitlinien und entsprechender Fachinformationen im Detail dargestellt.

Vor der Zulassung von Necitumumab spielte für die bislang verfügbaren Therapieoptionen beim NSCLC der EGFR-Expressionsstatus im Gegensatz zum EGFR-Mutationsstatus keine Rolle. Daher wird in der folgenden Beschreibung des therapeutischen Bedarfs nicht speziell auf EGFR exprimierende Tumore, sondern allgemein auf das plattenepitheliale vs. nicht-plattenepitheliale NSCLC eingegangen.

Sofern nicht anders spezifiziert, **beziehen sich aus Gründen der besseren Lesbarkeit fortan die Bezeichnungen ‚Therapie‘ oder ‚Behandlung‘ auf die Erstlinien-Therapie.** Die in diesem Abschnitt vorgestellten Studien wurden, falls nicht abweichend spezifiziert, an Patienten mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (IIIB/IV) durchgeführt.

Kein Fortschritt in der Therapie von behandlungsnaiven Patienten mit plattenepitheliale NSCLC während der vergangenen 10 bis 20 Jahre

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 Bemühungen der klinischen Forschung kein Wirkstoff mehr zugelassen, der zu einer weiteren, klinisch relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit Chemotherapie-naiver Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (IIIB/IV) geführt hat.

Für (nicht-plattenepitheliales) NSCLC in den letzten zehn Jahren zugelassene, aber für das plattenepitheliale NSCLC nicht-indizierte Wirkstoffe

Historisch hatte die Differenzierung in plattenepitheliales vs. nicht-plattenepitheliales NSCLC (Adenokarzinom, großzelliges Karzinom) für die Wahl der geeigneten Tumorthherapie des NSCLC keine wesentliche Bedeutung. Mit der klinischen Entwicklung neuer Wirkstoffe in

den vergangenen 10 Jahren, darunter Pemetrexed, Bevacizumab und der Tyrosinkinase-Inhibitoren, zeigte sich jedoch, dass Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit der neuen Arzneimittel von der histopathologischen Tumorsubentität bzw. von sogenannten Treibermutationen abhängig sind (siehe Abschnitt 3.2.1): Die neuzugelassenen Wirkstoffe erzielten für das nicht-plattenepitheliale NSCLC beträchtliche Behandlungsfortschritte, spielen aber für die Behandlung des plattenepithelialen Subtyps praktisch keine Rolle.

Vor der Einführung der zuvor erwähnten Wirkstoffe Pemetrexed, Bevacizumab und der Tyrosinkinase-Inhibitoren betrug die in klinischen Studien berichtete, mediane Gesamtüberlebenszeit unter Gabe Platin-haltiger Chemotherapie ca. 8-10 Monate für Patienten mit NSCLC (alle Tumorhistologien eingeschlossen). Die wegweisende, im Jahr 2002 veröffentlichte ECOG1594 Studie, welche 4 verschiedene Platin-haltige Chemotherapie-Kombinationen prüfte (Gemcitabin/Cisplatin; Docetaxel/Cisplatin; Paclitaxel / Carboplatin und Paclitaxel/Cisplatin), zeigte beispielsweise über alle Kombinationstherapien ein medianes Gesamtüberleben von 8,1 Monaten (95% Konfidenzintervall (KI) [7,1; 9,5]) für Patienten mit plattenepitheliale NSCLC und 8,3 Monaten (95% KI [7,5; 9,0]) für Patienten mit einem Adenokarzinom [67, 68].

Im Zuge der klinischen Entwicklung des Antifolats Pemetrexed bzw. des anti-VEGF Antikörpers Bevacizumab belegten Studienergebnisse, dass ein medianes Gesamtüberleben für Patienten mit Adenokarzinom von ca. 12 Monaten unter Pemetrexed [62, 63] und unter Bevacizumab [69] erzielt werden kann. Mit der Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib und Afatinib und des ALK-Inhibitors Crizotinib wurde für Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokation ein weiterer Behandlungsfortschritt bezüglich des progressionsfreien Überlebens erzielt.

Allerdings sind bei NSCLC Patienten mit plattenepithelialer Histologie diese Wirkstoffe entweder nicht zugelassen oder kontraindiziert, wie im Folgenden anhand relevanter klinischer Studien skizziert:

Pemetrexed

In der klinischen Studie von Scagliotti und Kollegen wurde die Wirksamkeit von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin gegen die Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin verglichen [63]. In der Subgruppe von Patienten mit Adenokarzinom war das mediane Gesamtüberleben im Pemetrexed/Cisplatin-Behandlungsarm statistisch signifikant höher als im Gemcitabin / Cisplatin-Arm (12,6 Monate vs. 10,9 Monate). Dagegen wurde in der Subgruppe von Patienten mit plattenepitheliale NSCLC eine numerisch kürzere mediane Gesamtüberlebenszeit im Pemetrexed/Cisplatin- im Vergleich zum Gemcitabin/Cisplatin-Behandlungsarm beobachtet (9,4 Monate vs. 10,8 Monate). Daher ist Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin zur Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB/IV) außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie zugelassen [70].

Eine mögliche Ursache für die geringere Wirksamkeit von Pemetrexed im plattenepithelialen NSCLC könnte in der Überexpression der Thymidylatsynthase liegen, welche in dieser

Tumorsubentität beobachtet wird [71]. Die Thymidylatsynthase ist eines der pharmakologischen Hauptangriffsziele von Pemetrexed [70].

Bevacizumab

In der ECOG4599 Studie wurde die Kombination von Bevacizumab mit Paclitaxel/Carboplatin gegen Paclitaxel/Carboplatin allein bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit verglichen. Die Studie zeigte für NSCLC Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ein längeres Gesamtüberleben im Bevacizumab plus Paclitaxel / Carboplatin- als im Paclitaxel/Carboplatin-Behandlungsarm (12,3 Monate vs. 10,3 Monate) [69]. Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie wurden von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen, da in Studien früherer Phasen in dieser Patientenpopulation gehäuft schwere bzw. massive Lungeneinblutungen, sogenannte pulmonale Hämorrhagien, beobachtet wurden: Die Histologie des Plattenepithelkarzinoms korrelierte statistisch signifikant mit der Blutungshäufigkeit [72, 73]. Folglich erhielt Bevacizumab eine Zulassung zur Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie [74].

Die Ursache für die erhöhte Häufigkeit des Auftretens pulmonaler Hämorrhagien unter Bevacizumab bei Patienten mit plattenepithelalem NSCLC könnte unter anderem in den anatomischen Besonderheiten dieses Tumors liegen, wie z.B. der zentralen Lokalisation in den Hauptbronchien.

Erlotinib, Gefitinib und Afatinib

Das Ausmaß der Wirksamkeit aller 3 Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib und Afatinib ist abhängig vom EGFR-Mutationsstatus im NSCLC-Tumorgewebe. Beim Auftreten aktivierender EGFR-Mutationen zeigen die Inhibitoren eine bessere Wirksamkeit bezüglich Ansprechrate und progressionsfreiem Überleben als bei Tumoren mit EGFR Wildtyp. Im Falle des Vorliegens des EGFR Wildtyps zeigen die Inhibitoren keine Überlegenheit gegenüber herkömmlichen Platin-basierten Chemotherapien [12, 25, 26, 75]. Daher sind die Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib und Afatinib für die Erstlinien-Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC (Stadium IIIB/IV) bei Vorliegen aktivierender EGFR-Mutationen zugelassen [76-78].

Exemplarisch soll die Bedeutsamkeit des EGFR-Mutationsstatus anhand der klinischen Daten für Gefitinib illustriert werden.

Eine multinationale, offene, randomisierte Phase 3 Studie (IPASS Studie) an Patienten mit NSCLC vom histologischen Subtyp Adenokarzinom untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Gefitinib im Vergleich zu Paclitaxel/Carboplatin. In der Subgruppe der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen wurde unter Gefitinib-Behandlung im Vergleich zu Paclitaxel/Carboplatin-behandelten Patienten sowohl eine deutlich höhere Ansprechrate (71,2% vs. 47,3%) als auch ein längeres medianes progressionsfreies Überleben (9,5 Monate vs. 6,3 Monate) (jeweils Gefitinib vs. Paclitaxel/Carboplatin) beobachtet. Dagegen zeigte die Subgruppe der Patienten mit EGFR Wildtypstatus im Gefitinib-Behandlungsarm im Vergleich zum Paclitaxel/Carboplatin-Behandlungsarm eine

niedrigere Ansprechrate (1,1% vs. 23,5%) und ein kürzeres medianes progressionsfreies Überleben (1,5 Monate vs. 5,5 Monate) [77].

Eine Multivarianzanalyse an 786 kaukasischen Patienten, die im Rahmen ausgewählter klinischer Studien mit Gefitinib untersucht wurden, zeigte, dass Nichtraucherstatus, Adenokarzinom-Histologie sowie weibliches Geschlecht unabhängige Indikatoren für das Vorliegen eines positiven EGFR-Mutationsstatus darstellen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer aktivierenden EGFR-Mutation ist 6,5-fach häufiger bei Niemals-Rauchern als bei Jemals-Rauchern, 4,4-fach häufiger bei Adenokarzinom als bei Nicht-Adenokarzinom, und 1,7-fach häufiger bei Frauen als bei Männern [77].

Im plattenepithelialen NSCLC treten aktivierende EGFR-Mutationen sehr selten auf (siehe Abschnitt 3.2.1). Somit ist derzeit davon auszugehen, dass für die meisten Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren des EGFR keinen Fortschritt bezüglich Wirksamkeit gegenüber der herkömmlichen Chemotherapie darstellt.

Wirkstoffe in der klinischen Entwicklung ohne nachweisbaren medizinischen Nutzen oder ohne positives Votum des Committee for Medicinal Products for Human Use

In den vergangenen Jahren wurden eine Reihe verschiedener Wirkstoffe im Rahmen klinischer Studien für die Indikation des NSCLC ohne zu verzeichnende Erfolge geprüft, darunter Figitumumab (anti-Insulin like Growth Factor 1 Rezeptor Antikörper; [59]), Sorafenib (Multikinase-Inhibitor; [[79]]), Iniparib (Poly [ADP-Ribose] Polymerase Inhibitor; [[80]]), Motesanib (Inhibitor des VEGFR, [81]), Cediranib (Inhibitor des VEGFR, [[82, 83]]) und das Immuntherapeutikum Ipilimumab (anti-CTLA-4-Antikörper) [84].

Unter Behandlung mit der jeweiligen Prüfsubstanz wurde im Vergleich zu den herangezogenen Kontrollarmen entweder eine erhöhte Mortalität beobachtet (Figitumab, Sorafenib), und/oder vermehrt auftretende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Motesanib, Cediranib), und/oder eine ausbleibende verbesserte Wirksamkeit (Figitumumab, Iniparib, Motesanib, Ipilimumab).

Die Bedeutung von Cetuximab für die Behandlung des NSCLC

Cetuximab, ein chimärer anti-EGFR Antikörper, wurde in 2 Phase 2 (BMS100, LUCAS) und 2 Phase 3 Studien (FLEX, BMS099) auf Wirksamkeit und Sicherheit für die Behandlung des NSCLC geprüft. Die Ergebnisse in ihrer Gesamtheit lieferten Hinweise darauf, dass der EGFR ein vielversprechendes therapeutisches Angriffsziel im NSCLC einschließlich des plattenepithelialen Subtyps darstellt: Durch die Hinzunahme von Cetuximab zu Platin-basierten Chemotherapien wurde eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens und eine Verbesserung der Ansprechrate bei Patienten mit NSCLC erreicht.

Die pivotale Phase 3 Studie FLEX untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Cetuximab in Kombination mit Vinorelbin/Cisplatin im Vergleich zu Vinorelbin/Cisplatin allein bei Patienten mit NSCLC (alle Histologien) [85]. Im Cetuximab plus Vinorelbin/Cisplatin-Arm war das mediane Gesamtüberleben statistisch signifikant länger als im

Vinorelbin/Cisplatin-Arm (11,3 Monate vs. 10,1 Monate; HR = 0,871; p = 0,044). Das mediane progressionsfreie Überleben war mit jeweils 4,8 Monaten in beiden Behandlungsarmen identisch (HR = 0,943; p = 0,3869). Die beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprachen dem Sicherheitsprofil, welches bei einer Inhibition des EGFR zu erwarten ist (u.a. Akne-artiger Hautausschlag).

Im Rahmen der Bewertung eines Antrags auf Indikationserweiterung durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Cetuximab in Kombination mit einer Platin-basierten Standardchemotherapie für die Erstlinien-Therapie von Patienten mit NSCLC negativ bewertet. Auch wenn die unter Cetuximab-auftretenden unerwünschten Ereignisse bekannt und behandelbar waren, wurde die Toxizität im Cetuximab plus Vinorelbin/Cisplatin-Arm als erheblich erachtet [86], worauf der Antrag auf Indikationserweiterung vom Antragssteller zurückgezogen wurde.

Aufgrund der aktuellen Studienlage wird Cetuximab dennoch als Behandlungsoption in anerkannten Leitlinien aufgeführt, darunter in der AWMF S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [1] und der Leitlinie der European Society of Medical Oncology [34].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Necitumumab

Für die Behandlung des EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC (Stadium IIIB/IV) stellt die Einführung von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin einen wichtigen medizinischen Fortschritt dar, welcher in den vergangenen 20 Jahren nach Einführung der Drittgenerationszytostatika im Wesentlichen ausblieb. Außerdem ist Necitumumab das erste zielgerichtete Biologika, welches bei der Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen NSCLC eingesetzt wird.

Im Vergleich zum Adenokarzinom ist die Prognose für Patienten mit plattenepitheliales NSCLC noch ungünstiger, bedingt durch die generell schwere Behandelbarkeit des Tumors und lebensbedrohliche Komorbidität, die häufig bei dieser Patientenpopulationen zu beobachten ist [87]. Außerdem wurden im plattenepithelialen NSCLC bislang keine so genannten Treibermutationen identifiziert, die mittels pharmakologischer Behandlung zielgerichtet angesteuert werden. Aus diesen Gründen stellen signifikante Behandlungserfolge bezüglich des Gesamtüberlebens einen wichtigen medizinischen Fortschritt dar, vorausgesetzt, das Sicherheitsprofil und die Lebensqualität sind akzeptabel, so dass ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis resultiert.

Necitumumab ist ein monoklonaler, humaner Antikörper der Immunglobulin G1 Subklasse, der spezifisch die Liganden-Bindungsstelle des EGFR blockiert. Necitumumab inhibiert die dem EGFR-nachgeschalteten, intrazellulären Signalwege, welche Proliferation, Differenzierung, Apoptose, zelluläre Migration und Adhäsion, sowie die Angiogenese beeinflussen. Darüber hinaus induziert Necitumumab in-vitro die Internalisierung und Degradation des EGFR [88] (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2). 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 [89].

Die klinische Wirksamkeit von Necitumumab wurde anhand der bislang größten klinischen Studie bei Patienten mit plattenepitheliale NSCLC geprüft (Phase 3 SQUIRE Studie). Die Hinzugabe des anti-EGFR-Antikörpers Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie resultierte in der ITT Population in einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 1,6 Monate im Vergleich zur Platin-haltigen Chemotherapie allein. Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin erreichte außerdem eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie eine Verbesserung der Krankheitskontrolle bei insgesamt kontrollierbaren Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen und erhaltener Lebensqualität [90].

Eine in der der SQUIRE Studie a priori geplante exploratorische Analyse untersuchte das Verhältnis zwischen EGFR-Expression und den Wirksamkeitsvariablen Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Der EGFR-Expressionsstatus auf der Zelloberfläche wurde mittels Immunohistochemie (IHC) bestimmt und quantifiziert. Für Patienten mit Tumoren ohne nachweisbare EGFR-Expression zeigte die Hinzunahme von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens keinen Vorteil im Vergleich zur Chemotherapie allein. Dagegen wiesen Patienten mit jeglicher EGFR-Expression ein um median 1,7 Monate verlängertes Gesamtüberleben unter Necitumumab im Vergleich zum Kontrollarm auf [35]. Vor dem Hintergrund der Eigenschaften von Necitumumab als anti-EGFR-Antikörper scheint diese Beobachtung biologisch und medizinisch plausibel.

Aus diesem Grund wurde die Zielpopulation im Zulassungstext auf Patienten mit einem EGFR exprimierenden Tumor beschränkt.

In der zulassungsbegründenden SQUIRE Studie erfolgte die immunohistochemische Auswertung der EGFR-Expression unter Verwendung des EGFR PharmDx Kits (Dako, Glostrup, Dänemark). Es handelt sich hierbei um ein zugelassenes, kommerziell erhältliches und etabliertes Detektionssystem.

Die immunohistochemische Detektion des EGFR gehört neben der Bestimmung vieler anderer Rezeptoren, u.a. Östrogen- und Progesteronrezeptor oder Her2-Neu, mittlerweile zur pathologischen Routinediagnostik in bestimmten Anwendungsgebieten. Sie stellt keine hohen Anforderungen an die Methodik und ist kostengünstig durchführbar.

Zusammenfassend steht mit der Einführung von Necitumumab ein vielversprechender prädiktiver Biomarker für eine Voraussage über den Behandlungserfolg zur Verfügung: Die Bestimmung des EGFR-Expressionsstatus im plattenepithelialen NSCLC ist eine Voraussetzung für eine adäquate Therapieentscheidung. 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 EGFR-negativen Tumoren führen zu einer insgesamt positiven Kosten-Bilanz.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z.B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Anwendungsgebiet für Necitumumab 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.

Fragestellung und methodisches Vorgehen

Die (pharmako-)epidemiologischen Maßzahlen für die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet wurden in einem mehrstufigen Prozess ermittelt. Als Berechnungsgrundlage dienten Daten der nationalen epidemiologischen Krebsregister, Fachpublikationen, ein vorangegangenes Dossier zur Frühen Nutzenbewertung und kommerzielle Marktforschungsauswertungen.

Abbildung 3-3 zeigt ein Flussdiagramm zum chronologischen Vorgehen zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation.

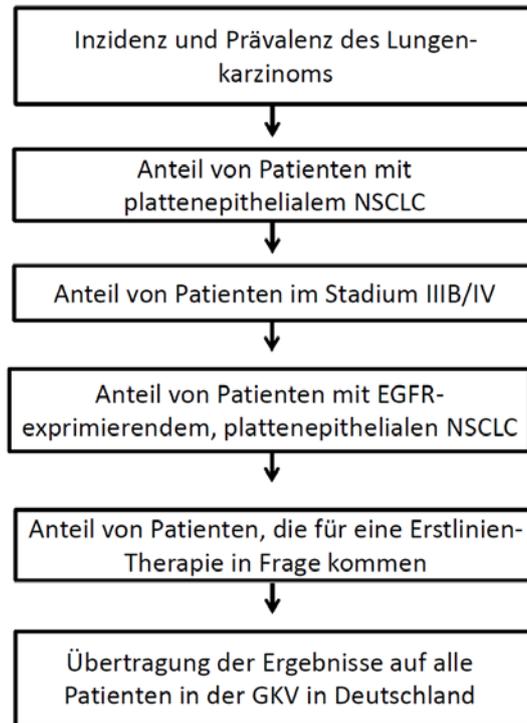


Abbildung 3-3: Chronologisches Vorgehen zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.

Zunächst wurde die Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms ermittelt, um im Anschluss – in chronologischer Reihenfolge – den Anteil des plattenepithelialen NSCLC sowie des Stadiums IIIB/IV (entsprechend der UICC TNM Klassifikation), den Anteil der Patienten mit einem EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC, sowie den Anteil der Patienten ohne vorangegangene (palliative) Chemotherapie, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, abzuschätzen. Zuletzt wurde eine Extrapolation der 5-Jahres-Prävalenz vorgenommen und anhand des Anteils der gesetzlich Krankenversicherten (GKV) die Größe der Zielpopulation abgeschätzt.

Die Abschätzung der jeweiligen Anteile erfolgt unter der Angabe von gewichteten Mittelwerten und/oder Häufigkeitsspannen, um die Unsicherheit der verwendeten Quellen besser abbilden zu können.

Epidemiologische Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland

Im folgenden Abschnitt wird zunächst ein Überblick über die Epidemiologie des Lungenkarzinoms unabhängig von Histologie und Stadium gegeben.

Inzidenz und Mortalität

Zur Ermittlung der Inzidenz, Erkrankungsrate, Sterbefälle und Sterberate bezüglich des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) wurden die gemeinsam publizierten Daten des

Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) herangezogen [32]. Das ZfKD integriert anonymisierte Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister auf Bundesebene.

Der ICD-10 C33-C34 Code ist zusammengesetzt aus:

ICD-10 C33: Bösartige Neubildung der Trachea

ICD-10 C34: Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge

Innerhalb des ICD-10 C33-C34 stellt die ICD-10 C33 einen vernachlässigbar kleinen Anteil im Vergleich zu ICD-10 C34 dar: Verschiedene Krebsregister berichten Häufigkeiten für das Auftreten bösartiger Neubildungen der Trachea von < 1% (siehe z.B. [91]).

Tabelle 3-4 zeigt die epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) für die Jahre 2011 und 2012 in Deutschland [32].

Tabelle 3-4: Inzidenz sowie 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) und Mortalität in Folge des Lungenkarzinoms in den Jahren 2011 und 2012

Maßzahl	Statistik	Jahr 2011			Jahr 2012		
		Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt
Inzidenz	n	17.710	35.270	52.980 ^a	18.030	34.490	52.520 ^a
Erkrankungsrate ^b	je 100.000 Personen	27,4	61,3	k.A.	27,7	59,1	k.A.
Sterbefälle	n	14.291	29.653	43.944 ^a	14.752	29.713	44.465 ^a
Sterberate ^b	je 100.000 Personen	20,9	50,6	k.A.	21,3	49,8	k.A.
5-Jahres-Prävalenz	n	28.700	49.600	78.300 ^a	29.200	49.000	78.200 ^a

k.A.: keine Angabe.
a. Eigene Berechnung (Addition der Fallzahlen für Männer und Frauen).
b. Altersstandardisiert nach Europabevölkerung.
Die Neuerkrankungsdaten (Inzidenzen) ergeben sich aus der Summe der Ergebnisse der ‚vollzähligen‘ Register auf Bundeslandebene (Landeskrebsregister) und der sich aus der Vollzähligkeitsschätzung ergebenden Erwartungswerte für diejenigen Bundesländer, die entweder als nicht vollzählig eingeschätzt wurden oder für die noch keine Daten vorlagen.
Quelle: [32].

Im Jahr 2012 erkrankten nach Schätzungen des ZfKD (RKI) und GEKID in Deutschland 18.030 Frauen (Erkrankungsrate: 27,7) und 34.490 Männer (Erkrankungsrate: 59,1) neu an einem Lungenkarzinom; damit ist die Erkrankungsrate im betrachteten Zeitraum für Männer mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu Frauen. Im Jahr 2012 betrug die Zahl neuer Erkrankungsfälle n = 52.520.

Insgesamt traten 44.465 Sterbefälle in Folge eines Lungenkarzinoms auf. Die Sterberate war für Männer mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu Frauen (49,8 vs. 21,3).

Abbildung 3-4 zeigt die Entwicklung der altersstandardisierten Inzidenz- und Sterberaten für das Lungenkarzinom nach Geschlecht in den Jahren 1999-2012.

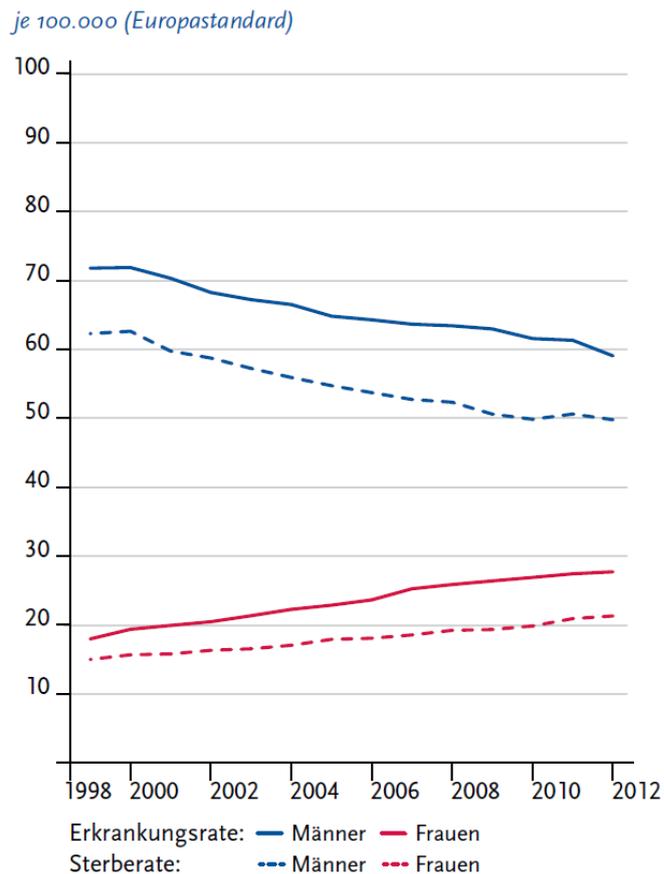


Abbildung 3-4: Entwicklung der altersstandardisierten Inzidenz- und Sterberaten für das Lungenkarzinom nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 1999-2012.

Altersstandardisierte Inzidenz- und Sterberate nach Europabevölkerung.

Rate dargestellt je 100.000 Personen.

Quelle: [32].

Generell ist seit Ende der 1990er Jahre bis zum Auswertungsjahr 2012 der Trend zu beobachten, dass die Inzidenz- und Sterberaten für Männer leicht aber kontinuierlich abnehmen, wohingegen für Frauen im vergleichbaren Zeitraum für beide Messgrößen ein Anstieg zu verzeichnen war.

Die gegenläufige Entwicklung von Inzidenz- und Sterberaten bei Frauen und Männern kann unter anderem auf die bereits seit längerem zu beobachtenden Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden (siehe auch Abschnitt 3.2.1).

Abbildung 3-5 stellt die Entwicklung der absoluten Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) nach Geschlecht für die Jahre 1999-2012 in Deutschland dar.

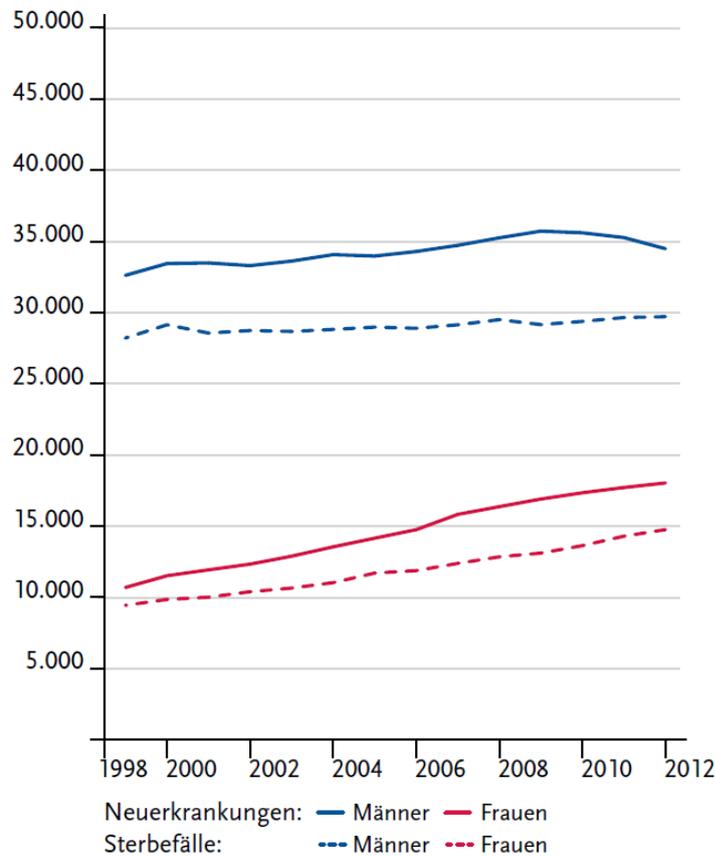


Abbildung 3-5: Entwicklung der absoluten Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle für das Lungenkarzinom nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 1999-2012.

Quelle: [32].

Obwohl die Erkrankungsrate bei Männern in den letzten Jahren abnahm, stieg die absolute Anzahl von Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland leicht an. Bei den Frauen führte die Zunahme der Erkrankungsrate und die demographische Entwicklung zu einer insgesamt deutlichen Zunahme der Zahl der Neuerkrankungen.

Die Entwicklung der Mortalität verlief bei beiden Geschlechtern weitgehend analog zur Inzidenz. Abbildung 3-6 zeigt die Erkrankungsrate nach Altersgruppe und Geschlecht in Deutschland in den Jahren 2011-2012.

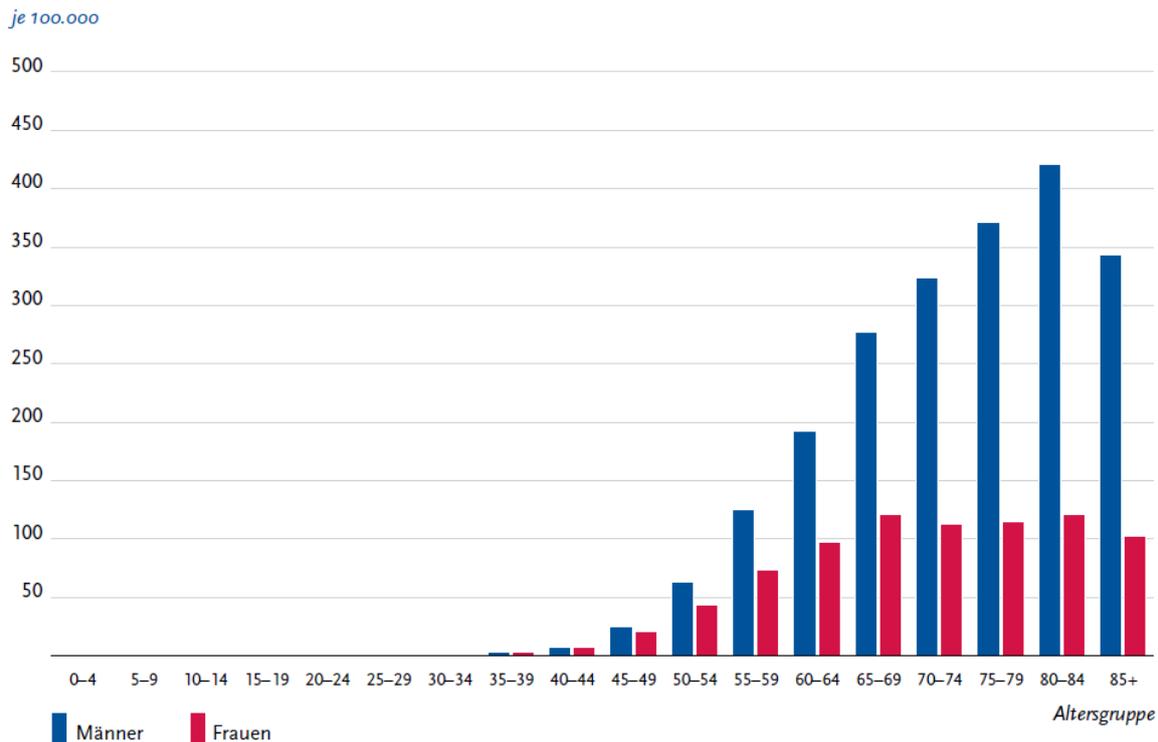


Abbildung 3-6: Erkrankungsrate für das Lungenkarzinom nach Altersgruppe und Geschlecht in Deutschland in den Jahren 2011-2012.

Rohe Erkrankungsrate dargestellt pro 100.000 Personen.

Quelle: [32].

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, ist die Erkrankungsrate für Frauen und Männer unterhalb eines Alters von 40 Jahren sehr gering und nimmt mit steigendem Alter bis zur Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen stetig zu. Das mittlere Erkrankungsalter ohne Berücksichtigung des Stadiums bei Erstdiagnose und der anschließend verabreichten Therapie unterscheidet sich bei Männern und Frauen kaum und liegt bei ca. 70 Jahren.

Prävalenz

Nach Schätzungen des ZfKD (RKI) und GEKID lebten im Jahr 2012 in Deutschland ca. 29.200 Frauen und 49.000 Männer mit der Diagnose Lungenkarzinom, welches in den 5 Jahren zuvor erstmalig aufgetreten war. Dies entspricht einer 5-Jahres-Prävalenz über beide Geschlechter von $n = 78.200$ (siehe Tabelle 3-4; [32]). Abbildung 3-7 stellt die Entwicklung der Prävalenz des Lungenkarzinoms nach Geschlecht in den Jahren 1990-2004 mit Projektion bis zum Jahr 2010 in Deutschland dar [92].

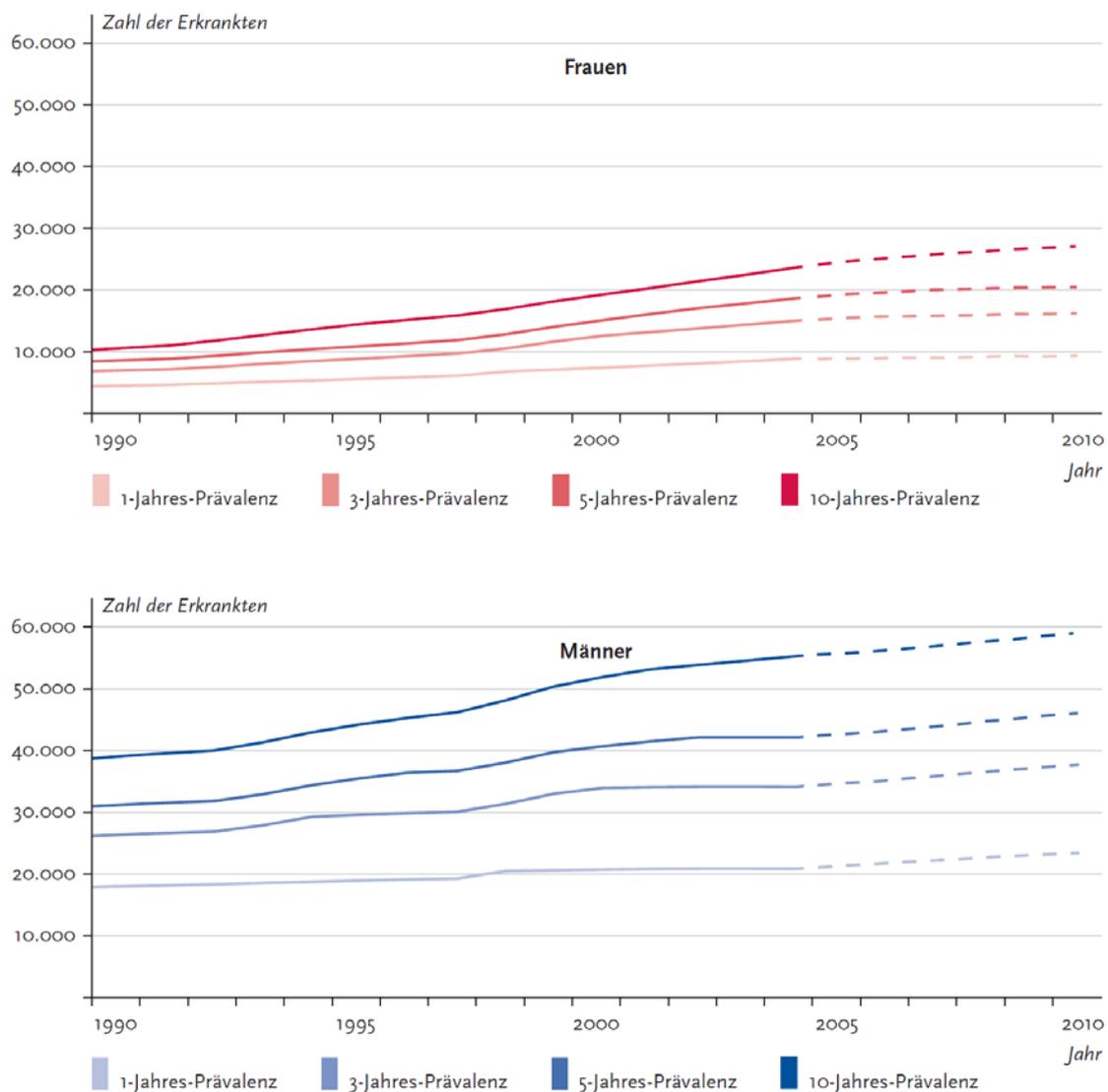


Abbildung 3-7: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen für das Lungenkarzinom nach Geschlecht in Deutschland in den Jahren 1990-2004 mit Projektion bis zum Jahr 2010. Quelle: [92].

Im Zeitverlauf zeigt sich bei Frauen entsprechend der deutlich gestiegenen Erkrankungsraten eine Zunahme der Prävalenzen um bis zu 150%.

Die Prävalenzen der Männer sind seit dem Jahr 1990 um 15% (1-Jahres-Prävalenz) bzw. 45% (10-Jahres-Prävalenz) angestiegen. Diese Entwicklung ist bei rückläufigen Erkrankungsraten überwiegend auf die demografischen Veränderungen, wie das steigende mediane Alter der Gesamtbevölkerung zurückzuführen [92].

Ermittlung des Anteils der Patienten mit plattenepithelialen NSCLC

Für Details zur histopathologischen Differenzierung des Lungenkarzinoms und zur Stadieneinteilung, siehe Abschnitt 3.2.1.

Zur Schätzung des Anteils der Patienten mit plattenepitheliales NSCLC bezogen auf die Gesamt-Lungenkarzinom- bzw. NSCLC-Fälle wurden folgende Quellen verwendet:

Daten bezogen auf Deutschland:

Epidemiologische Krebsregisterdaten der Länder.

Internationale Vergleichsdaten:

EPICLIN-Lung Studie: Diese europäische, nicht-interventionelle, prospektive Kohorten- Beobachtungsstudie wurde an 182 Zentren in 8 europäischen Ländern durchgeführt, darunter 10 Zentren in Deutschland. Insgesamt wurden 3.508 Patienten mit einer bestätigten NSCLC-Diagnose in die Studie eingeschlossen [3].

Krebsregisterdaten des Surveillance, Epidemiology and End Results Programs (SEER) am National Cancer Institute (NCI): Das NCI veröffentlicht jährlich den SEER Cancer Statistics Review, welcher auf Daten von ca. 20 SEER Registern basiert und epidemiologische Maßzahlen für die Vereinigten Staaten von Amerika (USA) beinhaltet.

Der gewichtete Mittelwert für das Auftreten des plattenepithelialen NSCLC, welcher anhand der Daten der deutschen epidemiologischen Krebsregister ermittelt wurde, diente als Berechnungsgrundlage für die Bestimmung der Patientenanzahl der Zielpopulation.

Daten aus der EPICLIN-Lung Beobachtungsstudie und dem SEER Cancer Statistics Review dienten der Unterstützung der deutschen epidemiologischen Krebsregisterdaten.

Epidemiologische Krebsregisterdaten – Deutschland

Insgesamt 10 epidemiologische Krebsregister, darunter das Gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg–Vorpommern, Sachsen–Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (fortan Gemeinsames Krebsregister genannt), beinhalten Informationen zur prozentualen Häufigkeit des Auftretens des plattenepithelialen NSCLC in Bezug auf die Lungenkarzinom-Gesamtfälle. Die epidemiologischen Krebsregister umfassen damit 15 Bundesländer und bilden unterschiedliche Erhebungsjahre ab (Jahre 2009-2012).

Tabelle 3-5 zeigt den Anteil der Patienten mit plattenepitheliales NSCLC bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland gemäß verfügbarer epidemiologischer Krebsregisterdaten.

Tabelle 3-5: Anteil der Patienten mit plattenepitheliale NSCLC bezogen auf die Gesamtanzahl der Lungenkarzinomfälle in Deutschland – epidemiologische Krebsregisterdaten

Bundesland	Berichts- jahr(e)	Patienten mit Lungen- karzinom (n)	Histologie unbekannt (%)	Anteil der Patienten mit platten- epitheliale NSCLC (%)
Baden-Württemberg [93]	2009	1.976	k.A.	22,4
Bayern [94]	2011-2012	10.690	2,0	24,1 ^a
Berlin [95]	2011-2012	5.077	13,5	23,2
Brandenburg [95]	2011-2012	3.574	9,5	26,9
Bremen [96]	2009-2011	k.A.	k.A.	22,5 ^a
Hamburg [97]	2011-2012	2.475	k.A.	18,6
Hessen [98]	2011	2.154	0	26,0
Mecklenburg-Vorpommern [95]	2011-2012	2.444	10,9	28,3
Niedersachsen [99]	2012	5.098	k.A.	20,8 ^a
Nordrhein-Westfalen [91]	2012	14.014	k.A.	20,1 ^a
Rheinland-Pfalz [100]	2011	1.891	2,6	23,8 ^a
Sachsen [95]	2011-2012	5.035	9,5	25,7
Sachsen-Anhalt [95]	2011-2012	3.340	26,1	27,4
Schleswig-Holstein [101]	2009-2011	1.702	k.A.	25,4 ^a
Thüringen [95]	2011-2012	2.871	13,7	27,8

k.A.: keine Angabe; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.
a. Der Anteil des plattenepithelialen NSCLC bezogen auf alle Lungenkarzinomfälle über beide Geschlechter wurde eigenhändig berechnet, ausgehend von den Daten getrennt nach Geschlecht.

Einige Krebsregister berichten den Anteil der Patienten mit plattenepitheliale NSCLC getrennt nach Geschlecht (siehe auch Tabelle 3-6). Um einen Schätzwert unabhängig vom Geschlecht zu erhalten, wurde der Anteil der Fälle mit plattenepitheliale Subtyp bezogen auf alle Lungenkarzinome (inkl. Sarkome und sonstige Neubildungen) unter Berücksichtigung beider Geschlechter eigenhändig berechnet.

Für die Krebsregister mit Angaben zur Anzahl der Fälle mit unbekannter Histologie bezieht sich der Anteil der Patienten mit plattenepitheliale NSCLC ausschließlich auf die Fälle mit bekannter Histologie.

Der beobachtete Anteil der Patienten mit plattenepithelialer Histologie bezogen auf die Gesamt-Lungenkarzinomfälle variiert in Abhängigkeit des betrachteten Krebsregisters zwischen 18,6% (Minimum, Krebsregister Hamburg) und 28,3% (Maximum, Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern).

Ausgehend von den Krebsregisterdaten mit vollständiger Angabe zu den Lungenkarzinomfällen gesamt (alle in Tabelle 3-5 gelisteten Krebsregister außer Bremen), wurde ein gewichteter mittlerer Anteil der Patienten mit plattenepitheliale NSCLC berechnet. Dieser basierte auf den in den Bundesländern unterschiedlich zugrundeliegenden Patientenzahlen.

Zur Berechnung der Standardabweichung σ für den Anteil der Patienten mit plattenepitheliale NSCLC wurde folgende Formel benutzt, wobei p die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer plattenepithelialen Histologie und n die Gesamtanzahl der Patienten mit Lungenkarzinom ist:

$$\sigma(\bar{p}) = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

Für die Berechnung des zugehörigen 95% KI wurde eine Binomialverteilung zugrunde gelegt:

$$\bar{p} \pm 1,96 \cdot \sigma(\bar{p})$$

Damit ergab sich ein gewichteter Mittelwert für den Anteil der Patienten mit plattenepitheliale NSCLC von 23,5% (95% KI [23,1; 23,8]).

Die Enge des 95% KI weist auf eine hohe Validität des gewichteten Mittelwerts hin.

Acht epidemiologische Krebsregister, darunter das Gemeinsame Krebsregister (entspricht in der Summe einer Abdeckung von 13 Bundesländern) liefern Informationen zur prozentualen Verteilung von Männern und Frauen mit plattenepitheliale NSCLC.

Tabelle 3-6 zeigt den Anteil der Patienten mit plattenepitheliale NSCLC nach Geschlecht bezogen auf die jeweilige Gesamtzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom.

Tabelle 3-6: Anteil der Patienten mit einem plattenepitheliales NSCLC getrennt nach Geschlecht bezogen auf die jeweilige Gesamtzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom – epidemiologische Krebsregisterdaten

Bundesland	Berichtsjahr(e)	Anteil der Patienten mit plattenepitheliales NSCLC bezogen auf Gesamt-Lungenkarzinomfälle (%)	
		Frauen	Männer
Bayern [94]	2011-2012	13,7	28,8
Berlin [95]	2011-2012	15,5	28,1
Brandenburg [95]	2011-2012	14,8	31,6
Bremen [102]	2009-2011	15,2	26,4
Hamburg [97]	2011-2012	13,3	21,9
Mecklenburg-Vorpommern [95]	2011-2012	15,9	33,0
Niedersachsen [99]	2012	12,5	25,5
Nordrhein-Westfalen [91]	2012	12,2	24,6
Rheinland-Pfalz [100]	2011	13,0	28,1
Sachsen [95]	2011-2012	12,7	30,2
Sachsen-Anhalt [95]	2011-2012	15,6	31,8
Schleswig-Holstein [101]	2009-2011	15,5	31,0
Thüringen [95]	2011-2012	14,7	32,3

NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.

Etwa doppelt so viele Männer als Frauen erkranken an einem plattenepithelialen NSCLC: In Abhängigkeit des herangezogenen Krebsregisters schwankt der Anteil bezogen auf die Gesamt-Lungenkarzinomfälle bei Männern zwischen 21,9%-33,0% und bei Frauen zwischen 12,2%-15,9% (jeweils min-max).

Internationale Vergleichsdaten

EPICLIN-Lung Studie – Gesamtpopulation (Europa):

Um den für Deutschland geschätzten Anteil des plattenepithelialen NSCLC im internationalen Kontext darzustellen, werden im Folgenden die Ergebnisse der europäischen EPICLIN-Lung Studie dargestellt [3].

Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit NSCLC wurden 29,4% der Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC diagnostiziert. Wird als Referenz die Gesamtzahl aller Lungenkarzinome zugrunde gelegt, beträgt der Anteil der Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC 23,5% unter der vereinfachenden Annahme, dass der Anteil NSCLC am Gesamt-Lungenkarzinom ca. 80% beträgt [103].

Somit ist der Anteil der Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC auf europäischer Ebene vergleichbar mit dem aus den deutschen Krebsregisterdaten erhobenen, gewichteten Mittelwert.

SEER Cancer Statistics Review / National Cancer Institute (USA)

Ergänzend zu den europäischen Daten werden im Folgenden die Ergebnisse des SEER am NCI aufgeführt.

In den Erhebungsjahren 2008-2012 lag in den USA der geschätzte Anteil der Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC und Übergangsepithelkarzinom bei 18,8% bezogen auf die Gesamtzahl der Lungenkarzinompatienten: Von allen registrierten Lungenkarzinompatienten wurden 83,4% der Patienten mit NSCLC diagnostiziert, und von diesen 22,6% mit plattenepitheliale Subtyp und Übergangsepithelkarzinom [104].

Damit scheint in den USA der Anteil der Patienten mit plattenepitheliale NSCLC bezogen auf alle Lungenkarzinomfälle etwas geringer als in Deutschland, was unter anderem auf unterschiedlichen Rauchgewohnheiten beruhen könnte.

Ermittlung des Anteils der Patienten mit Lungenkarzinom bzw. Subentitäten hiervon im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (IIIB/IV) bei Erstdiagnose

In Analogie zur Schätzung des Anteils der Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC (siehe vorheriger Absatz), wurde ausgehend von verfügbaren Daten der deutschen epidemiologischen Krebsregister der gewichtete Mittelwert für den Anteil der Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (entsprechend Stadium IIIB/IV) als Berechnungsgrundlage für die Bestimmung der Patientenzahl der Zielpopulation herangezogen.

Diese Ergebnisse werden wiederum in einen (inter)nationalen Kontext gesetzt unter Darstellung der EPICLIN-Lung- bzw. SEER-Daten, welche die Situation in Deutschland und Europa bzw. den USA wiedergeben.

Deutschland – Epidemiologische Krebsregisterdaten

Drei epidemiologische Krebsregister, darunter das Gemeinsame Krebsregister (entspricht in der Summe einer Abdeckung von 6 Bundesländern) wurden identifiziert, welche Angaben zur prozentualen Verteilung der verschiedenen Lungenkarzinomstadien beinhalten, und welche einen Anteil von ‚Stadium unbekannt‘ < 30% berichten. In den Krebsregistern wurden die Gesamt-Lungenkarzinomfälle als Bezugsgröße verwendet. Krebsregister, die einen Anteil von ‚Stadium unbekannt‘ von $\geq 30\%$ berichten, wurden im Folgenden nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-7 zeigt den Anteil der Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium IIIB/IV in Deutschland gemäß verfügbarer Krebsregisterdaten.

Tabelle 3-7: Anteil der Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium IIIB/IV bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland – epidemiologische Krebsregisterdaten

Bundesland	Berichts- jahr(e)	Population (n)	Stadium unbekannt (%)	Anteil der Patienten (%)		
				Stadium IIIB	Stadium IV	Stadium IIIB/IV
Baden-Württemberg [93]	2009	Lungenkarzinom gesamt (1.976)	26,0	14,9 ^a	63,0 ^a	77,9 ^a
Berlin [95]	2011-2012	Lungenkarzinom gesamt (5.077)	25,9	10,5	51,4	61,9
Brandenburg [95]	2011-2012	Lungenkarzinom gesamt (3.574)	21,2	11,6	54,8	66,4
Hamburg [97]	2011-2012	Lungenkarzinom gesamt (2.475)	28,2	8,4	70,1	78,5
Mecklenburg-Vorpommern [95]	2011-2012	Lungenkarzinom gesamt (2.444)	26,5	9,2	55,7	64,9
Sachsen [95]	2011-2012	Lungenkarzinom gesamt (5.035)	25,0	12,7	54,7	67,4

a. Aus den absoluten Fallzahlen wurden die prozentualen Anteile der Patienten im Stadium IIIB/IV eigenhändig berechnet, bezogen auf alle gemeldeten Fälle bekannten Stadiums.

Die Anteile von berichteten Krankheitsfällen mit Status ‚unbekanntes Stadium‘ variieren je nach eingeschlossenem Krebsregister zwischen 21,2%-28,2%. Die Lungenkarzinomfälle mit unbekanntem Stadium wurden für die Ermittlung des Anteils der Patienten in Stadium IIIB/IV von der Gesamtzahl der berichteten Fälle abgezogen. Die prozentualen Anteile in Tabelle 3-7 beziehen sich also ausschließlich auf die berichteten Fälle mit bekanntem Stadium.

Der Anteil des Stadiums IIIB rangiert zwischen 8,4% (Minimum, Krebsregister Hamburg) bis 14,9% (Maximum, Krebsregister Baden-Württemberg); der Anteil des Stadiums IV zeigt eine Spanne von 51,4% (Minimum, Krebsregister Berlin) bis 70,1% (Maximum, Krebsregister Hamburg).

Somit ergibt sich eine Spanne für den Anteil der Patienten im Stadium IIIB/IV von 61,9%-78,5% (min-max).

Ausgehend von den Krebsregisterdaten aus Tabelle 3-7 wurde ein gewichteter mittlerer Anteil der Patienten im Stadium IIIB/IV berechnet, unter Berücksichtigung der in den Bundesländern unterschiedlich zugrundeliegenden Patientenzahlen.

Die Berechnung erfolgte äquivalent zur Berechnung des gewichteten Mittelwerts für den Anteil der Patienten mit plattenepithelialer Histologie.

Es ergab sich ein gewichteter Mittelwert für den Anteil der Patienten im Stadium IIIB/IV von 67,9% (95% KI [67,3; 68,5]).

EPICLIN-Lung Studie – Deutsche Subgruppe

Von 513 Patienten mit einer bestätigten NSCLC-Diagnose an insgesamt 10 deutschen Zentren wurden 20,3% der Patienten im Stadium IIIB und 41,3% der Patienten im Stadium IV berichtet; bei 3,3% der Patienten war das Tumorstadium unbekannt [3]. Der Anteil der Patienten im Stadium IIIB/IV ihrer NSCLC-Erkrankung betrug also 61,6%. Dieser Wert liegt in einer vergleichbaren Größenordnung im Vergleich zum gewichteten Mittelwert, welcher auf Grundlage der deutschen epidemiologischen Krebsregister gebildet wurde.

Internationale Vergleichsdaten

EPICLIN-Lung Studie – Gesamtpopulation (Europa):

In der EPICLIN-Lung Studie wurden 18,7% der Patienten im Stadium IIIB und 48,6% der Patienten im Stadium IV ihrer NSCLC-Erkrankung diagnostiziert; insgesamt befanden sich damit ca. 67,3% der Patienten im Stadium IIIB/IV [3].

SEER Cancer Statistics Review / National Cancer Institute (USA)

Die zum Vergleich herangezogene Auswertung der SEER-Datenbank aus den USA (Zeitraum: 1998-2003) zeigt einen Anteil von 64,6% Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV bezogen auf alle NSCLC Patienten (n = 138.063) [105] und ist daher vergleichbar mit dem gewichteten Mittelwert der verfügbaren Daten der deutschen epidemiologischen Krebsregister.

Ermittlung des Anteils der Patienten mit EGFR exprimierendem, plattenepitheliale NSCLC

Im Verlauf des Zulassungsverfahrens für Necitumumab wurde die Zielpopulation des Labels auf Patienten mit dem EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC eingegrenzt.

Tumoren wurden im Rahmen der SQUIRE Studie dann als EGFR exprimierend bewertet, wenn in jeglicher Tumorzelle der EGFR nachweisbar war [5].

In der Regel erfolgt der EGFR-Nachweis mittels immunohistochemischer Färbungsmethoden (IHC). Hierbei können unterschiedliche Protokolle inklusive verschiedener primärer anti-EGFR-Antikörper zum Einsatz kommen. Auch die (semi-)quantitative Beurteilung der Expressionsstärke wird je nach Studie unterschiedlich vorgenommen: Häufig werden Kategorien für EGFR-negative, schwach-, moderat- und hoch-exprimierende Tumoren

gebildet, allerdings mit unterschiedlich vordefinierten Schwellenwerten. Von einer EGFR-Überexpression wird häufig bei einer moderaten bis hohen EGFR-Expression ausgegangen.

Für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit dem EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC wurde eine orientierende, bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und Cochrane vorgenommen.

Aufgrund der Heterogenität der Studien bzgl. unterschiedlicher IHC-Protokolle und vorgenommener Kategorisierung ist eine zusammenfassende Aussage zum Anteil EGFR exprimierender Tumoren über mehrere Studien mit Unsicherheit behaftet. Über die Auswahlkriterien der dargestellten Studien wurde versucht, die Unsicherheiten zumindest teilweise zu adressieren.

Für weitere Details zum Vorgehen der Literaturrecherche, siehe Absatz zur Informationsbeschaffung.

Tabelle 3-8 stellt eine Zusammenfassung relevanter Literatur zum EGFR-Expressionsstatus im plattenepithelialen NSCLC dar.

Tabelle 3-8: Anteil der Patienten mit dem EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC gemäß Literaturrecherche

Referenz / Studiencharakteristika	Bezugsgröße	Anteil der Patienten mit EGFR exprimierenden Tumoren ^a
Primärstudien		
<p>Thatcher et al., 2015 [90] Ort: International, in 26 Ländern. Erhebungsjahre: 2010-2012. Population: 982 Patienten mit plattenepithelialem NSCLC und auswertbarem EGFR-Expressionsstatus. Stadienverteilung: Stadium IV. IHC-EGFR-Auswertung: Prozentsatz EGFR-positiver Tumorzellen (0-100%) multipliziert mit Signalstärke (0: negativ; 1: schwach; 2: mittel; 3: stark) resultierend in Composite Score (Spanne: 0-300).</p>	<p>Plattenepitheliales NSCLC (n = 982)</p>	<p>95,2% (Score > 0)</p>

Referenz / Studiencharakteristika	Bezugsgröße	Anteil der Patienten mit EGFR exprimierenden Tumoren ^a
Primärstudien		
<p>Schneider et al., 2008 [106] Ort: Deutschland. Erhebungsjahre: k.A. Population: 393 Patienten mit NSCLC, davon 124 (32%) Patienten mit plattenepithelialen NSCLC. IHC-EGFR-Auswertung: Bewertung als EGFR-positiv wenn jegliche Tumorzelle ein EGFR-spezifisches Signal aufweist.</p>	Plattenepitheliales NSCLC (n = 94)	89% (Score > 0)
<p>López-Malpartida et al. 2009 [17] Ort: Salamanca Universitätskrankenhaus (Spanien). Erhebungsjahre: 1997-2006. Population: 245 Patienten mit NSCLC, davon 56 Patienten mit plattenepithelialen NSCLC. Stadienverteilung (nur bezogen auf plattenepitheliales NSCLC: IA (3,6%); IB (50,0%); IIB (28,5%); > IIB (17,9%). IHC-EGFR-Auswertung: Prozentsatz EGFR-positiver Tumorzellen (0-100%) multipliziert mit der vorherrschenden Signalstärke (0: negativ; 1: schwach; 2: mittel/stark; 3: sehr stark) resultierend in Composite Score (Spanne 0-300): EGFR-positiv definiert als Score ≥ 10.</p>	Plattenepitheliales NSCLC (n = 56)	85,7% (Score ≥ 10 ; Composite Score: 209,53)

Referenz / Studiencharakteristika	Bezugsgröße	Anteil der Patienten mit EGFR exprimierenden Tumoren ^a
Primärstudien		
<p>Hirsch et al., 2003 [107] Ort: Archiv der Universität des Colorado Cancer Center (Denver, USA) and der Johns Hopkins Medical Institution (Baltimore, USA). Erhebungsjahre: 1993-1999. Population: 183 Patienten mit NSCLC, davon 89 (49%) der Patienten mit plattenepitheliales NSCLC. Stadienverteilung: I (53%), II (19%), III (28%). IHC-EGFR-Auswertung: Prozentsatz EGFR-positiver Tumorzellen (0-100%) und Signalstärke (1: negativ oder Hintergrundsignal; 2: schwach; 3: moderat; 4: stark) resultierend in folgenden Scores: 0-200: keine oder schwache Expression. 201-300: intermediäre Expression. 301-400: hohe Expression.</p>	Plattenepitheliales NSCLC (n = 89)	82% (intermediäre und hohe Expression) 18% (keine bzw. schwache Expression)
<p>Volm et al., 1998 [108] Ort: Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach. Erhebungsjahre: 1980-1983. Population: 121 Patienten mit plattenepitheliales NSCLC. Stadienverteilung: I (n = 23); II (n = 10); III (n = 88). IHC-EGFR-Auswertung: Kategorisierung nach Prozentsatz EGFR-positiver Tumorzellen und Signalstärke und daraus resultierendem Composite Score: Kategorisierung nach Prozentsatz positiver Zellen: 0: keine EGFR positive Zelle. 1: < 25% der Zellen EGFR positiv. 2: 26%-50% der Zellen EGFR positiv. 3: > 50% der Zellen EGFR positiv. Kategorisierung nach Signalstärke: 0: negativ. 1: schwach. 2: moderat. 3: hoch. Kategorisierung nach Composite Score: 1-2: negativ. 3-4: schwach positiv. 5-6: stark positiv.</p>	Plattenepitheliales NSCLC (n = 121)	82,6% (Score > 2)

Referenz / Studiencharakteristika	Bezugsgröße	Anteil der Patienten mit EGFR exprimierenden Tumoren ^a
Primärstudien		
<p>Pfeiffer et al., 1996 [109] Ort: Department of Thoracic Surgery in Odense Universitätskrankenhaus (Dänemark). Erhebungsjahre: 1984-1991. Population: 186 Patienten mit NSCLC, davon 102 Patienten mit plattenepitheliales NSCLC. Stadienverteilung: I (n = 86); II (n = 48); IIIa (n = 41); IIIB (n = 3); IV (n = 8). IHC-EGFR-Auswertung: Semiquantitative Kategorisierung nach Signalstärke und Anteil EGFR-positiver Zellen (0%-100%). Kategorisierung der Signalstärke: Negativ: kein EGFR Signal. Grad 1: schwaches EGFR Signal. Grad 2: moderates EGFR Signal. Grad 3: starkes EGFR Signal.</p>	Plattenepitheliales NSCLC (n = 102)	94% (23% schwaches Signal und 71% starkes Signal; 6% kein Signal)
Übersichtsartikel		
<p>Franklin et al., 2002 [16]</p>	Plattenepitheliales NSCLC (n = 754)	84% (Mittelwert aus 9 Einzelstudien)
<p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; IHC: Immunohistochemie; k.A.: keine Angabe; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. a. Jegliche EGFR-Expression.</p>		

Die überwiegende Mehrheit der plattenepithelialen NSCLC exprimiert den EGFR mit einer (min-max) Spanne von 82%-95,2%. Die untere Grenze von 82% [107] bezieht sich auf intermediär- bis hoch-exprimierende Tumore und stellt somit eine Unterschätzung dar, da der Anteil der schwach exprimierenden Tumoren nicht in diesen Wert miteinfließt.

Die durchgeführte Literaturrecherche und Darstellung der identifizierten Studien erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, bildet aber die aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisse zur Expression des EGFR im plattenepithelialen NSCLC nach Ansicht von Lilly adäquat ab. Die ermittelte Spanne stimmt mit dem in der Fachliteratur beschriebenen hohen Anteil EGFR-positiver Tumoren überein [16].

Ermittlung des Anteils der Patienten ohne vorangegangene (palliative) Chemotherapie, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen

Für das vorliegende Anwendungsgebiet erfolgt die Behandlung palliativ, d.h. es besteht keine Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Dies trifft

grundsätzlich für Patienten im Stadium IV und teilweise auf Patienten im Stadium IIIB ihrer Erkrankung zu.

Krebsregisterdaten lassen keine robusten Aussagen zum Anteil der Patienten ohne vorangegangene (palliative) Chemotherapie zu, die im Rahmen ihrer Tumorbehandlung eine Erstlinientherapie erhalten. Aus diesem Grund wird für den Anteil der Patienten mit einer Erstlinientherapie auf die EPICLIN-Lung Studie [3] und auf die Frühe Nutzenbewertung von Nintedanib [110] verwiesen; im Folgenden werden die Ergebnisse kurz zusammengefasst:

EPICLIN-Lung Studie – Deutsche Subgruppe

Von den 513 Patienten aus Deutschland in der EPICLIN-Lung Studie befanden sich 41,3% im Stadium IV ihrer NSCLC-Erkrankung; dies entspricht 212 Patienten. Von diesen 212 Patienten im Stadium IV erhielten 163 (76,9%) Patienten eine Erstlinientherapie. Angaben zum Anteil der Patienten im Stadium IIIB mit Erstlinientherapie sind der Publikation nicht zu entnehmen [3].

Nintedanib Dossier zur Frühen Nutzenbewertung – Deutschland

Aktuelle Daten zum Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie können der Frühen Nutzenbewertung für Nintedanib entnommen werden. Die Zielpopulation von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie [110]. Der pU bezieht sich hier für die Bestimmung des Anteils der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten können, auf 3 Quellen: eine Registeranalyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) der Firma iOMEDICO, eine Marktforschungsstudie des Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team und eine deutsche, prospektive, nicht-interventionelle Studie von Zietemann und Duell [111, 112]. Die 3 Quellen beinhalten jeweils auch Angaben über den Anteil der Patienten, die für eine Erstlinien-Therapie in Frage kommen.

Sowohl in der vorliegenden Frühen Nutzenbewertung für Necitumumab als auch in der Frühen Nutzenbewertung für Nintedanib wurde das Ergebnis der Studie von Zietemann und Duell nicht für die Bildung der Spanne berücksichtigt, da es sich um eine Publikation mit unsicherer Repräsentativität handelt.

Zusammenfassend werden 2 Quellen aus dem Nintedanib Nutzendossier herangezogen: die Registeranalyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) und die Ipsos Marktforschungsstudie:

Die TLK Registeranalyse ergab für den Zeitraum der Jahre 2009-2014, dass 78,5% der Patienten mit NSCLC für eine Erstlinientherapie in Frage kamen.

Die Ipsos Marktforschungsstudie beschreibt für die Jahre 2013-2014 einen Anteil von 65,7% der Patienten mit NSCLC, die eine Erstlinientherapie erhalten konnten.

Damit ergibt sich ein (min-max) Anteil der Patienten mit NSCLC ohne vorangegangene (palliative) Chemotherapie, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, von 65,7%-78,5%.

Zusammenfassung der gewichteten Mittelwerte und Häufigkeitsspannen der Anteile für Patienten mit plattenepithelialen NSCLC, Stadium IIIB/IV und Erstlinientherapie

Tabelle 3-9 fasst die berechneten (gewichteten) Mittelwerte und Häufigkeitsspannen für die jeweiligen Merkmale der Zielpopulation (d.h. Tumorsubentität [plattenepitheliales NSCLC], Stadium [Stadium IIIB/IV], EGFR-Expressionsstatus [positiv] und Therapielinie [Erstlinie]) zusammen.

Tabelle 3-9: Zusammenfassung der ermittelten Anteile für das plattenepitheliale NSCLC, Stadium IIIB/IV, EGFR exprimierendes plattenepitheliales NSCLC und Erstlinientherapie

Referenz	Bezugsgröße	Spanne in % (min-max)	Mittelwert / Punktschätzer in %
Anteil plattenepitheliales NSCLC			
Epidemiologische Krebsregisterdaten (Deutschland) – siehe Tabelle 3-5	Lungenkarzinom gesamt	18,6-28,3	23,5^a (95% KI [23,1; 23,8])
EPICLIN-Lung Studie – Gesamtpopulation (Europa) [3]	NSCLC (Lungenkarzinom gesamt)	k.A.	29,4 (23,5 ^b)
SEER Cancer Statistics Review / National Cancer Institute (USA) [104]	NSCLC (Lungenkarzinom gesamt)	k.A.	22,6 (18,8 ^c)
Anteil Stadium IIIB/IV			
Epidemiologische Krebsregisterdaten (Deutschland) – siehe Tabelle 3-7 und zugehöriger Text-Abschnitt	Alle Stadien I-IV (Lungenkarzinom)	61,9-78,5	67,9^a (95% KI [67,3; 68,5])
EPICLIN-Lung Studie – Deutsche Subgruppe [3]	Alle Stadien I-IV (NSCLC)	k.A.	61,6
EPICLIN-Lung Studie – Gesamtpopulation (Europa) [3]	Alle Stadien I-IV (NSCLC)	k.A.	67,3
SEER Cancer Statistics Review / National Cancer Institute (USA) [105]	Alle Stadien I-IV (NSCLC)	k.A.	64,6
Anteil EGFR exprimierendes NSCLC			
Orientierende Literaturrecherche [17, 90, 106-109]	Plattenepitheliales NSCLC	82-95,2	k.A.
Anteil Erstlinie			
EPICLIN-Lung Studie – Deutsche Subgruppe [3]	NSCLC (nur Stadium IV)	k.A.	76,9
Frühe Nutzenbewertung für Nintedanib - Registeranalyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) [110]	NSCLC	k.A.	78,5
Frühe Nutzenbewertung für Nintedanib - Ipsos Marktforschungsstudie [110]	NSCLC	k.A.	65,7
<p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; k.A.: keine Angabe; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results.</p> <p>a. Gewichteter Mittelwert auf Basis der in den einzelnen Bundesländern zugrundeliegenden Patientenzahlen.</p> <p>b. Eigene Berechnung des Anteils des plattenepithelialen NSCLC bezogen auf alle Lungenkarzinomfälle ausgehend von der vereinfachenden Annahme eines NSCLC-Anteils von ca. 80% am Lungenkarzinom gesamt [113].</p> <p>c. Anteil abgeleitet ausgehend von 83,4% der Patienten mit NSCLC bezogen auf das Lungenkarzinom gesamt, und von diesen 22,6% mit plattenepitheliales NSCLC und Übergangsepithelkarzinom [104].</p> <p>Fettgedruckte Zahlen (gewichtete Mittelwerte bzw. min-max Spannen) werden für die Berechnung der Patientenzahlen in der Zielpopulation herangezogen.</p>			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Wie einleitend beschrieben (siehe auch Abbildung 3-7), stieg nach Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes die Prävalenz für das Lungenkarzinom in den vergangenen ca. 20 Jahren konstant an [92].

Für das vorliegende Dossier zur Frühen Nutzenbewertung wurde die 5-Jahres-Prävalenz anhand der Methode der linearen Regression und exponentiellen Glättung bis zum Jahr 2021 extrapoliert [114].

Als Grundlage für die Extrapolation dienten die 5-Jahres-Prävalenz-Daten für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) aus den Jahren 2004-2011. Die Daten wurden mittels Datenbankabfrage beim ZfKD unter Verwendung folgender Filter ermittelt: alle Altersgruppen, beide Geschlechter, Jahre 2004-2011, Intervall-Länge in Jahren: 5.

Die Resultate wurden in R importiert, welches die Modellgüte der exponentiellen Glättung optimiert. Bei R handelt es sich um eine Open Source Software für statistische Auswertungen [115].

Die epidemiologischen Daten der Jahre 2004-2011 wurden mit der Methode der linearen Regression als Zeitreihe bis zum Jahr 2021 fortgeschrieben. Hierbei wurde eine exponentielle Glättung eingesetzt, um die jüngsten Datenpunkte stärker zu gewichten (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Extrapolation der 5-Jahres-Prävalenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) für die Jahre 2012-2021

Jahr	Punktschätzung	80%-Konfidenzintervall	95%-Konfidenzintervall
2012	79.485	78.920-80.051	78.621-80.350
2013	81.028	80.452-81.605	80.147-81.910
2014	82.571	81.984-83.159	81.673-83.470
2015	84.114	83.516-84.713	83.199-85.030
2016	85.657	85.048-86.267	84.725-86.589
2017	87.200	86.580-87.821	86.251-88.149
2018	88.743	88.112-89.375	87.778-89.709
2019	90.286	89.644-90.929	89.304-91.269
2020	91.829	91.176-92.482	90.830-92.828
2021	93.372	92.708-94.036	92.356-94.388
Quelle: [114].			

Die Enge der Konfidenzintervalle, berechnet jeweils auf 20%- und 5%-Signifikanzniveau, weist auf eine gelungene Passung hin.

Die Anpassungsgüte der Extrapolation mit einer aufgeklärten Varianz von 0,9869 kann als gut bezeichnet werden. Dies zeigt auch die Rekonstruktion der historischen Werte aus den Jahren 2004-2011 mittels der angewendeten Methode (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Rekonstruktion der historischen Werte der Jahre 2004-2011 bezüglich 5-Jahres-Prävalenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) mittels linearer Regression

Jahr	Datenbankabfrage (n [5-Jahres-Prävalenz])	Rekonstruktion basierend auf linearer Regression und exponentieller Glättung (n [5-Jahres-Prävalenz])
2004	66.677	67.089
2005	68.637	68.636
2006	70.385	70.184
2007	71.525	71.731
2008	73.777	73.278
2009	75.405	74.826
2010	76.419	76.373
2011	77.213	77.920

Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten; durchgeführt am 15. Juli 2015.
Quelle: [114].

Abbildung 3-8 zeigt eine graphische Darstellung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz anhand der historischen Daten für die Jahre 2004-2011 (Zentrum für Krebsregisterdaten; linker Teil der Kurve) und anhand der Prognose bis zum Jahr 2021.

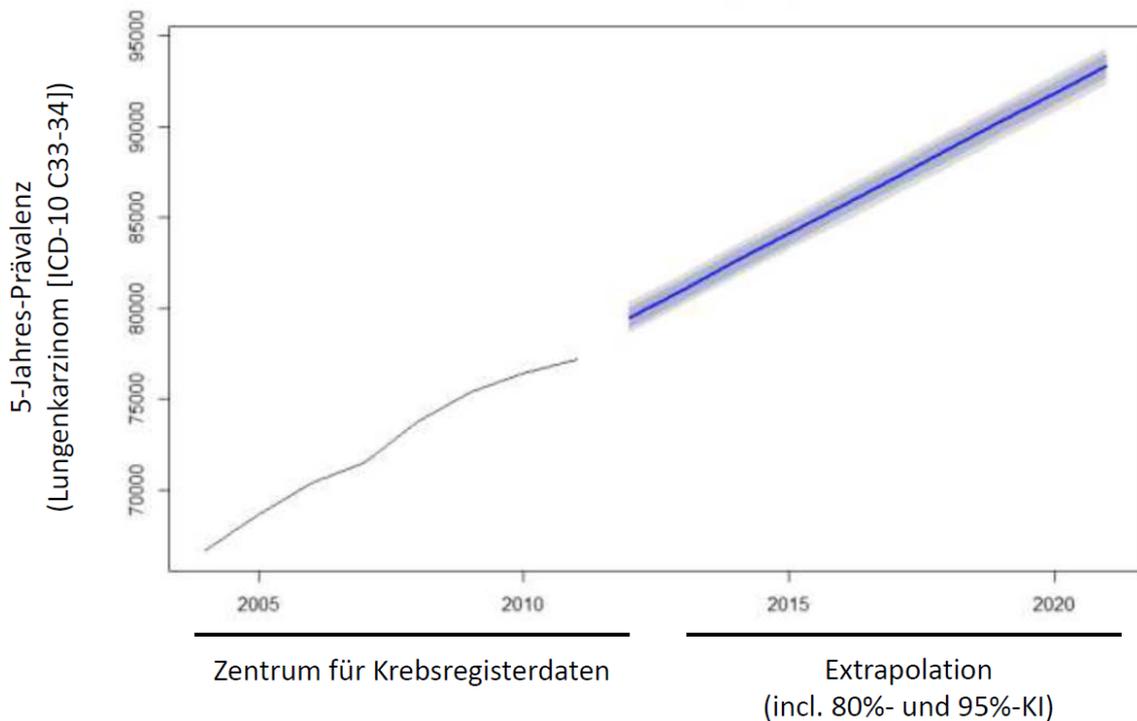


Abbildung 3-8: Extrapolation der 5-Jahres-Prävalenzen Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34). 80%- und 95%-Konfidenzintervallen (KI) dargestellt als dunkelgraue bzw. hellgraue Schraffierung.

Quelle: modifiziert nach [114].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Necitumumab (Portrazza®) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	7.231-10.030	6.277-8.707

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z.B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Größe der Zielpopulation

Die Zielpopulation für die Therapie mit Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Details zur Herleitung der gewichteten Mittelwerte und Häufigkeitsspannen für die jeweiligen Merkmale der Zielpopulation (d.h. Tumorsubentität, Stadium, EGFR-Expressionsstatus, Therapielinie) können dem vorherigen Abschnitt 3.2.3 entnommen werden.

Die gewichteten Mittelwerte für das Auftreten des plattenepithelialen NSCLC und des Stadiums IIIB/IV, die aus den Daten der deutschen epidemiologischen Krebsregister abgeleitet wurden, dienten als Berechnungsgrundlage für die Bestimmung der Patientenzahl der Zielpopulation.

Daten aus der EPICLIN-Lung Beobachtungsstudie, und dem SEER Cancer Statistics Review dienten vor allem der Unterstützung der Krebsregisterdaten.

Die Abschätzung der Spanne für den Anteil der Patienten mit dem EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC erfolgte mittels orientierender Literaturrecherche.

Die geschätzte Häufigkeitsspanne der Patienten ohne vorangegangene (palliative) Chemotherapie, die für eine Erstlinien-Therapie in Frage kommen, wurde aus der Frühen Nutzenbewertung von Nintedanib abgeleitet.

Tabelle 3-13 zeigt die gewichteten Mittelwerte und Häufigkeitsspannen für die jeweiligen Merkmale der Zielpopulation sowie die daraus resultierende absoluten Größe der Zielpopulation ausgehend von der 5-Jahres-Prävalenz prognostiziert für das Jahr 2015.

Tabelle 3-13: Herleitung der Größe der Zielpopulation ausgehend von der prognostizierten 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2015

Population / Merkmal	Anteil in % Gewichteter Mittelwert bzw. Spanne (min- max)	N min-max	Referenz
1. Patienten mit Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) 5-Jahres-Prävalenz (Prognose 2015)	(100%)	84.114 ^a	[114]
2. Anteil von 1.) – plattenepitheliales NSCLC	23,5	19.767	Abgeleitet aus epidemiologischen Krebsregisterdaten (siehe auch Tabelle 3-5 und zugehöriger Textabschnitt)
3. Anteil von 2.) – Stadium IIIB/IV	67,9	13.422	Abgeleitet aus epidemiologischen Krebsregisterdaten (siehe auch Tabelle 3-7 und zugehöriger Textabschnitt)
4. Anteil von 3.) – EGFR exprimierend	82-95,2	11.006-12.777	Abgeleitet aus relevanter Primär- und Sekundärliteratur.
5. Anteil von 4.) - Erstlinientherapie	65,7-78,5	7.231-10.030	Abgeleitet aus Dossier zur Frühen Nutzenbewertung für Nintedanib [110]
6. Anteil von 5.) - GKV	86,81	6.277-8.707	Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2015 [116]
EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.			
a. Aufgrund der Enge des 95% KI ([83.199; 85.030]) wird für die Ableitung der Größe der Zielpopulation der Punktschätzer (n = 84.114) verwendet.			
Gewichtete Mittelwerte und Spannen der jeweiligen Anteile in % können Tabelle 3-9 entnommen werden.			

1. Die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2015 wurde als Bezugsgröße zur Berechnung der Zielpopulation herangezogen. Nach der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Prognose leben im Jahr 2015 insgesamt 84.114 Patienten mit der Diagnose Lungenkarzinom, welcher (per Definition) innerhalb der letzten 5 Jahre aufgetreten ist.

Die 5-Jahres-Prävalenzen werden vom RKI nach der Pisani-Formel berechnet [117], wobei die jährlich aktuellen Inzidenzen und Sterberaten berücksichtigt werden und die im ersten Jahr berechnete Patientenzahl zu der Inzidenz des Folgejahres, bereinigt um die Sterberate, addiert wird. Aufgrund der Fortschreibung der RKI-Daten mittels einer Zeitreihe gehen somit implizit die Inzidenzen und Sterberaten in die jeweiligen Berechnungen der 5-Jahres-Prävalenzen ein.

2. Der gewichtete Mittelwert für den Anteil des plattenepithelialen NSCLC bezogen auf das Lungenkarzinom gesamt wurde auf Grundlage der verfügbaren Daten der deutschen epidemiologischen Krebsregister gebildet und beträgt 23,5%. Demnach weisen von den insgesamt 84.114 Patienten mit der Diagnose Lungenkarzinom geschätzt 19.767 Patienten ein plattenepitheliales NSCLC auf.

3. Grundlage für die Eingrenzung auf Stadium IIIB/IV der Lungenkarzinom-Erkrankung sind ebenfalls epidemiologische Krebsregisterdaten. Zusammenfassend ergibt sich ein gewichteter Mittelwert von 67,9%. Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit plattenepitheliales NSCLC entspricht dies 13.422 Patienten im Stadium IIIB/IV.

4. Eine orientierende Literatursuche diente der Abschätzung des Anteils der Patienten mit dem EGFR exprimierenden, plattenepitheliales NSCLC. Ausgehend von der anhand der Literatur ermittelten Spanne von 82%-95,2% ergeben sich damit 11.006-12.777 Patienten.

5. Grundsätzlich erfolgt für Patienten im Stadium IV und teilweise für Patienten im Stadium IIIB eine palliative Therapie. Da die veröffentlichten Daten der epidemiologischen Krebsregisterdaten keine robusten Aussagen über den Anteil der Patienten mit einer Erstlinientherapie zulassen, wurde auf Daten in der Frühen Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nintedanib in einer ähnlichen Indikation zurückgegriffen [110]:

Ausgehend von einem (min-max) Anteil von 65,7%-78,5% der Patienten, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, ergibt sich eine geschätzte Spanne von 7.231-10.030 Patienten, welche gemäß Zulassung für eine Necitumumab-Behandlung geeignet sind.

6. Unter Berücksichtigung des Anteils der GKV Patienten [116] von 86,81% ergibt sich eine Spanne von 6.277-8.707 Patienten, die gemäß Zulassung für eine Necitumumab-Behandlung geeignet sind.

Abschließende Bewertung der epidemiologischen Daten zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation

Generell stützt sich die epidemiologische Datenlage zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation auf unterschiedliche Quellen. Soweit möglich wurden jedoch die Daten der epidemiologischen Krebsregister zur Ableitung der Häufigkeitsspannen herangezogen.

Die Patientenkollektive zeigen bei einigen Anteilsberechnungen nicht exakt die Eigenschaften, welche gemäß Zulassung erforderlich sind (z.B. Anteil Erstlinie bezogen auf NSCLC-Fälle, Anteil der Stadien bezogen auf Lungenkarzinom gesamt).

Dennoch ist die Angabe einer plausiblen Spanne nach Auffassung des pU in der Gesamtschau der epidemiologischen Daten sowie im Kontext internationaler Vergleichsdaten möglich.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Necitumumab (Portrazza®) in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Beträchtlich	6.277-8.707

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet (i.e. erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben) wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt (siehe Modul 4, Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3).

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich aus den Berechnungen, die für die Inzidenz- und Prävalenzdaten herangezogen wurden. Diese wurden im Abschnitt 3.2.3 ausführlich erläutert.

Von einer Behandlung mit Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin können sämtliche Patienten der Zielpopulation profitieren. Die Anzahl von 6.277-8.707 Patienten entspricht daher der Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen mit einem beträchtlichen Ausmaß besteht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw.

Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 dargestellten Informationen wurden der aktuell gültigen deutschen Leitlinie, den darin zitierten Quellen sowie weiteren, durch Handsuche identifizierten wissenschaftlichen Originalpublikationen und Übersichtsartikeln entnommen. Die aktuell gültige deutsche S3-Leitlinie wurde über das Internetportal der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (www.awmf.org) bezogen.

Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

Informationsbeschaffung für Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5

Die Ermittlung von Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms bzw. des plattenepithelialen NSCLC erfolgte auf Basis des aktuellen Beitrags des RKI / GEKID zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu Prävalenz- und Inzidenzzahlen bzw. auf Basis von Berichten/Daten der epidemiologischen Krebsregister. Zur Extrapolation der 5-Jahres-Prävalenz wurde außerdem eine von Lilly gesponserte Analyse herangezogen (Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten; durchgeführt am 15. Juli 2015) [114].

Um valide Informationen über die Histologie und UICC-Stadienverteilung beim Lungenkarzinom zu erhalten, wurde zwischen Juni 2015 und September 2015 eine strukturierte Recherche in allen epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland durchgeführt. Es wurden die aktuellen Berichte der epidemiologischen Krebsregister der entsprechenden Bundesländer gesichtet. Zusätzlich wurden epidemiologische Krebsregister individuell angeschrieben, um den aktuellsten verfügbaren Datenstand zu erfahren und zu

beziehen. Krebsregister, die einen Anteil von UICC-Stadium unbekannt von $\geq 30\%$ berichten, wurden für weitergehende Analysen nicht berücksichtigt.

Für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit dem EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC wurde eine orientierende, bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und Cochrane am 24. November 2015 vorgenommen. Es wurde hierzu eine Schlagwort Suche durchgeführt (verwendete Schlagwörter „lung cancer“, „epidermal growth factor receptor“ und „immunohistochemistry“ bzw. „protein expression“ mit der Operationalisierung „AND“ verknüpft).

Studien mit folgenden Merkmalen wurden für die Ermittlung des Anteils EGFR exprimierender, plattenepithelialer NSCLC nicht berücksichtigt: Studien mit sehr kleinen Fallzahlen; Studien mit anderen EGFR Nachweismethoden als IHC; Studien, die ausschließlich eine EGFR Überexpression (im Sinne einer [moderaten oder] starken Expression) untersuchen; Studien, die keine Ergebnisse spezifisch für das plattenepitheliale NSCLC berichten; Studien an asiatischen Patienten; Studien, in denen Aspekte hinsichtlich angewandeter Methodik bzw. Ergebnisdarstellung nicht eindeutig interpretierbar sind. Die durchgeführte Literaturrecherche und Darstellung der identifizierten Studien erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, bildet aber die aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisse zur Expression des EGFR im plattenepithelialen NSCLC nach Ansicht von Lilly adäquat ab.

Zur Bestimmung der Anteile der Patienten ohne vorangegangene (palliative) Chemotherapie, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, wurden sowohl die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur als auch Daten der Krebsregister, veröffentlichter und weiterer zur Verfügung stehender Berichte inklusive vorhandener Dossiers zur Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V sowie deren Beschlüsse analysiert. Alle Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie des Lungenkarzinoms bewertet. Schließlich wurde auf die Frühe Nutzenbewertung von Nintedanib [110] zurückgegriffen, und unterstützend die Ergebnisse der EPICLIN-Lung Studie, einer europäischen, nicht-interventionellen, prospektiven Kohorten-Beobachtungsstudie, herangezogen [3].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. 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.
2. Herbst, R. S., Heymach, J. V., Lippman, S. M. Lung cancer. *The New England journal of medicine* 2008; 359(13): 1367-80.
3. Carrato, A., Vergnenegre, A., Thomas, M., McBride, K., Medina, J. et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Current medical research and opinion* 2014; 30(3): 447-61.
4. Travis, W. D. Pathology of lung cancer. *Clinics in chest medicine* 2011; 32(4): 669-92.
5. Eli Lilly Nederland B.V. Portrazza® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2016. URL: www.fachinfo.de. 2016.
6. Rooney, M., Devarakonda, S., Govindan, R. Genomics of squamous cell lung cancer. *The oncologist* 2013; 18(6): 707-16.
7. Drilon, A., Rekhtman, N., Ladanyi, M., Paik, P. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *The Lancet. Oncology* 2012; 13(10): e418-26.
8. Wistuba, I. I. Genetics of preneoplasia: lessons from lung cancer. *Current molecular medicine* 2007; 7(1): 3-14.
9. Nichols, L., Saunders, R., Knollmann, F. D. Causes of death of patients with lung cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2012; 136(12): 1552-7.

10. Rosado-de-Christenson, M. L., Templeton, P. A., Moran, C. A. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1994; 14(2): 429-46; quiz 447-8.
11. Braakhuis, B. J., Tabor, M. P., Kummer, J. A., Leemans, C. R., Brakenhoff, R. H. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer research* 2003; 63(8): 1727-30.
12. Pao, W., Girard, N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet. Oncology* 2011; 12(2): 175-80.
13. Sos, M. L., Thomas, R. K. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene* 2012; 31(46): 4811-4.
14. The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012; 489(7417): 519-25.
15. 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.
16. 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.
17. López-Malpartida, A. V., Ludeña, M. D., Varela, G., García Pichel, J. Differential ErbB receptor expression and intracellular signaling activity in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Lung cancer* 2009; 65(1): 25-33.
18. Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., Stephan-Falkenau, S., Misch, D. et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ open* 2013; 3(4).
19. 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.

20. Marchetti, A., Martella, C., Felicioni, L., Barassi, F., Salvatore, S. et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *Journal of clinical oncology* 2005; 23(4): 857-65.
21. 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.
22. Tsao, A. S., Tang, X. M., Sabloff, B., Xiao, L., Shigematsu, H. et al. Clinicopathologic characteristics of the EGFR gene mutation in non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2006; 1(3): 231-9.
23. Tsao, M. S., Sakurada, A., Ding, K., Aviel-Ronen, S., Ludkovski, O. et al. Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutation status and gene copy number for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2011; 6(1): 139-47.
24. An, S. J., Chen, Z. H., Su, J., Zhang, X. C., Zhong, W. Z. et al. Identification of enriched driver gene alterations in subgroups of non-small cell lung cancer patients based on histology and smoking status. *PloS one* 2012; 7(6): e40109.
25. Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine* 2004; 350(21): 2129-39.
26. Paez, J. G., Janne, P. A., Lee, J. C., Tracy, S., Greulich, H. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676): 1497-500.
27. Pao, W., Miller, V., Zakowski, M., Doherty, J., Politi, K. et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101(36): 13306-11.
28. Alberg, A. J., Ford, J. G., Samet, J. M., American College of Chest, P. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 29S-55S.

29. Sridhar, K. S., Raub, W. A., Jr. Present and past smoking history and other predisposing factors in 100 lung cancer patients. *Chest* 1992; 101(1): 19-25.
30. Lortet-Tieulent, J., Soerjomataram, I., Ferlay, J., Rutherford, M., Weiderpass, E. et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung cancer* 2014; 84(1): 13-22.
31. Lewis, D. R., Check, D. P., Caporaso, N. E., Travis, W. D., Devesa, S. S. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer* 2014; 120(18): 2883-92.
32. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012; 10. Ausgabe. [online]. Stand: 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 17.12.2015]. 2015.
33. Heigener, D. F., Deppermann, K. M., Sebastian, M., Reck, M. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Onkologie* 2011; 17: 679-683.
34. 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.
35. Eli Lilly and Company. I4X-IE-JFCC Clinical Study Report Amendment: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients with Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). März 2015. 2015.
36. Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D. J., Groome, P. A. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of Thoracic Oncology* 2007; 2(8): 706-14.
37. Nair, A., Klusmann, M. J., Jogeessvaran, K. H., Grubnic, S., Green, S. J. et al. Revisions to the TNM staging of non-small cell lung cancer: rationale, clinicoradiologic implications, and persistent limitations. *Radiographics* 2011; 31(1): 215-38.
38. Eberhardt, W. E. E., Mitchell, A., Crowley, J., Kondo, H., Kim, Y. T. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the

Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2015; 10(11): 1515-1522.

39. Gridelli, C., Ardizzoni, A., Le Chevalier, T., Manegold, C., Perrone, F. et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Annals of oncology* 2004; 15(3): 419-26.

40. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology* 1982; 5(6): 649-55.

41. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L., American College of Chest, P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 149S-160S.

42. 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.

43. Blankenburg, T., Gottschlich, B., Schutte, W., Neef, H., Haerting, J. Prognostische Relevanz der Metastasenlokalisierung bei nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom im Tumorstadium IV – Ergebnisse einer prospektiven epidemiologischen Studie. *Pneumologie* 2010; 64(11): 679-85.

44. Cooley, M. E. Symptoms in adults with lung cancer. A systematic research review. *Journal of pain and symptom management* 2000; 19(2): 137-53.

45. Hopwood, P., Stephens, R. J. Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *British journal of cancer* 1995; 71(3): 633-6.

46. McCannon, J., Temel, J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *The journal of supportive oncology* 2012; 10(1): 1-9.

47. Huber, R. M. Lungenkarzinom. *Der Internist* 2006; 47(6): 611-20; quiz 621.

48. Joyce, M., Schwartz, S., Huhmann, M. Supportive care in lung cancer. *Seminars in oncology nursing* 2008; 24(1): 57-67.
49. Ripamonti, C., Fusco, F. Respiratory problems in advanced cancer. *Supportive care in cancer* 2002; 10(3): 204-16.
50. Smith, E. L., Hann, D. M., Ahles, T. A., Furstenberg, C. T., Mitchell, T. A. et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *Journal of pain and symptom management* 2001; 21(4): 323-9.
51. Tanaka, K., Akechi, T., Okuyama, T., Nishiwaki, Y., Uchitomi, Y. Prevalence and screening of dyspnea interfering with daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *Journal of pain and symptom management* 2002; 23(6): 484-9.
52. Potter, J., Higginson, I. J. Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung cancer* 2004; 43(3): 247-57.
53. Plunkett, T. A., Chrystal, K. F., Harper, P. G. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 2003; 5(1): 28-32.
54. Hollen, P. J., Gralla, R. J. Comparison of instruments for measuring quality of life in patients with lung cancer. *Seminars in oncology* 1996; 23(2 Suppl 5): 31-40.
55. Molina, J. R., Yang, P., Cassivi, S. D., Schild, S. E., Adjei, A. A. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clinic proceedings* 2008; 83(5): 584-94.
56. Grilli, R., Oxman, A. D., Julian, J. A. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: how much benefit is enough? *Journal of clinical oncology* 1993; 11(10): 1866-72.
57. Tumorregister München am Tumorzentrum München (TRM). Tumorstatistik: Überleben. C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. [online]. Stand: 12.2013. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C34n_06_20131210_ab1998.pdf [Zugriff: 28.11.2015]. 2013.
58. Sculier, J. P., Chansky, K., Crowley, J. J., Van Meerbeeck, J., Goldstraw, P. et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *Journal of Thoracic Oncology* 2008; 3(5): 457-66.

59. Langer, C. J., Novello, S., Park, K., Krzakowski, M., Karp, D. D. et al. Randomized, phase III trial of first-line figitumumab in combination with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin alone in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology* 2014; 32(19): 2059-66.
60. Reck, M., von Pawel, J., Zatloukal, P., Ramlau, R., Gorbounova, V. et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *Journal of clinical oncology* 2009; 27(8): 1227-34.
61. Sandler, A., Yi, J., Dahlberg, S., Kolb, M. M., Wang, L. et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2010; 5(9): 1416-23.
62. Scagliotti, G., Hanna, N., Fossella, F., Sugarman, K., Blatter, J. et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *The oncologist* 2009; 14(3): 253-63.
63. Scagliotti, G. V., Parikh, P., von Pawel, J., Biesma, B., Vansteenkiste, J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology* 2008; 26(21): 3543-51.
64. Socinski, M. A., Bondarenko, I., Karaseva, N. A., Makhson, A. M., Vynnychenko, I. et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *Journal of clinical oncology* 2012; 30(17): 2055-62.
65. Socinski, M. A., Okamoto, I., Hon, J. K., Hirsh, V., Dakhil, S. R. et al. Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology* 2013; 24(9): 2390-6.
66. Ipsos GmbH. Tandem Cancer Audit Program 18. Stand: 2014. 2014.
67. Hoang, T., Dahlberg, S. E., Schiller, J. H., Johnson, D. H. Does histology predict survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with platin-based chemotherapy? *An*

analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594. Lung cancer 2013; 81(1): 47-52.

68. Schiller, J. H., Harrington, D., Belani, C. P., Langer, C., Sandler, A. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 2002; 346(2): 92-8.

69. Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., Brahmer, J., Schiller, J. H. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 2006; 355(24): 2542-50.

70. Eli Lilly Nederland B.V. Alimta®: Fachinformation [online]. Stand: 11.2012. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2012.

71. Ceppi, P., Volante, M., Saviozzi, S., Rapa, I., Novello, S. et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. Cancer 2006; 107(7): 1589-96.

72. 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.

73. 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.

74. 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.

75. Sequist, L. V., Bell, D. W., Lynch, T. J., Haber, D. A. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology 2007; 25(5): 587-95.

76. Boehringer Ingelheim International GmbH. Giotrif® 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 09.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 2.12.2015]. 2015.

77. AstraZeneca GmbH. Iressa® 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 09.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2014.

78. Roche Registration Limited. Tarceva®: Fachinformation [online]. Stand: 12.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2013.

79. Scagliotti, G., Novello, S., von Pawel, J., Reck, M., Pereira, J. R. et al. Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology* 2010; 28(11): 1835-42.

80. Novello, S., Besse, B., Felip, E., Barlesi, F., Mazieres, J. et al. A phase II randomized study evaluating the addition of iniparib to gemcitabine plus cisplatin as first-line therapy for metastatic non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2014; 25(11): 2156-62.

81. Novello, S., Scagliotti, G. V., Sydorenko, O., Vynnychenko, I., Volovat, C. et al. Motesanib Plus Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the Randomized Controlled MONET1 Study. *Journal of Thoracic Oncology* 2014; 9(8): 1154-61.

82. Goss, G. D., Arnold, A., Shepherd, F. A., Dediu, M., Ciuleanu, T. E. et al. Randomized, double-blind trial of carboplatin and paclitaxel with either daily oral cediranib or placebo in advanced non-small-cell lung cancer: NCIC clinical trials group BR24 study. *Journal of clinical oncology* 2010; 28(1): 49-55.

83. Laurie, S. A., Solomon, B. J., Seymour, L., Ellis, P. M., Goss, G. D. et al. Randomised, double-blind trial of carboplatin and paclitaxel with daily oral cediranib or placebo in patients with advanced non-small cell lung cancer: NCIC Clinical Trials Group study BR29. *European journal of cancer* 2014; 50(4): 706-12.

84. Bristol-Myers Squibb (BMS). Third Quarter Financial Results [online]. Stand: 10.2015. URL: <http://news.bms.com/press-release/financial-news/bristol-myers-squibb-reports-third-quarter-financial-results&t=635815372249591221> [Zugriff: 05.01.2016]. 2015.

85. 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.

86. 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.

87. Riihimaki, M., Hemminki, A., Fallah, M., Thomsen, H., Sundquist, K. et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung cancer* 2014; 86(1): 78-84.

88. 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.

89. 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).

90. 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.

91. Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen (EKR NRW) GmbH. Jahresbericht 2014 mit Datenreport 2012. [online]. Stand: 11.2014. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report_2014/EKR_NRW_Jahresbericht_2014_Internet.pdf [Zugriff: 2.12.2015]. 2014.

92. Robert Koch-Institut (RKI). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. [online]. Stand: 01.2010. URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ2t28Ir8Y/PDF/23GSS31yB0GKUUhU.pdf [Zugriff: 2.12.2015]. 2010.

93. Krebsregister Baden-Württemberg (KR-BW). Krebs in Baden-Württemberg - Jahresbericht 2009. [online]. Stand: 04.2012. URL: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf [Zugriff: 2.12.2015]. 2012.

94. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL). Histologie und Stadienverteilung des Lungenkarzinoms. Diagnosejahrgänge 2011-2012. Persönliche Kommunikation. 2015.

95. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR). Lungenkarzinom nach UICC-Stadien und Histologiegruppen. Diagnosejahrgänge 2011-2012. Persönliche Kommunikation. 2015.

96. BIPS-Registerstelle des Bremer Krebsregisters. Verteilung der Histologien und Stadien für das Lungenkarzinom. Persönliche Kommunikation. 2015.

97. Hamburgisches Krebsregister (HKR). Bronchialkrebserkrankungsfälle in der Wohnbevölkerung von Hamburg. 2011-2012. Persönliche Kommunikation. 2015.

98. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2015 - Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011. [online]. Stand: 2015. URL: https://www.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/krebs_in_hessen_2015.pdf [Zugriff: 17.12.2015]. 2015.

99. Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen (EKN). Krebs in Niedersachsen 2012. [online]. Stand: 03.2015. URL: <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2012/EKN%20JB2012%20Gesamtbericht%20Internetversion.pdf> [Zugriff: 17.12.2015]. 2015.

100. Krebsregister Rheinland-Pfalz (KRP). Krebs in Rheinland-Pfalz - Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2014 für das Diagnosejahr 2011. [online]. Stand: 11.2014. URL: http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/typo3temp/secure_downloads/23033/0/df68578c03365804e30c0d7be645b985a8bcbed/Krebs_in_RLP_2011.pdf [Zugriff: 17.12.2015]. 2014.

101. Krebsregister Schleswig-Holstein (KSH) - Institut für Krebs epidemiologie e.V. Krebs in Schleswig-Holstein - Band 10 - Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. [online]. Stand: 2014. URL: http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf [Zugriff: 2.12.2015]. 2014.

102. Bremer Krebsregister (BKR). Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011 - 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters. [online]. Stand: 10.2014. URL: <http://134.102.3.71/data/jahresberichtbkr2014.pdf> [Zugriff: 2.12.2015]. 2014.

103. Schmidt, U., Drechsler, M., Assmann, G., Kempel, A. Assessment of patient population with NSCLC by stage, ECOG-PS, EGFR mutation status and line of therapy in Germany. ISPOR 16th Annual European Congress, 2.-6.11.2013 Dublin, Ireland. Poster presentation: PCN29.2013.

104. National Cancer Institute (NCI). SEER Cancer Statistics Review 1975-2012: Cancer of the Lung and Bronchus (Invasive). [online]. Stand: 2012. URL: Verfügbar unter: <http://www.cancer.gov> [Zugriff: 28.11.2015]. 2012.

105. William, W. N., Lin, H. Y., Lee, J. J., Lippman, S. M., Roth, J. A. et al. Revisiting stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results data. *Chest* 2009; 136(3): 701-9.

106. Schneider, C. P., Heigener, D., Schott-von-Römer, K., Gütz, S., Laack, E. et al. Epidermal growth factor receptor-related tumor markers and clinical outcomes with erlotinib in non-small cell lung cancer: an analysis of patients from german centers in the TRUST study. *Journal of Thoracic Oncology* 2008; 3(12): 1446-53.

107. Hirsch, F. R., Varella-Garcia, M., Bunn, P. A., Di Maria, M. V., Veve, R. et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *Journal of clinical oncology* 2003; 21(20): 3798-807.

108. Volm, M., Rittgen, W., Drings, P. Prognostic value of ERBB-1, VEGF, cyclin A, FOS, JUN and MYC in patients with squamous cell lung carcinomas. *British journal of cancer* 1998; 77(4): 663-9.

109. Pfeiffer, P., Clausen, P. P., Andersen, K., Rose, C. Lack of prognostic significance of epidermal growth factor receptor and the oncoprotein p185HER-2 in patients with systemically untreated non-small-cell lung cancer: an immunohistochemical study on cryosections. *British journal of cancer* 1996; 74(1): 86-91.

110. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nintedanib (Vargatef®). Modul 3A. [online]. Stand: 12.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf [Zugriff: 2.12.2015]. 2014.

111. Zietemann, V., Duell, T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung cancer* 2010; 68(2): 273-7.

112. Zietemann, V., Duell, T. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2011; 73(1): 70-7.

113. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Afatinib (Giotrif®). Modul 3A. [online]. Stand: 11.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-401/2013-11-14_Modul3A_Afatinib.pdf [Zugriff: 2.12.2015]. 2013.

114. Moeser, G., Masem Research Institute GmbH. Extrapolation of German Patients with ICD-10-C33/C34 diagnosis using Time Series Analysis. Stand: 09.2015. 2015.

115. Hyndman, R. J. Forecasting Functions for Time Series and Linear Models. R package version 6.2. [online]. Stand: 01.2016. URL: <http://github.com/robjhyndman/forecast> [Zugriff: 5.01.2016]. 2016.

116. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. [online]. Stand: 09.2015. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/zahlen_und_grafiken/gkv_kennzahlen_1/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2015_300dpi_2015-09-16.pdf [Zugriff: 12.02.2016]. 2015.

117. Pisani, P., Bray, F., Parkin, D. M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. International Journal of Cancer 2002; 97(1): 72-81.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z.B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z.B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z.B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z.B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

In Tabelle 3-15 sind das zu bewertende Arzneimittel Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin sowie die ZVT dargestellt, welche durch den G-BA wie folgt bestimmt wurden: Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus [1].

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin [2]	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	In Zyklen: <u>Necitumumab:</u> 800 mg Fixdosis (i.v.) an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus. <u>Gemcitabin:</u> 1250 mg/m ² (i.v.) an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus <u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² (i.v.) an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus.	Median^a: Necitumumab, Gemcitabin, Cisplatin: je 6 Zyklen. Maximum^a: Necitumumab: 17 Zyklen. Gemcitabin, Cisplatin: je 6 Zyklen.	<u>Necitumumab:</u> 2 Tage pro Zyklus. <u>Gemcitabin:</u> 2 Tage pro Zyklus. <u>Cisplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus. 2 Tage pro Zyklus gesamt.
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Gemcitabin + Cisplatin ^d [3, 4]	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	In Zyklen: <u>Gemcitabin:</u> 1250 mg/m ² (i.v.) an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus. <u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² (i.v.) an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus.	Standard^b: Gemcitabin, Cisplatin: je 6 Zyklen. Hochrechnung 1 Jahr^c: Gemcitabin, Cisplatin: je 17 Zyklen.	<u>Gemcitabin:</u> 2 Tage pro Zyklus. <u>Cisplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus. 2 Tage pro Zyklus gesamt.
Docetaxel + Cisplatin [3, 5]	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	In Zyklen: <u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² (i.v.) an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus. <u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² (i.v.) an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus.	Standard^b: Docetaxel, Cisplatin: je 6 Zyklen. Hochrechnung 1 Jahr^c: Docetaxel, Cisplatin: je 17 Zyklen.	<u>Docetaxel, Cisplatin:</u> je 1 Tag pro Zyklus. 1 Tag pro Zyklus gesamt.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Vinorelbin + Cisplatin [3, 6]	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	In Zyklen: <u>Vinorelbin:</u> 25-30 mg/m ² (i.v.) an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus. <u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² (i.v.) an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus.	Standard^b: Vinorelbin, Cisplatin: je 6 Zyklen. Hochrechnung 1 Jahr^c: Vinorelbin, Cisplatin: je 17 Zyklen.	<u>Vinorelbin:</u> 2 Tage pro Zyklus. <u>Cisplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus. 2 Tage pro Zyklus gesamt.
Paclitaxel + Cisplatin [3, 7]	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	In Zyklen: <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² (i.v.) an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus. <u>Cisplatin:</u> 80 mg/m ² (i.v.) an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus.	Standard^b: Paclitaxel, Cisplatin: je 6 Zyklen. Hochrechnung 1 Jahr^c: Paclitaxel, Cisplatin: je 17 Zyklen.	<u>Paclitaxel,</u> <u>Cisplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus. 1 Tag pro Zyklus gesamt.
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a. Basierend auf SQUIRE Studienergebnissen zur Exposition im Verum-Arm (GC+N). Maximale Anzahl der Zyklen für Necitumumab entspricht der Obergrenze der Spanne, welche innerhalb eines Jahres bei einer 3-wöchigen Zyklusdauer erreichbar ist [8].</p> <p>b. Gemäß der Obergrenze der Empfehlung relevanter Leitlinien (d.h. 6 Zyklen) [9, 10].</p> <p>c. Hochrechnung auf 1 Jahr unter der Annahme, dass die ZVT entgegen der Empfehlungen der Leitlinien über 6 Zyklen (entspricht ca. 4 Monaten bei 3-wöchiger Zyklusdauer) hinaus für insgesamt 1 Jahr erfolgt.</p> <p>d. Entspricht der in der vorliegenden Frühen Nutzenbewertung herangezogenen ZVT.</p> <p>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe gibt nicht im Wortlaut die jeweilige Fachinformation wieder.</p> <p>Dosisangaben in [mg/m²] beziehen sich auf Menge pro Körperoberfläche.</p> <p>Die Anzahl der (Behandlungs)Tage entspricht der Anzahl von Infusionen der jeweiligen Arzneimittel unter der Annahme, dass keine Gaben ausgesetzt werden.</p> <p>Die Angabe zur Anzahl der ‚Tage pro Zyklus gesamt‘ erfolgt über alle jeweils verabreichten Arzneimittel.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin

Necitumumab wird gemäß Fachinformation zusätzlich zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierter Chemotherapie für bis zu 6 Zyklen angewendet. Patienten, die bis zum sechsten Zyklus keinen Progress haben, erhalten im Anschluss eine Necitumumab Monotherapie bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität [2].

Necitumumab wird in einer empfohlenen Fixdosis von 800 mg als intravenöse Infusion über ca. 60 Minuten an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus verabreicht.

Die Verabreichung von Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin erfolgt gemäß der Fachinformationen dieser Arzneimittel [3, 4]:

- Gemcitabin wird in einer empfohlenen Dosierung von 1.250 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse Infusion über 30 Minuten an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus verabreicht [4];
- Cisplatin wird in einer empfohlenen Dosierung von 75 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus verabreicht [3, 4].

In den folgenden Schritten zur Ermittlung des Verbrauchs und der Kosten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin werden folgende 2 Expositionsvariablen ausgehend von der Zyklenanzahl für die jeweiligen Komponenten der Therapie herangezogen:

- Mediane Exposition in Zyklen
- Maximale Exposition in Zyklen

Die Angaben zur Zyklenanzahl (median, maximal) in Tabelle 3-15 sind der SQUIRE Studie entnommen [8, 11]. Sie beziehen sich auf die Exposition im Necitumumab plus Gemcitabin/Cisplatin-Behandlungsarm (GC+N-Arm). Die Patienten erhielten median jeweils 6 Zyklen Necitumumab, Gemcitabin und Cisplatin. Bezüglich der maximalen Exposition ergaben sich für Gemcitabin und Cisplatin gleichermaßen jeweils 6 Zyklen, da gemäß Anwendung die Zyklenanzahl der Chemotherapie auf max. 6 Zyklen begrenzt ist. Für Necitumumab ergaben sich pro Jahr maximal 17 Zyklen.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Die Angaben zur Dosierung und Art der Anwendung der ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [3-7].

Zur Ermittlung des Verbrauchs und der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden in Analogie zu Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin 2 Expositionsvariablen zur Ermittlung des Verbrauchs und der Kosten herangezogen:

1. Medizinischer Standard gemäß Leitlinien.
2. Hochrechnung auf 1 Jahr (d.h. hypothetisch maximal erreichbare Exposition pro Jahr).

(Medizinischer) Standard

Angaben zur Anzahl der Zyklen sind aus der Obergrenze der Empfehlungen relevanter Leitlinien abgeleitet, die übergreifend eine Verabreichung Platin-haltiger Chemotherapie für 4-6 Zyklen empfehlen, sofern kein Progress oder nicht-akzeptable Toxizität vorliegen [9, 10].

Die Wahl der Darstellung der Obergrenze von 6 Zyklen im Rahmen dieses Dossiers sichert eine bessere Vergleichbarkeit mit den Expositionsdaten aus der SQUIRE Studie und der Empfehlung zur Anwendung von Gemcitabin und Cisplatin, welche in der Fachinformation für Necitumumab beschrieben ist.

Hochrechnung der Exposition bzw. Dosierung der Zytostatika auf 1 Jahr

In den Fachinformationen für Cisplatin, Gemcitabin, Docetaxel, Vinorelbin und Paclitaxel ist keine exakte Therapiedauer bezüglich der Anzahl der durchzuführenden Zyklen angegeben [3-7]. Eine Fortführung der nicht Platin-haltigen Komponente der Chemotherapie (Gemcitabin, Docetaxel, Vinorelbin, Paclitaxel) erbrachte in Studien keinen Vorteil und wird daher nicht empfohlen [9, 10]. Dennoch wird im Rahmen dieses Dossiers zur Frühen Nutzenbewertung zusätzlich zu der gemäß Leitlinien-empfohlenen Therapiedauer von (maximal) 6 Zyklen (entspricht einer Dauer von ca. 4 Monaten bei einer Zyklusdauer von 3 Wochen) eine Therapiedauer von einem Jahr für die Arzneimittel der ZVT dargestellt. Für Cisplatin und dessen Kombinationspartner Gemcitabin, Docetaxel, Vinorelbin oder Paclitaxel sind jeweils 17 Zyklen bezogen auf 1 Jahr anzunehmen (21 Tage pro Zyklus und 365 Tage pro Jahr zugrunde liegend). Wie beschrieben, stellen 17 Zyklen eine zwar rechnerisch erreichbare Expositionsgröße für die ZVT dar, welche aber für die medizinische Anwendung dieser Arzneimittel im klinischen Alltag keine Relevanz hat.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

In Tabelle 3-16 ist die Anzahl der Behandlungstage pro Patient dargestellt.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	In Zyklen.	<u>Durchschnitt^a</u> : Necitumumab, Gemcitabin: je 12 Tage. Cisplatin: 6 Tage. 12 Tage gesamt. <u>Maximum^a</u> : Necitumumab: 34 Tage. Gemcitabin: 12 Tage. Cisplatin: 6 Tage. 34 Tage gesamt.
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Gemcitabin + Cisplatin ^d	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	In Zyklen.	<u>Standard^b</u> : Gemcitabin: 12 Tage. Cisplatin: 6 Tage. 12 Tage gesamt. <u>Hochrechnung 1 Jahr^c</u> : Gemcitabin: 34 Tage. Cisplatin: 17 Tage. 34 Tage gesamt.
Docetaxel + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	In Zyklen.	<u>Standard^b</u> : Docetaxel, Cisplatin: je 6 Tage. 6 Tage gesamt. <u>Hochrechnung 1 Jahr^c</u> : Docetaxel, Cisplatin: je 17 Tage. 17 Tage gesamt.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Vinorelbin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	In Zyklen.	<u>Standard^b</u> : Vinorelbin: 12 Tage. Cisplatin: 6 Tage. 12 Tage gesamt. <u>Hochrechnung 1 Jahr^c</u> : Vinorelbin: 34 Tage. Cisplatin: 17 Tage. 34 Tage gesamt.
Paclitaxel + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	In Zyklen.	<u>Standard^b</u> : Paclitaxel, Cisplatin: je 6 Tage. 6 Tage gesamt. <u>Hochrechnung 1 Jahr^c</u> : Paclitaxel, Cisplatin: je 17 Tage. 17 Tage gesamt.
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a. Ableitung der durchschnittlichen/maximalen Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ausgehend von der medianen und maximalen Anzahl der Zyklen im SQUIRE Verum-Arm (GC+N) und von den Behandlungstagen je Zyklus.</p> <p>b. Abgeleitet aus der Obergrenze der Empfehlung relevanter Leitlinien (d.h. 6 Zyklen) und der Anzahl der Behandlungstage je Zyklus.</p> <p>c. Hochrechnung auf 1 Jahr unter der Annahme, dass die ZVT entgegen der Empfehlungen der Leitlinien über 6 Zyklen (entspricht ca. 4 Monaten bei 3-wöchiger Zyklusdauer) hinaus für insgesamt 1 Jahr erfolgt.</p> <p>d. Entspricht der in diesem Dossier zur Frühen Nutzenbewertung herangezogenen ZVT.</p> <p>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe gibt nicht im Wortlaut die jeweilige Fachinformation wieder. Die Anzahl der (Behandlungs)Tage entspricht der Anzahl von Infusionen der jeweiligen Arzneimittel. Die Angabe zur Anzahl der ‚Tage pro Zyklus gesamt‘ erfolgt über alle jeweils verabreichten Arzneimittel.</p>			

Wie sich aus Tabelle 3-15, Tabelle 3-16 sowie der Dosierung und Art der Anwendung für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ergibt, erhalten Patienten im Verlauf ihrer Therapie innerhalb eines Jahres an durchschnittlich 12 Behandlungstagen eine kombinierte Necitumumab- und Gemcitabin-Verabreichung; hiervon erhalten sie an 6 Tagen zusätzlich eine Cisplatin-Verabreichung. Darüber hinaus erhalten sie an maximal 22 Tagen eine Necitumumab Monotherapie.

Dabei ist zu beachten, dass die durchschnittliche Anzahl von Behandlungstagen allein aus der medianen Zyklenanzahl im Verum-Arm (Gemcitabin und Cisplatin plus Necitumumab [GC+N]) der SQUIRE Studie abgeleitet wurde und nicht zwangsläufig mit der in der SQUIRE Studie ermittelten, durchschnittlichen Anzahl von Behandlungstagen übereinstimmt, z.B. wenn einzelne Dosen der experimentellen Therapie ausgesetzt wurden. Die Anzahl der durchschnittlichen Behandlungstage entspricht also der Anzahl von Infusionen der jeweiligen Arzneimittel unter der Annahme, dass keine einzelnen Arzneimittelgaben, z.B. aus Toxizitätsgründen, ausgesetzt wurden.

Die maximale Anzahl der Behandlungstage pro Jahr beträgt für Necitumumab 34 Tage.

Für Gemcitabin und Cisplatin betragen die maximale Anzahl der Behandlungstage pro Jahr 12 Tage bzw. 6 Tage, bedingt durch die Begrenzung auf maximal 6 Zyklen gemäß Fachinformation [2].

Analog zum Vorgehen der Ermittlung der Anzahl der Behandlungstage pro Patient im vorherigen Abschnitt, sind die Anzahl der Behandlungstage für die jeweiligen ZVT (Standard [i.e., Obergrenze der Empfehlung der Leitlinie] und Hochrechnung auf 1 Jahr) in Tabelle 3-16 wiedergegeben.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z.B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Für die Ermittlung des Verbrauchs der Arzneimittel, welche basierend auf der KOF dosiert werden, wurde zunächst die durchschnittliche KOF gewichtet nach Geschlecht nach der Formel von Du Bois und Du Bois und unter Verwendung der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2013 bestimmt.

Formel nach Du Bois und Du Bois Durchschnitt [12]:

$$\text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725} \times 0,007184$$

Die Angaben des Mikrozensus 2013 wurden zur Ermittlung der durchschnittlichen Körpergröße und des durchschnittlichen Körpergewichts von Personen über 18 Jahren herangezogen. Das durchschnittliche Körpergewicht von Männern bzw. Frauen betrug 84,3 kg bzw. 68,4 kg; die durchschnittliche Körpergröße betrug für Männer 178 cm und für

Frauen 165 cm [13]. Nach der oben beschriebenen Formel ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 2,02 m² für Männer und von 1,75 m² für Frauen.

Nach einer Veröffentlichung des RKI erkrankten im Jahr 2010 ca. doppelt soviel Männer als Frauen neu an Lungenkrebs [14]. Damit ergibt sich eine Geschlechter-adjustierte KOF von 1,94 m².

Der Verbrauch der Arzneimittel wird ausschließlich in [mg] angegeben. Auf die Darstellung der ‚Defined Daily Dose‘ (DDD) wird in Tabelle 3-17 verzichtet, da aufgrund der zeitlichen Begrenzung der Therapie und der durch die KOF vorgegebene, individuelle Medikation eine Angabe in DDD nicht geeignet ist.

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	<u>Durchschnitt (Maximum):</u> <u>Necitumumab:</u> 12 Tage (34 Tage) <u>Gemcitabin:</u> 12 Tage (12 Tage) <u>Cisplatin:</u> 6 Tage (6 Tage) Gesamt: 12 Tage (34 Tage)	<u>Necitumumab:</u> 800 mg (Fixdosis) <u>Gemcitabin:</u> 2.425 mg (1.250 mg/m ²) <u>Cisplatin:</u> 146 mg (75 mg/m ²)	<u>Durchschnitt (Maximum):</u> <u>Necitumumab:</u> 9.600 mg (27.200 mg) <u>Gemcitabin:</u> 29.100 mg (29.100 mg) <u>Cisplatin:</u> 873 mg (873 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Gemcitabin + Cisplatin ^a	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	<u>Standard (Hochrechnung 1 Jahr):</u> <u>Gemcitabin:</u> 12 Tage (34 Tage) <u>Cisplatin:</u> 6 Tage (17 Tage) Gesamt: 12 Tage (34 Tage)	<u>Gemcitabin:</u> 2.425 mg (1.250 mg/m ²) <u>Cisplatin:</u> 146 mg (75 mg/m ²)	<u>Standard (Hochrechnung 1 Jahr):</u> <u>Gemcitabin:</u> 29.100 mg (82.450 mg) <u>Cisplatin:</u> 873 mg (2.474 mg)
Docetaxel + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den	<u>Standard, (Hochrechnung 1 Jahr):</u> <u>Docetaxel,</u> <u>Cisplatin:</u> je 6 Tage	<u>Docetaxel:</u> 146 mg (75 mg/m ²) <u>Cisplatin:</u> 146 mg	<u>Standard (Hochrechnung 1 Jahr):</u> <u>Docetaxel, Cisplatin:</u> je 873 mg (2.474 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	(17 Tage) Gesamt: 6 Tage (17 Tage)	(75 mg/m ²)	
Vinorelbin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	<u>Standard (Hochrechnung 1 Jahr):</u> <u>Vinorelbin:</u> 12 Tage (34 Tage) <u>Cisplatin:</u> 6 Tage (17 Tage) Gesamt: 12 Tage (34 Tage)	<u>Vinorelbin:</u> 49 mg (25 mg/m ²) ^b <u>Cisplatin:</u> 146 mg (75 mg/m ²)	<u>Standard (Hochrechnung 1 Jahr):</u> <u>Vinorelbin:</u> 582 mg (1.649 mg) <u>Cisplatin:</u> 873 mg (2.474 mg)
Paclitaxel + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	<u>Standard (Hochrechnung 1 Jahr):</u> <u>Paclitaxel,</u> <u>Cisplatin:</u> je 6 Tage (17 Tage) Gesamt: 6 Tage (17 Tage)	<u>Paclitaxel:</u> 340 mg (175 mg/m ²) <u>Cisplatin:</u> 155 mg (80 mg/m ²)	<u>Standard (Hochrechnung 1 Jahr):</u> <u>Paclitaxel:</u> 2.037 mg (5.772 mg) <u>Cisplatin:</u> 931 mg (2.638 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.</p> <p>a. Entspricht der in diesem Dossier zur Frühen Nutzenbewertung herangezogenen ZVT.</p> <p>b. Berechnung basierend auf der unteren Grenze der Dosierungsspanne gemäß Fachinformation für Vinorelbin [6].</p> <p>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe gibt nicht im Wortlaut die jeweilige Fachinformation wieder. Durchschnitts- bzw. Maximum-Werte aus medianer bzw. maximaler Zyklenanzahl abgeleitet, welche in der SQUIRE Studie im Verum-Arm (GC+N) berichtet wurden.</p> <p>„Standard“ abgeleitet aus der Obergrenze der Empfehlung relevanter Leitlinien (d.h. 6 Zyklen) und der Anzahl der Behandlungstage je Zyklus.</p> <p>Hochrechnung auf 1 Jahr unter der Annahme, dass die ZVT entgegen der Empfehlungen der Leitlinien / Fachinformationen über 6 Zyklen hinaus (entspricht ca. 4 Monaten bei 3-wöchiger Zyklusdauer) für insgesamt 1 Jahr erfolgt.</p> <p>Angaben in [mg/m²] beziehen sich auf Menge pro Körperoberfläche.</p> <p>Der Berechnung des Arzneimittel-Verbrauchs pro Person liegt eine Geschlechter-adjustierte KOF von 1,94 m² zugrunde (ausgehend von Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2013).</p> <p>Berechnung des Verbrauchs erfolgte unter Berücksichtigung von 2 Nachkommastellen.</p> <p>Die Anzahl der (Behandlungs)Tage entspricht der Anzahl von Infusionen der jeweiligen Arzneimittel.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z.B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Im Folgenden wird der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien beschrieben:

Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin

Necitumumab wird in einer laut Fachinformation empfohlenen Fixdosis von 800 mg an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus verabreicht [2].

Pro Jahr ergibt sich ein Necitumumab-Durchschnittsverbrauch von 9.600 mg. Der maximale Verbrauch von Necitumumab pro Jahr beträgt 27.200 mg.

Gemcitabin wird in einer empfohlenen Dosierung von 1.250 mg/m² KOF an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus über maximal 6 Zyklen verabreicht [4]; Cisplatin wird in einer

empfohlenen Dosierung von 75 mg/m² KOF an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus über maximal 6 Zyklen verabreicht [3, 4].

Pro Jahr beträgt somit der durchschnittliche Verbrauch von Gemcitabin 29.100 mg und von Cisplatin 873 mg. Der maximale Verbrauch von Gemcitabin und Cisplatin unterscheidet sich nicht vom durchschnittlichen Verbrauch dieser Arzneimittel, da die Art der Anwendung maximal 6 Zyklen dieser Chemotherapie vorsieht.

Gemcitabin- und Cisplatin-basierte Chemotherapie

Bei einer Leitlinien-orientierten Anwendung von 6 Zyklen beträgt der Jahresverbrauch für Gemcitabin 29.100 mg und für Cisplatin 873 mg, siehe auch vorheriger Absatz.

Hochgerechnet auf 1 Jahr (d.h. 17 Zyklen) ergibt sich ein Verbrauch von 82.450 mg für Gemcitabin und 2.474 mg für Cisplatin.

Docetaxel- und Cisplatin-basierte Chemotherapie

Gemäß Fachinformation für Docetaxel beträgt die empfohlene Dosierung 75 mg/m² Docetaxel an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² [3, 5].

Bei einer Leitlinien-orientierten Anwendung [9] von 6 Zyklen ergibt sich somit ein durchschnittlicher Jahresverbrauch für Docetaxel und Cisplatin von jeweils 873 mg.

Hochgerechnet auf 1 Jahr (d.h. 17 Zyklen) ergibt sich ein Verbrauch von jeweils 2.474 mg für Docetaxel und Cisplatin.

Vinorelbin- und Cisplatin-basierte Chemotherapie

Vinorelbin wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 25-30 mg/m² an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus angewendet, und Cisplatin wie zuvor beschrieben (d.h. 75 mg/m² an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus) [3, 6].

Einer Leitlinien-orientierten Anwendung [9] von 6 Zyklen ergibt sich somit ein durchschnittlicher Jahresverbrauch für Vinorelbin (ausgehend von 25 mg/m²) von 582 mg und für Cisplatin von 873 mg.

Hochgerechnet auf 1 Jahr (d.h. 17 Zyklen) ergibt sich ein Verbrauch von 1.649 mg für Vinorelbin und 2.474 mg für Cisplatin.

Paclitaxel- und Cisplatin-basierte Chemotherapie

Gemäß Paclitaxel-Fachinformation wird eine Paclitaxel-Dosierung von 175 mg/m² empfohlen, in Kombination mit Cisplatin 80 mg/m², jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus [3, 7].

Daraus ergibt sich bei einer Leitlinien-orientierten Anwendung [9] von 6 Zyklen ein durchschnittlicher Jahresverbrauch für Paclitaxel von 2.037 mg und für Cisplatin von 931 mg.

Hochgerechnet auf 1 Jahr (d.h. 17 Zyklen) ergibt sich ein Verbrauch von 5.772 mg für Paclitaxel und 2.638 mg für Cisplatin.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin	<u>Necitumumab:</u> 800 mg Infusionslösung-Konzentrat = 1871 € (2,34 €/mg) <u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg Trockensubstanz = 74,21 € (0,07 €/mg) <u>Cisplatin:</u> 100 mg Infusionslösung-Konzentrat = 76,42 € (0,76 €/mg)	<u>Necitumumab:</u> Nach Abzug von 103,60 € und 1,77 €: 1766 €(2,21 €/mg) <u>Gemcitabin:</u> Nach Abzug von 3,00 € und 1,77 €: 69,44 €(0,07 €/mg) <u>Cisplatin:</u> Nach Abzug von 3,11 € und 1,77 €: 71,54 €(0,72 €/mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Gemcitabin + Cisplatin ^c	<u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg Trockensubstanz = 74,21 € (0,07 €/mg) <u>Cisplatin:</u> 100mg Infusionslösung-Konzentrat = 76,42 € (0,76 €/mg)	<u>Gemcitabin:</u> Nach Abzug von 3,00 € und 1,77 €: 69,44 €(0,07 €/mg) <u>Cisplatin:</u> Nach Abzug von 3,11 € und 1,77 €: 71,54 €(0,72 €/mg)
Docetaxel + Cisplatin	<u>Docetaxel:</u> 80 mg Infusionslösungs- Konzentrat = 700,01 €(8,75 €/mg) <u>Cisplatin:</u> 100 mg Infusionslösung-Konzentrat = 76,42 € (0,76 €/mg)	<u>Docetaxel:</u> Nach Abzug von 38,15 € und 1,77 €: 660,09 €(8,25 €/mg) <u>Cisplatin:</u> Nach Abzug von 3,11 € und 1,77 €: 71,54 €(0,72 €/mg)
Vinorelbin + Cisplatin	<u>Vinorelbin:</u> 5 x 10 mg/ml Infusionslösungs- Konzentrat = 157,71 €(3,75 €/mg) <u>Cisplatin:</u> 100 mg Infusionslösung-Konzentrat = 76,42 € (0,76 €/mg)	<u>Vinorelbin:</u> Nach Abzug von 18,57 € und 1,77 €: 137,37 €(2,75 €/mg) <u>Cisplatin:</u> Nach Abzug von 3,11 € und 1,77 €: 71,54 €(0,72 €/mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Paclitaxel + Cisplatin	<u>Paclitaxel:</u> 100 mg Infusionslösungs- Konzentrat = 400,55 €(4,01 €/mg) <u>Cisplatin:</u> 100 mg Infusions-Lösung- Konzentrat = 76,42 €(0,76 €/mg)	<u>Paclitaxel:</u> Nach Abzug von 49,30 € und 1,77 €: 349,48 €(3,49 €/mg) <u>Cisplatin:</u> Nach Abzug von 3,11 € und 1,77 €: 71,54 €(0,72 €/mg)
a. Rabatt nach §130a Abs. 1 SGB (Sozialgesetzbuch)V b. Rabatt nach §130 Abs. 1 SGB V. c. Entspricht der in diesem Dossier zur Frühen Nutzenbewertung herangezogenen ZVT. Quelle: Lauer –Taxe; www.lauer-fischer.de ; Stand: 15. Januar 2016.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-18 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe zum 15. Januar 2016 mit Ausnahme des Preises für Necitumumab [15]. Die Preisangabe für Necitumumab entspricht dem Preis bei Produkteinführung.

Für Originalpräparate wurden alle Packungsgrößen berücksichtigt. Parallel- oder Re-Importe wurden ausgeschlossen. Bei festbetragsgebundenen Präparaten wurde der Festbetrag gewählt. Zur Ermittlung der günstigsten Alternative wurde der Preis pro mg berechnet. Grundlage für diese Berechnung war der Apothekenverkaufspreis (AVP) abzüglich des Rabatts nach §130a Abs. 1 SGB V und der Rabatt nach §130 Abs. 1 SGB V. Das Präparat mit dem günstigsten Preis pro mg wurde für die weitere Berechnung herangezogen.

Folgende gesetzliche Rabatte sind bei der Medikamentenversorgung zu berücksichtigen:

- Rabatt nach §130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag).
- Rabatt nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V (Rabatt des pU; 16% bzw. 6% auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer).
- Rabatt nach §130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium von 01.08.2010 bis 31.12.2013).
- Rabatt nach §130a Abs. 3b SGB V (Generika-Rabatt).

Berechnungen zu den einzelnen Therapien

Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin

Der AVP von Necitumumab (Portrazza®) 800 mg Infusionskonzentrat liegt bei 1871 € Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,77 € Apothekenabschlag und 103,60 € Herstellerrabatt ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 1766 € bzw. 2,21 € pro mg.

Der AVP von Gemcitabin (Gemitabin Venus Pharma®) mit einer Ampullengröße von 1.000 mg liegt bei 74,21 € Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,77 € Apothekenabschlag und 3,00 € Herstellerrabatt ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 69,44 € bzw. 0,07 € pro mg.

Der AVP von Cisplatin (Hexal®) mit einer Ampullengröße von 100 mg liegt bei 76,42 € Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,77 € Apothekenabschlag und 3,11 € Herstellerrabatt ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 71,54 € bzw. 0,72 € pro mg.

Gemitabin und Cisplatin

Für die Berechnung der Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin, siehe vorheriger Absatz.

Docetaxel und Cisplatin

Der AVP von Docetaxel (BB Farma®) mit einer Ampullengröße von 80 mg liegt bei 700,01 € Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,77 € Apothekenabschlag und 38,15 € Herstellerrabatt ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 660,09 € bzw. 8,25 € pro mg.

Für die Berechnung der Therapie mit Cisplatin, siehe erster Absatz in diesem Abschnitt.

Vinorelbin und Cisplatin

Der AVP von Vinorelbin (Ratiopharm®) mit einer Ampullengröße von 50 mg liegt bei 157,71 € Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,77 € Apothekenabschlag und 18,57 € Herstellerrabatt ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 137,37 € bzw. 2,75 € pro mg.

Für die Berechnung der Therapie mit Cisplatin, siehe erster Absatz in diesem Abschnitt.

Paclitaxel und Cisplatin

Der AVP von Paclitaxel (Accord®) mit einer Ampullengröße von 100 mg liegt bei 400,55 € Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,77 € Apothekenabschlag und 49,30 € Herstellerrabatt ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 349,48 € bzw. 3,49 € pro mg.

Für die Berechnung der Therapie mit Cisplatin, siehe erster Absatz in diesem Abschnitt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das neu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Herstellung monoklonale Antikörper (gemäß Hilfstaxe)	2	Durchschnitt (Maximum): 12 (34)
		EBM-GOP 19321 Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren ^a	n.a. ^a	n.a. ^a
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	3	Durchschnitt (Maximum): 18 (18)
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	1 ^b / 2 ^c	Durchschnitt (Maximum): 6 (22)
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder	1	Durchschnitt (Maximum): 6 (6)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.		
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	Durchschnitt (Maximum): 18 (18)
		EBM-GOP 32066, Jaffé-Methode Kreatinin	1	Durchschnitt (Maximum): 6 (6)
		EBM-GOP 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Bilirubin direkt, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	2	Durchschnitt (Maximum): 12 (12)
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	2	Durchschnitt (Maximum): 12 (34)
		EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO	1	Durchschnitt (Maximum): 2 (2)
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudio- metrische Untersuchung	1	Durchschnitt (Maximum): 6 (6)
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg per os Tag 1-3; Ondansetron 8 mg per os Tag 1-3, Aprepitant 80/125 mg per os Tag 1-3, jeweils eines jeden Zyklus	1	Durchschnitt (Maximum): 6 (6)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Hydrierung mit 3L Flüssigkeit (NaCl 0,9% + Gluc 5,0%)	1	Durchschnitt (Maximum): 6 (6)
		Forcierte Diurese Mannitol 20% Infusions-Lsg., 77,6 ml/Tag	1	Durchschnitt (Maximum): 6 (6)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Gemcitabin + Cisplatin ^d	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	3	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 18 (51)
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 18 (51)
		EBM-GOP 32066, Jaffé-Methode Kreatinin	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		EBM-GOP 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Bilirubin direkt, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	2	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 12 (34)
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 2 (4)
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudio- metrische Untersuchung	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg per os Tag 1-3, Ondansetron 8 mg per os Tag 1-3, Aprepitant 80/125 mg <i>per os</i> Tag 1-3, jeweils eines jeden Zyklus	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		Hydrierung mit 3L Flüssigkeit (NaCl 0,9% + Gluc 5,0%)	1	Standard (Hochrechnung 1 Jahr): 6 (17)
		Forcierte Diurese Mannitol 20%	1	Standard (Hochrechnung 1 Jahr):

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Infusions-Lsg., 77,6 ml/Tag		6 (17)
Docetaxel + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	2	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 12 (34)
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 18 (51)
		EBM-GOP 32066, Jaffé-Methode Kreatinin	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		EBM-GOP 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Bilirubin direkt, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	2	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 12 (34)
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ ,	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr):

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)		6 (17)
		EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 2 (4)
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg per os Tag 1-3, Ondansetron 8 mg per os Tag 1-3, Aprepitant 80/125 mg per os Tag 1-3, jeweils eines jeden Zyklus	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		Hydrierung mit 3L Flüssigkeit (NaCl 0,9% + Gluc 5,0%)	1	Standard (Hochrechnung 1 Jahr): 6 (17)
		Forcierte Diurese Mannitol 20% Infusions-Lsg., 77,6 ml/Tag	1	Standard (Hochrechnung 1 Jahr): 6 (17)
Vinorelbin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Siehe Gemcitabin + Cisplatin	Siehe Gemcitabin + Cisplatin	Siehe Gemcitabin + Cisplatin
Paclitaxel + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	2	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 12 (34)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.			
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 18 (51)
		EBM-GOP 32066, Jaffé-Methode Kreatinin	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		EBM-GOP 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Bilirubin direkt, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	2	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 12 (34)
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 2 (4)
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudio- metrische Untersuchung	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg per os Tag 1-3, Ondansetron 8 mg per os Tag 1-3, Aprepitant 80/125 mg per os Tag 1-3, jeweils eines jeden Zyklus	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		Prämedikation Diphenhydramin und Ranitidin je 50 mg (i.v.)	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		Hydrierung mit 3L Flüssigkeit (NaCl 0,9% + Gluc 5,0%)	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)
		Forcierte Diurese Mannitol 20% Infusions-Lsg., 77,6 ml/Tag	1	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6 (17)

ALT: Alanin Transaminase; AST: Aspartat Aminotransferase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GGT: γ -Glutamyltransferase; Hochrechn.: Hochrechnung; Lsg.: Lösung; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.

- Nur einmalig durchzuführen.
- Bezogen auf die Kombinationstherapiephase Necitumumab plus Gemcitabin und Cisplatin.
- Bezogen auf Necitumumab Monotherapiephase.
- Entspricht der in diesem Dossier zur Frühen Nutzenbewertung herangezogenen ZVT.

Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe gibt nicht im Wortlaut die jeweilige Fachinformation wieder.

Durchschnitts - bzw. Maximum-Werte aus medianer bzw. maximaler Zyklusanzahl abgeleitet, welche in der SQUIRE Studie im Verum-Arm (GC+N) berichtet wurden.

„Standard“ bezieht sich auf die Obergrenze der Empfehlung relevanter Leitlinien (d.h. 6 Zyklen).

„Hochrechnung auf 1 Jahr“ erfolgt unter der Annahme, dass die ZVT entgegen der Empfehlungen der Leitlinien über 6 Zyklen (entspricht ca. 4 Monaten bei 3-wöchiger Zyklusdauer) hinaus für insgesamt 1 Jahr erfolgt.

Die jeweilige Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Zyklus und pro Patient / pro Jahr ergeben sich aus Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-19 sind die zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV auf Basis der aktuellen Fachinformationen für Necitumumab, Cisplatin, Gemcitabin, Docetaxel, Vinorelbin und Paclitaxel dargestellt [2-7].

Die Therapien erfordern die Verabreichung durch onkologisch erfahrene Ärzte. Somit sind die Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen anzusetzen.

Ärztliche, technische und labormedizinische Leistungen wurden auf Basis des EBM mit Stand: 1. Quartal 2016 umgesetzt [16].

Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren

Gemäß Label ist Necitumumab zugelassen für Patienten mit dem EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC. Daher ist der EGFR-Expressionsstatus immunhistochemisch einmalig nach EBM-GOP 19321 zu bestimmen.

Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung

Für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung (Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin, Docetaxel, Vinorelbin oder Paclitaxel) erfolgt die Abrechnung pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe [17].

Herstellung monoklonale Antikörper/Zubereitung Infusionstherapie

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern erfolgt die Abrechnung gemäß Hilfstaxe [17].

Praxisklinische Beobachtung und Betreuung

Necitumumab, Gemcitabin und Cisplatin sowie die ZVT werden jeweils als intravenöse Infusion verabreicht.

Cisplatin ist sowohl medikamentöser Bestandteil der Necitumumab-Therapie als auch der in Frage kommenden ZVT.

Die Infusionszeit für Cisplatin beträgt mindestens 60 Minuten, mit einer Prähydratation von mindestens 2 Stunden. Die Infusionszeit für Necitumumab beträgt 60 Minuten, für Gemcitabin 30 Minuten, für Docetaxel 60 Minuten, für Vinorelbin 6-30 Minuten und für Paclitaxel 3 Stunden. Damit ergibt sich eine Gesamtbeobachtungs- und Betreuungszeit pro Behandlungstag von entweder über mehr als 2 Stunden oder mehr als 6 Stunden, jeweils in Abhängigkeit der Kombination der betrachteten Arzneimittel.

Folgende Leistungen sind hierfür anzusetzen:

Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß §115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden (EBM-GOP 01512) und/oder über mehr als 2 Stunden (EBM-GOP 01510). An den Tagen der Cisplatin-Verabreichung ist nach EBM-GOP 01512 abzurechnen.

Labormedizinische Untersuchung

Vollständiger Blutstatus

Unter einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie ist wöchentlich ein vollständiger Blutstatus durchzuführen (EBM-GOP 32122).

Bestimmung Kreatinin im Serum

Unter einer Cisplatin-basierten Chemotherapie sind die Serum-Kreatinin-Spiegel einmal pro Zyklus zu bestimmen (EBM-GOP 32066).

Leberwerte

Unter einer Cisplatin-basierten Chemotherapie sind folgende Leberwerte zweimal pro Zyklus zu bestimmen:

- Bilirubin im Serum (EBM-GOP 32058).
- Bilirubin Direkt im Serum (EBM-GOP 32059).
- Alkalische Phosphatase im Serum (EBM-GOP 32068).
- AST im Serum (EBM-GOP 32069).
- ALT im Serum (EBM-GOP 32070).
- GGT im Serum (EBM-GOP 32071).

Serumelektrolyte

Vor jeder Verabreichung von Necitumumab (zweimal pro Zyklus) bzw. einmal pro Zyklus unter einer Cisplatin-basierten Chemotherapie sind folgende Serum-Elektrolyte zu bestimmen:

- Natrium im Serum (EBM-GOP 32083).
- Kalium im Serum (EBM-GOP 32081).
- Magnesium im Serum (EBM-GOP 32248).
- Calcium im Serum (EBM-GOP 32082).

Tonschwellenaudiometrie

Unter einer Cisplatin-basierten Therapie sind folgende technische Leistungen anzusetzen:

- Grundpauschale FG HNO (EBM-GOP 09212); einmal pro Quartal.
- Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-GOP 09320); einmal pro Zyklus.

Prämedikation

Antiemetische Prophylaxe / Allergieprophylaxe

Eine Prämedikation zur Antiemese ist aufgrund der hohen Emetogenität von Cisplatin als Bestandteil sowohl der Necitumumab-Gemcitabin/Cisplatin Kombinationschemotherapie als auch der ZVT je Zyklus wie folgt durchzuführen [18].

- Dexamethason 8 mg an Tag 1-3.
- Ondansetron 8 mg an Tag 1-3.
- Aprepitant 125 mg an Tag 1 und Aprepitant 80 mg an Tag 2-3.

Bezüglich der ZVT bestehend aus Paclitaxel und Cisplatin wird zusätzlich Diphenhydramin und Ranitidin zur Allergieprophylaxe, jeweils 50 mg (i.v.), 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Anwendung verabreicht.

Hydrierungstherapie

Im Zuge einer Cisplatin-haltigen Therapie wird gemäß Fachinformation zur Vermeidung von therapiebedingten Nierenfunktionseinschränkungen eine ausreichende Hydrierungstherapie vor (während und nach) der Cisplatin-Gabe empfohlen [3].

- Isotonische Natriumchlorid-Lösung 500-1.500 ml pro m² KOF.
- Isotonische Natriumchlorid-Lösung Glucose 5%, 1.500 ml.

Forcierte Diurese

Bei verabreichten Cisplatin-Dosen über 60 mg/m² KOF ist eine intravenöse Anwendung von Mannitol (20% Infusions-Lösung, 77,6 ml/Tag) unmittelbar vor der ersten Gabe von Cisplatin durchzuführen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
EBM-GOP 19321 Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren.	37,05 €
Herstellung monoklonale Antikörper (gemäß Hilfstaxe).	71,00 €
Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	81,00 €
EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	146,52 €
EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	52,39 €
EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus.	1,10 €
EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode – Kreatinin.	0,25 €
EBM-GOP 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Bilirubin direkt, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT).	Außer EBM-GOP32059: jeweils 0,25 € Für EBM-GOP32059: 0,40 € Summe: 1,65 €
EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺).	Summe: 2,15 €
EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO.	21,39 €
EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudio-metrische Untersuchung.	15,34 €
Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg per os Tag 1-3; Ondansetron 8 mg per os Tag 1-3, Aprepitant 80/125 mg per os Tag 1-3, jeweils eines jeden Zyklus (gemäß Lauer-Taxe).	104,67 €
Prämedikation Antiemese / Allergieprophylaxe: Dexamethason 8 mg per os Tag 1-3; Ondansetron 8 mg per os Tag 1-3, Aprepitant 80/125 mg per os Tag 1-3, jeweils eines jeden Zyklus plus Diphenhydramin und Ranitidin je 50 mg vor jeder Anwendung (gemäß Lauer-Taxe).	108,80 €
Hydrierung mit 3L Flüssigkeit (NaCl 0,9% + Glucose 5,0%) (gemäß Lauer-Taxe).	10,73 €
Forcierte Diurese Mannitol 20% Infusions- Lsg., 77,6 ml/Tag (gemäß Lauer-Taxe).	3,10 €
ALT: Alanin Transaminase; AST: Aspartat Aminotransferase; GGT: γ -Glutamyltransferase; Lsg.: Lösung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die oben genannten zusätzlichen GKV-Leistungen einschließlich immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren, Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden bzw. über mehr als 2 Stunden, das vollständige Blutbild, die Jaffé-Methode zur Kreatinin-Messung, die Erfassung der Leberwerte, die Analyse der Serumelektrolyte, die Grundpauschale FG HNO sowie die Tonschwellen-audiometrische Untersuchung wurden aus dem EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen.

Die Extraktion der oben genannten Leistungsziffern erfolgte durch die Online-Version des EBM-Katalogs im Januar 2016 [16].

Herstellung monoklonaler Antikörper und Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung wurden gemäß Hilfstaxe berechnet [17].

Die Preise für Dexamethason, Ondasetron, Aprepitant, Diphenhydramin und Ranitidin sowie die Preise für die Hydrierung und forcierte Diurese wurden der Lauer Taxe, Stand 15. Januar 2016 entnommen [15].

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	EBM GOP 19321 Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren	Einmalig: 37,05 €	<u>Einmalig:</u> 232.571 €– 322.596 €
		Herstellung monoklonale Antikörper	Durchschnitt: 12 x 71,00 €= 852,00 € Maximum: 34 x 71,00 €= 2.414 €	<u>Durchschnitt:</u> 5.348.201 €– 7.418.401 € <u>Maximum:</u> 15.153.236 €– 21.018.802 €
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	Durchschnitt, Maximum: 18 x 81,00 €= 1.458 €	<u>Durchschnitt,</u> <u>Maximum:</u> 9.152.203 €– 12.694.869 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	Durchschnitt, Maximum: 6 x 146,52 €= 879,12 €	<u>Durchschnitt,</u> <u>Maximum:</u> 5.518.439 €– 7.654.536 €
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	Durchschnitt: 6 x 52,39 €= 314,34 € Maximum: 22 x 52,39 €= 1553 €	<u>Durchschnitt:</u> 1.973.185 €– 2.736.972 € <u>Maximum:</u> 7.235.011 €– 10.035.564 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	Durchschnitt, Maximum: 18 x 1,10 €= 19,80 €	<u>Durchschnitt,</u> <u>Maximum:</u> 124.289 €– 172.399 €
		EBM-GOP 32066, Jaffé-Methode Kreatinin	Durchschnitt, Maximum: 6 x 0,25 €= 1,50 €	<u>Durchschnitt,</u> <u>Maximum:</u> 9.415,85 €– 13.060,56 €
		EBM-GOP 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Bilirubin direkt, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	Durchschnitt, Maximum: 12 x 1,65 €= 19,80 €	<u>Durchschnitt,</u> <u>Maximum:</u> 124.289 €– 172.399 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	Durchschnitt: 12 x 2,15 € = 25,80 Maximum: 34 x 2,15 € = 73,10 €	<u>Durchschnitt:</u> 161.953 €– 224.642 € <u>Maximum:</u> 458.866 €– 636.485 €
		EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO	Durchschnitt, Maximum: 2 x 21,39 € = 42,78 €	<u>Durchschnitt,</u> <u>Maximum:</u> 268.540 €– 372.487 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	Durchschnitt, Maximum: 6 x 15,34 € = 92,04 €	<u>Durchschnitt,</u> <u>Maximum:</u> 577.756 €– 801.396 €
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg per os Tag 1-3, Ondansetron 8 mg per os Tag 1-3, Aprepitant 80/125 mg per os Tag 1-3, jeweils eines jeden Zyklus	Durchschnitt, Maximum: 6 x 104,67 € = 628,02 €	<u>Durchschnitt,</u> <u>Maximum:</u> 3.942.227 €– 5.468.197 €
		Hydrierung mit 3L Flüssigkeit (NaCl 0,9% + Gluc 5,0%)	Durchschnitt, Maximum: 6 x 10,73 € = 64,38€	<u>Durchschnitt,</u> <u>Maximum:</u> 404.128 €– 560.559 €
		Forcierte Diurese Mannitol 20% Infusions-Lsg., 77,6 ml/Tag	Durchschnitt, Maximum: 6 x 3,10€ = 18,60 €	<u>Durchschnitt,</u> <u>Maximum:</u> 116.756 €– 161.951 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Gemcitabin + Cisplatin ^a	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimie- renden, platten- epitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	Standard: 18 x 81,00 € = 1.458 € Hochrechn. 1 Jahr: 51 x 81,00 € = 4.131 €	<u>Standard:</u> 9.152.203 €– 12.694.869 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 25.931.242 €– 35.968.795 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden	Standard: 6 x 146,52 €= 879,12 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 146,52 €= 2.490,84 €	<u>Standard:</u> 5.518.439 €– 7.654.536 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 15.635.578 €– 21.687.851 €
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden	Standard: 6 x 52,39 €= 314,34 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 52,39 €= 890,63 €	<u>Standard:</u> 1.973.185 €– 2.736.972 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 5.590.690 €– 7.754.754 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	Standard: 18 x 1,10 €= 19,80 € Hochrechn. 1 Jahr: 51 x 1,10 €= 56,10 €	<u>Standard:</u> 124.289 €– 172.399 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 352.153 €– 488.465 €
		EBM-GOP 32066, Jaffé-Methode Kreatinin	Standard: 6 x 0,25 €= 1,50 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 0,25 €= 4,25 €	<u>Standard:</u> 9.416 €– 13.061 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 26.678 €– 37.005 €
		EBM-GOP 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Bilirubin direkt, Alkalische	Standard: 12 x 1,65 €= 19,80 € Hochrechn. 1 Jahr:	<u>Standard:</u> 124.289 €– 172.399 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Phosphatase, AST, ALT, GGT)	34 x 1,65 €= 56,10 €	352.153 €– 488.465 €
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	Standard: 6 x 2,15 €= 12,90 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 2,15 €= 36,55 €	<u>Standard:</u> 80.976 €– 112.321 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 229.433 €– 318.242 €
		EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO	Standard: 2 x 21,39 €= 42,78 € Hochrechn. 1 Jahr: 4 x 21,39 €= 85,56 €	<u>Standard:</u> 268.540 €– 372.487 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 537.080 €– 744.975 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	Standard: 6 x 15,34 €= 92,04 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 15,34 €= 260,78 €	<u>Standard:</u> 577.756 €– 801.396 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 1.636.976 €– 2.270.623 €
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg per os Tag 1-3, Ondansetron 8 mg per os Tag 1-3, Aprepitant 80/125 mg per os Tag 1-3, jeweils eines jeden Zyklus	Standard: 6 x 104,67 €= 628,02 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 104,67 €= 1779,39 €	<u>Standard:</u> 3.942.227 €– 5.468.197 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 11.169.642 €– 15.493.225 €
		Hydrierung mit 3L Flüssigkeit (NaCl 0,9% + Gluc 5,0%)	Standard: 6 x 10,73 €= 64,38 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 10,73 €= 182 €	<u>Standard:</u> 404.128 €– 560.559 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 1.145.030 €– 1.588.252 €
		Forcierte Diurese Mannitol 20% Infusions-Lsg., 77,6 ml/Tag	Standard: 6 x 3,10 €= 18,60 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 3,10€= 52,70 €	<u>Standard:</u> 116.756 €– 161.951 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 330.810 €–

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
			52,70 €	458.861 €
Docetaxel + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	Standard: 12 x 81,00 € = 972,00 € Hochrechn. 1 Jahr: 34 x 81,00 € = 2.754 €	<u>Standard:</u> 6.101.469 € – 8.463.246 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 17.287.494 € – 23.979.196 €
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	Standard: 6 x 146,52 € = 879,12 € Hochrechn. 1 Jahr 17 x 146,52 € = 2.491 €	<u>Standard:</u> 5.518.439 € – 7.654.536 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 15.635.578 € – 21.687.851 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	Standard : 18 x 1,10 € = 19,80 € Hochrechn. 1 Jahr: 51 x 1,10 € = 56,10 €	<u>Standard:</u> 124.289 € – 172.399 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 352.153 € – 488.465 €
		EBM-GOP 32066, Jaffé-Methode Kreatinin	Standard: 6 x 0,25 € = 1,50 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 0,25 € = 4,25 €	<u>Standard:</u> 9.416 € – 13.061 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 26.678 € – 37.005 €
		EBM-GOP 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Bilirubin direkt, Alkalische Phosphatase, AST,	Standard: 12 x 1,65 € = 19,80 € Hochrechn. 1 Jahr: 34 x 1,65 € = 56,10 €	<u>Standard:</u> 124.289 € – 172.399 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 352.153 € – 488.465 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		ALT, GGT)		
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	Standard: 6 x 2,15 € = 12,90 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 2,15 € = 36,55 €	<u>Standard:</u> 80.976 € – 112.321 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 229.433 € – 318.242 €
		EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO	Standard: 2 x 21,39 € = 42,78 € Hochrechn. 1 Jahr: 4 x 21,39 € = 85,56 €	<u>Standard:</u> 268.540 € – 372.487 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 537.080 € – 744.975 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	Standard: 6 x 15,34 € = 92,04 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 15,34 € = 260,78 €	<u>Standard:</u> 577.756 € – 801.396 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 1.636.976 € – 2.270.623 €
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg per os Tag 1-3, Ondansetron 8 mg per os Tag 1-3, Aprepitant 80/125 mg per os Tag 1-3, jeweils eines jeden Zyklus	Standard: 6 x 104,67 € = 628,02 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 104,67 € = 1779,39 €	<u>Standard:</u> 3.942.227 € – 5.468.197 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 11.169.642 € – 15.493.225 €
		Hydrierung mit 3L Flüssigkeit (NaCl 0,9% + Gluc 5,0%)	Standard: 6 x 10,73 € = 64,38 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 10,73 € = 182,41 €	<u>Standard:</u> 404.128 € – 560.559 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 1.145.030 € – 1.588.252 €
		Forcierte Diurese Mannitol 20% Infusions-Lsg., 77,6 ml/Tag	Standard: 6 x 3,10 € = 18,60 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 3,10 € = 52,70 €	<u>Standard:</u> 116.756 € – 161.951 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 330.810 € – 458.861 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Vinorelbin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Siehe Gemcitabin + Cisplatin	Siehe Gemcitabin + Cisplatin	Siehe Gemcitabin + Cisplatin
Paclitaxel + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	Standard: 12 x 81,00 € = 972,00 € Hochrechn. 1 Jahr: 34 x 81,00 € = 2.754 €	<u>Standard:</u> 6.101.469 € – 8.463.246 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 17.287.494 € – 23.979.196 €
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	Standard: 6 x 146,52 € = 879,12 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 146,52 € = 2.490,84 €	<u>Standard:</u> 5.518.439 € – 7.654.536 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 15.635.578 € – 21.687.851 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	Standard: 18 x 1,10 € = 19,80 € Hochrechn. 1 Jahr: 51 x 1,10 € = 56,10 €	<u>Standard:</u> 124.289 € – 172.399 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 352.153 € – 488.465 €
		EBM-GOP 32066, Jaffé-Methode Kreatinin	Standard : 6 x 0,25 € = 1,50 € Hochrechn.	<u>Standard:</u> 9.416 € – 13.061 € <u>Hochrechn.</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
			1 Jahr: 17 x 0,25 €= 4,25 €	<u>1 Jahr:</u> 26.678 €– 37.005 €
		EBM-GOP 32058, 32059, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Bilirubin direkt, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	Standard: 12 x 1,65 €= 19,80 € Hochrechn. 1 Jahr: 34 x 1,65 €= 56,10 €	<u>Standard:</u> 124.289 €– 172.399 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 352.153 €– 488.465 €
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	Standard: 6 x 2,15 €= 12,90 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 2,15 €= 36,55 €	<u>Standard:</u> 80.976 €– 112.321 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 229.433 €– 318.242 €
		EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO	Standard: 2 x 21,39 €= 42,78 € Hochrechn. 1 Jahr: 4 x 21,39 €= 85,56 €	<u>Standard:</u> 268.540 €– 372.487 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 537.080 €– 744.975 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	Standard: 6 x 15,34 €= 92,04 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 15,34 €= 260,78 €	<u>Standard:</u> 577.756 €– 801.396 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 1.636.976 €– 2.270.623 €
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg per os Tag 1-3, Ondansetron 8 mg per os Tag 1-3, Aprepitant 80/125 mg per os Tag 1-3, plus Prämedikation Diphenhydramin und Ranitidin je 50 mg (i.v.) jeweils eines jeden Zyklus	Standard: 6 x 108,80 €= 652,80 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 108,80 €= 1.850 €	<u>Standard:</u> 4.097.776 €– 5.683.958 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 11.610.367 €– 16.104.577 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Hydrierung mit 3L Flüssigkeit (NaCl 0,9% + Gluc 5,0%)	Standard: 6 x 10,73 €= 64,38 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 10,73 €= 182,41 €	<u>Standard:</u> 404.128 €– 560.559 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 1.145.030 €– 1.588.252 €
		Forcierte Diurese Mannitol 20% Infusions-Lsg., 77,6 ml/Tag	Standard: 6 x 3,10 €= 18,60 € Hochrechn. 1 Jahr: 17 x 3,10 €= 52,70 €	<u>Standard:</u> 116.756 €– 161.951 € <u>Hochrechn.</u> <u>1 Jahr:</u> 330.810 €– 458.861 €

ALT: Alanin Transaminase; AST: Aspartat Aminotransferase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GGT: γ -Glutamyltransferase; Gluc: Glucose; Hochrechn.: Hochrechnung; Lsg.: Lösung; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.

a. Entspricht der in diesem Dossier zur Frühen Nutzenbewertung herangezogenen ZVT.

Spannen in Euro ergeben sich aus der Unter- und Obergrenze der geschätzten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus Tabelle 3-14.

Berechnung der Eurobeträge erfolgte unter Berücksichtigung von 2 Nachkommastellen.

Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe gibt nicht im Wortlaut die jeweilige Fachinformation wieder.

Durchschnitts- bzw. Maximum-Werte aus medianer bzw. maximaler Zyklanzahl abgeleitet, welche in der SQUIRE Studie im Verum-Arm (GC+N) berichtet wurden.

„Standard“ bezieht sich auf die Obergrenze der Empfehlung relevanter Leitlinien (d.h. 6 Zyklen).

„Hochrechnung auf 1 Jahr“ erfolgt unter der Annahme, dass die ZVT entgegen der Empfehlungen der Leitlinien über 6 Zyklen (entspricht ca. 4 Monaten bei 3-wöchiger Zyklusdauer) hinaus für insgesamt 1 Jahr erfolgt.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d.h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Necitumumab + Gemcitabin + +Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Durchschnitt (Maximum): 28.290 € (73.591 €)	<u>Durchschnitt:</u> 177.584.988 €- 246.325.188 € <u>Maximum:</u> 436.830.129 €- 605.897.078 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Gemcitabin + Cisplatin ^b	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 6.197 € (17.521 €)	<u>Standard:</u> 38.897.040 €- 53.953.437 € <u>Hochrechn. 1 Jahr:</u> 109.984.495 €- 152.557.667 €
Docetaxel + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 10.579 € (29.937 €)	<u>Standard:</u> 66.405.047 €- 92.109.338 € <u>Hochrechn. 1 Jahr:</u> 187.923.850 €- 260.666.051 €
Vinorelbin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 5.775 € (16.326 €)	<u>Standard:</u> 36.249.823 €- 50.281.528 € <u>Hochrechn. 1 Jahr:</u> 102.484.049 €- 142.153.922 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Paclitaxel + 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.	Standard (Hochrechn. 1 Jahr): 10.570 € (29.912 €)	Standard: 66.349.740 €- 92.032.622 € Hochrechn. 1 Jahr: 187.767.147 €- 260.448.691 €
<p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; Hochrechn.: Hochrechnung; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.</p> <p>a. Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b. Entspricht der in diesem Dossier zur Frühen Nutzenbewertung herangezogenen ZVT.</p> <p>Spannen in Euro ergeben sich aus der Unter- und Obergrenze der geschätzten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus Tabelle 3-14.</p> <p>Berechnung der Eurobeträge erfolgte unter Berücksichtigung von 2 Nachkommastellen.</p> <p>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe gibt nicht im Wortlaut die jeweilige Fachinformation wieder.</p> <p>Durchschnitts- bzw. Maximum-Werte aus medianer bzw. maximaler Zyklenanzahl abgeleitet, welche in der SQUIRE Studie im Verum Arm (GC+N) berichtet wurden.</p> <p>„Standard“ bezieht sich auf die Obergrenze der Empfehlung relevanter Leitlinien (d.h. 6 Zyklen).</p> <p>„Hochrechnung auf 1 Jahr“ erfolgt unter der Annahme, dass die ZVT entgegen der Empfehlungen der Leitlinien über 6 Zyklen (entspricht ca. 4 Monaten bei 3-wöchiger Zyklusdauer) hinaus für insgesamt 1 Jahr erfolgt.</p>			

Beschreibung zur Berechnung der Gesamtkosten

Die nachfolgend aufgeführten Jahrestherapiekosten beziehen sich jeweils auf die durchschnittlichen Kosten (Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) bzw. Standardkosten bei Leitlinien-konformer Anwendung (ZVT) pro Patient.

Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin

Necitumumab wird in einer Packungsgröße von 800 mg angeboten und als Fixdosis eingesetzt. Der Apothekenverkaufspreis beträgt 1871 € Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte ergibt sich ein Preis von 1766 € je Gabe. Die mediane Kosten bei 6 Zyklen mit je zwei Infusionen à 800 mg betragen 21.192 €

Necitumumab wird in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin eingesetzt.

Gemcitabin liegt als Packungseinheit in 1.000 mg-Ampullen vor, Cisplatin in 100 mg-Ampullen. Bei Zubereitung über eine Apotheke werden die Infusionslösungen beider Präparate Milligramm-genau hergestellt, wofür die Apotheke pro Infusionslösung vergütet

wird. Einen Verwurf müsste die GKV nur tragen, wenn angebrochene Ampullen nicht weiterverwendet werden können. Dies dürfte jedoch in der praktischen Anwendung die Ausnahme darstellen. Da Gemcitabin und Cisplatin, wie auch vom G-BA festgestellt, die Standardtherapien in der Behandlung des plattenepithelialen NSCLC darstellen und die Haltbarkeiten nach Anbruch der Ampullen mehrere Tage betragen, entsteht im Regelfall bei der Zubereitung kein zu erstattender Verwurf. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden somit im Nachfolgenden für Gemcitabin 0,07 €/pro mg und für Cisplatin 0,72 €/pro mg berechnet. Basierend auf einer KOF von 1,94 m² ergeben sich damit Arzneimittelkosten für 6 Zyklen Gemcitabin von 2.021 € (12 Behandlungstage) und 624,54 € für Cisplatin (6 Behandlungstage).

Als zusätzliche GKV Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformationen fallen 4.453 € an.

Damit ergeben sich Gesamtkosten für das Therapiekonzept Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin von durchschnittlich 28.290 €

Gemcitabin und Cisplatin

Gemcitabin und Cisplatin liegen in den oben aufgeführten Packungseinheiten vor. Wie beschrieben ergeben sich nach Abzug gesetzlicher Rabatte Arzneimittelkosten für die Doublette von 2.645 €

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformationen fallen 3.551 € an.

Daraus ergeben sich für eine Gemcitabin-Cisplatin Therapie GKV-Gesamtkosten von 2.645 €+3.551 € = 6.197 €

Docetaxel und Cisplatin

Docetaxel liegt als günstigste Packungseinheit in 80 mg-Ampullen vor. Bei einer Durchschnittsdosierung gemäß KOF von 1,94 m² werden pro Infusion 145,50 mg Docetaxel eingesetzt. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte ergeben sich Kosten pro Gabe von 1.201 € Es ergeben sich somit Kosten pro Jahr von 7.203 €

Die Arzneimittelkosten für Cisplatin belaufen sich auf 624,54 €

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformationen fallen 2.751 € an.

Daraus ergeben sich für eine Docetaxel-Cisplatin Therapie GKV-Gesamtkosten von 7.203 €+624,54 €+ 2.751 € = 10.579 €

Vinorelbin und Cisplatin

Vinorelbin liegt als günstigste Packungseinheit in einer 50 mg Packung vor. Bei einer Durchschnittsdosierung gemäß KOF werden dabei 48,50 mg Vinorelbin eingesetzt. Nach

Abzug gesetzlicher Rabatte ergeben sich Arzneimittelkosten pro Packung von 137,37 € bzw. 2,75 €/pro mg. Es ergeben sich somit Kosten von 1.599 €

Die Arzneimittelkosten für Cisplatin belaufen sich auf 624,54 €

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformationen fallen 3551 € an.

Daraus ergeben sich für eine Vinorelbin-Cisplatin Therapie GKV-Gesamtkosten von 1.599 €+ 624,54 €+3551 € = 5.775 €

Paclitaxel und Cisplatin

Paclitaxel liegt als günstigste Packungseinheit in 100 mg Packungen vor. Bei einer Durchschnittsdosierung gemäß KOF werden dabei 339,50 mg Paclitaxel eingesetzt. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte ergeben sich Arzneimittelkosten pro Packung von 349,48 mit einem Preis pro mg von 3,49 € Es ergeben sich somit Kosten von 7.119 €

Die Arzneimittelkosten für Cisplatin belaufen sich auf 666,18 €

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformationen fallen 2.785 € an.

Daraus ergeben sich für eine Paclitaxel-Cisplatin Therapie GKV-Gesamtkosten von 7.119 €+666,18 €+ 2.785 € = 10.570 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteile

Zur Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile führte Lilly 2 Marktforschungsstudien durch [19, 20].

Studie 1

Die übergeordnete Zielsetzung der Studie bestand in der Generierung eines grundlegenden Verständnisses der strukturellen Gegebenheiten und Determinanten des deutschen Arzneimittelmarktes für die Indikation NSCLC [20].

In dieser Studie wurde die Stichprobe dreifach stratifiziert. Die 3 Strata umfassten die geografische Region, das Behandlungssetting und die medizinische Fachrichtung. Die geografischen Regionen teilten sich wie folgt auf:

- Region Süd: Bayern, Baden-Württemberg.
- Region Mitte: Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland.
- Region West: Nordrhein-Westfalen.
- Region Nord: Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Bremen, Hamburg.
- Region Ost: Brandenburg, Berlin, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern, Thüringen.

Das Behandlungssetting wurde entsprechend der regionalen Besonderheiten aufgeteilt. Hier ergab sich die Quotierung aus der Differenzierung zwischen niedergelassener Praxis/Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) einerseits und Klinik andererseits, wobei innerhalb des Segments Klinik nochmals nach dem Setting differenziert wurde, in dem der betreffende Arzt vorwiegend tätig ist, d.h. stationär vs. ambulant. In Bayern und Baden-Württemberg wurde gemäß der entsprechenden Strukturen die Tageskliniken dem Segment Ambulanz zugerechnet.

Bei der medizinischen Fachausrichtung wurde auf Basis der vorliegenden Erkenntnisse über die Anteile der in der Behandlung von NSCLC tätigen Ärzte in Bezug auf ihre jeweilige Fachrichtung Onkologen und Pneumologen im Verhältnis 3:1 quotiert.

Es wurden insgesamt 100 Ärzte befragt, davon 40 Ärzte in der Klinik (Station), 27 in der Klinikambulanz/Tagesklinik und 33 Ärzte in niedergelassener Praxis/MVZ. Die Frage zur Ermittlung des Behandlungssettings lautete: „Wo behandeln Sie ihre Patienten mit metastasiertem NSCLC?“

Abbildung 3-9 stellt die Ergebnisse zur Verteilung der Patienten mit metastasiertem NSCLC nach Behandlungssetting dar.

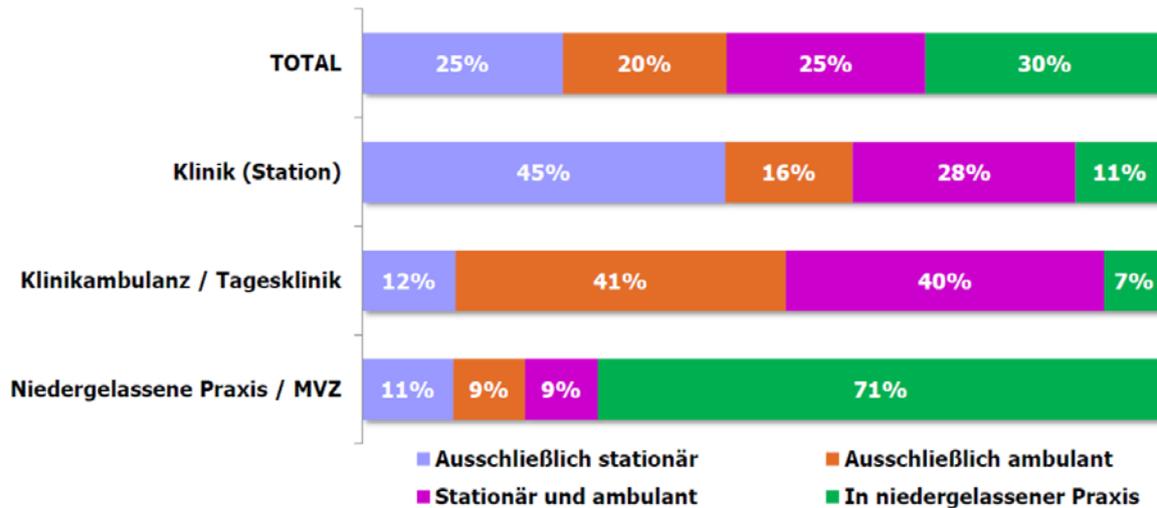


Abbildung 3-9: Verteilung der behandelten Patienten mit metastasiertem NSCLC nach Setting.

MVZ: medizinisches Versorgungszentrum.

Auswertung der Antworten auf die Frage Q3: „Wo behandeln Sie ihre Patienten mit metastasiertem NSCLC?“

Quelle: [20].

Von besonderem Interesse ist der Anteil der ausschließlich im Krankenhaus behandelten Patienten, die an einem metastasierten NSCLC litten. Über alle Ärzte betrug der mittlere Anteil der ausschließlich im Krankenhaus behandelten Patienten 25%.

Studie 2

In der zweiten Studie wurde ein Tracking der Marktanteile durchgeführt [19]. Die Zielsetzung bestand in der regelmäßigen Erfassung der eingesetzten Therapieoptionen. Im Zeitraum von August bis September 2015 wurden insgesamt 96 Interviews durchgeführt. Von den 73 befragten Onkologen waren 50 im Krankenhaus und 23 im niedergelassenen Bereich tätig. Zusätzlich wurden 23 Pneumologen befragt.

Die Ergebnisse für die Marktanteile sind in Abbildung 3-10 dargestellt.

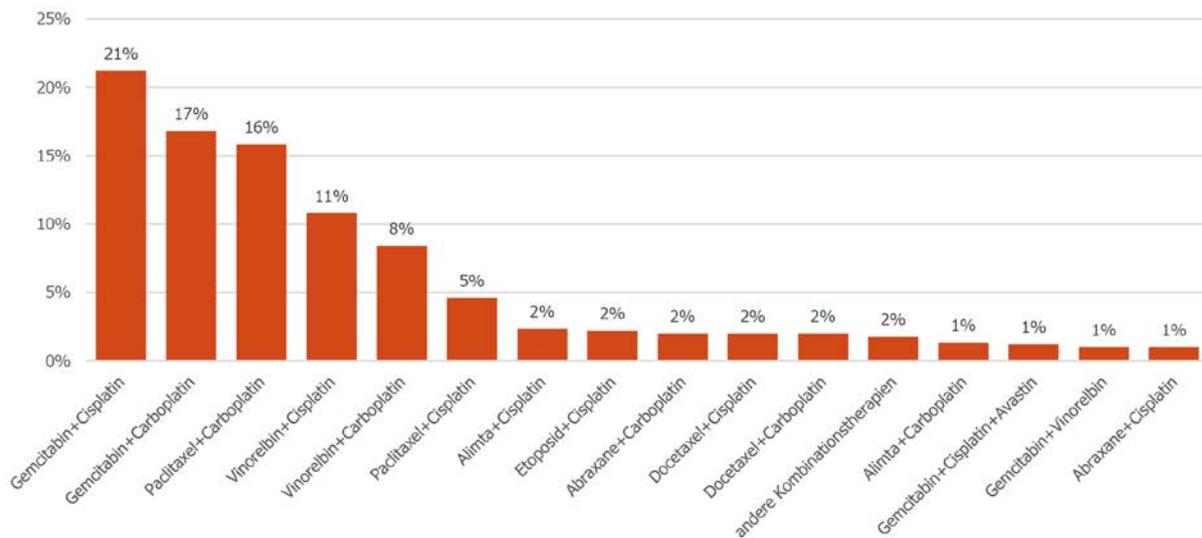


Abbildung 3-10: Marktanteile der in Deutschland angewendeten Chemotherapie-Kombinationen beim plattenepithelialen NSCLC.

Quelle: modifiziert nach [19].

Die Ergebnisse für die Marktanteile der Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie nach Quartal sind in Abbildung 3-11 dargestellt.

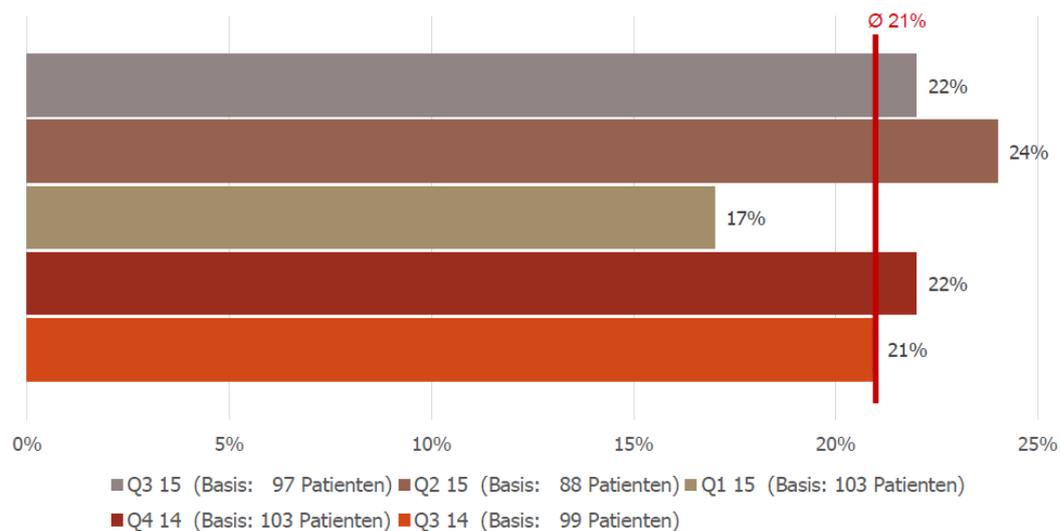


Abbildung 3-11: Marktanteile der Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie nach Quartal.

Quelle: modifiziert nach [19].

Die relativ hohe Anzahl an Therapieoptionen (n = 15) belegt die Komplexität und Heterogenität des Marktes. Ungefähr ein Fünftel der Patienten (21%) erhielt eine Gemcitabin- und Cisplatin-basierte Chemotherapie.

Schlussfolgerung

Necitumumab wird in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin verabreicht. Aufgrund der vorliegenden Evidenz ist davon auszugehen, dass die duale Kombination aus Gemcitabin mit Cisplatin durch die Dreifachkombination Necitumumab mit Gemcitabin und Cisplatin substituiert werden kann. Unter den Annahmen, dass 75% der Patienten nicht ausschließlich im Krankenhaus behandelt werden, und 21% der Patienten eine Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie erhalten (siehe Abbildung 3-10), dürfte sich die angegebene Spanne der Zielpopulation auf ca. ein Sechstel der ursprünglichen Größe reduzieren (siehe auch Tabelle 3-23).

Patientenpräferenz-Studien

Es wurde eine Patientenpräferenz-Studie mit 150 NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV aus Deutschland durchgeführt [21]. Zielsetzung dieser Studie war die Quantifizierung der Präferenzen bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Anti-Tumor-Behandlung im Anwendungsgebiet. Im Rahmen eines Discrete-Choice Experiments hatten die Patienten zwischen 2 Behandlungsalternativen zu wählen. Insgesamt wurden 5 Merkmale herangezogen (Selbstversorgung und Verrichtung täglicher Aktivitäten, Überlebenszeit nach Start der Einnahme der Anti-Tumor-Medikation, Krankheitsprogression, Schwere vorübergehender Nierenprobleme und Schwere von Infektionen und Entzündung), wobei jedes Merkmal 2-4 Merkmalsausprägungen aufwies.

Es wurden 3 Szenarien berücksichtigt: für Patienten mit hoher Lebenserwartung, für Patienten mit niedriger Lebenserwartung, und über alle Patienten. Die Struktur über die 3 Szenarien war stabil. Der Erhalt der Fähigkeit zur Selbstversorgung und zur Verrichtung täglicher Arbeiten wurde über alle Szenarien am höchsten bewertet. Ein verlängertes Gesamtüberleben wurde auch als wichtig erachtet. Die Präferenzwerte wurden zwischen 0-10 standardisiert. Das Gesamtüberleben erreichte einen Maximalwert von 4,5, wohingegen das Merkmal Fähigkeit zur Selbstversorgung und Verrichtung täglicher Aktivitäten einen Maximalwert von 7 erreichte. Nebenwirkungen wie vorübergehende Nierenprobleme, Infektionen und Zeit bis zur Krankheitsprogression waren von geringerer Bedeutung.

Die Patientenentscheidung war maßgeblich abhängig vom Ausmaß der Behinderung/Einschränkung durch die Krankheit und abhängig von der erwarteten Überlebenszeit.

Die Ergebnisse der Patientenpräferenzstudie von Bridges et al. zeigten eine analoge Präferenzstruktur. Nebenwirkungen wie Hautauschlag, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fatigue und Infektionen wurden ebenfalls eine geringere Bedeutung zugesprochen [22].

Zusammenfassend werden Endpunkte wie Gesamtüberleben, selbständiges Versorgen und symptomatische Tumorprogression im Durchschnitt aus Patientensicht um ein Vielfaches höher bewertet werden als die oben genannten Nebenwirkungen, weshalb ihnen eine größere Patientenrelevanz zukommt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der geschätzten Versorgungsanteile (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Necitumumab +Gemcitabin +Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	<u>Durchschnitt:</u> 27.969.636 €–38.796.217 € <u>Maximum:</u> 68.800.745 €–95.428.790 €
Durchschnitts- bzw. Maximum-Werte aus medianer bzw. maximaler Zyklenanzahl abgeleitet, welche in der SQUIRE Studie im Verum-Arm berichtet wurden [8]. Spannen in Euro ergeben sich aus der Unter- und Obergrenze der geschätzten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus Tabelle 3-12. Aufgrund der Berücksichtigung der Versorgungsanteile reduziert sich diese von ursprünglich 6.277-8.707 Patienten auf 989-1.371 Patienten.		

Unter den Annahmen, dass 75% der Patienten nicht ausschließlich im Krankenhaus behandelt werden, sowie 21% der Patienten eine Gemcitabin- und Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten [19, 20], ist davon auszugehen, dass sich die in Tabelle 3-12 angegebene Spanne der Zielpopulation auf ca. ein Sechstel reduziert. Dies entspricht einer Anzahl der Patienten in der GKV von (min-max) 989-1.371.

Damit ergeben sich die in Tabelle 3-23 angegebenen Jahrestherapiekosten für die GKV (Multiplikation der jeweiligen Jahrestherapiekosten aus Tabelle 3-22 mit dem Faktor 0,1575 [75% x 21%]).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche

Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Ermittlung des Anwendungsmodus, der (medianen) Therapiedauern, ggf. erforderlicher Prämedikationen oder Untersuchungen wie z.B. Blutbildkontrollen wurden die offiziellen Angaben der jeweiligen aktuellen Fachinformationen (<http://www.fachinfo.de/>) und Leitlinien verwendet, für die Therapiedauer teilweise auch die Daten der SQUIRE Zulassungsstudie herangezogen. Für Informationen zu Preisen wurden die Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe), die Hilfstaxe des GKV Spitzenverbands, die Kassenärztlichen Vereinigungen verschiedener Länder sowie der EBM der KBV herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-092 - Necitumumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Lungenkrebses. Stand: 11.2014. 2014.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Portrazza® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2016. URL: www.fachinfo.de. 2016.
3. 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.
4. Lilly Deutschland GmbH. GEMZAR®: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2015.
5. Sanofi. TAXOTERE® 20 – 160 mg: Fachinformation [online]. Stand: 05.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2015.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.

11. Eli Lilly and Company. I4X-IE-JFCC Clinical Study Report Amendment: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients with Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). März 2015. 2015.

12. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3.

13. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2013 - Körpermaße der Bevölkerung. Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index 2013 nach Geschlecht, Altersgruppen und Beteiligung am Erwerbsleben nach ILO-Konzept [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerung.html;jsessionid=F6C84AFF26B9FF5F271CCC93B0B6B9E0.cae1> [Zugriff: 02.12.2015]. 2013.

14. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012; 10. Ausgabe. [online]. Stand: 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 17.12.2015]. 2015.

15. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu den Wirkstoffen: Aprepitant, Cisplatin, Dexamethason, Dimenhydrinat, Docetaxel, Gemcitabin, Mannitol, Odansetron, Paclitaxel, Ranitidin und Vinorelbin [online]. Stand: 15.01.2016. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx> [Zugriff: 15.01.2016]. 2016.

16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). [online]. Stand: 1. Quartal 2016. URL: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff: 22.12.2015]. 2016.

17. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe. Stand: Oktober 2015. [online]. Stand: 10.2015. URL: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage 3 der Hilfstaxe Stand 01102015.pdf](http://spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf) [Zugriff: 12.02.2016]. 2015.

18. Gralla, R. J., Roila, F., Tonato, M., Herrstedt, J. MASCC/ESMO ANTIEMESE LEITLINIE 2013 [online]. Stand: 01.2013. URL: http://www.onkosupport.de/asors/content/e4125/e2538/e2539/e3567/mascc_antiemetic_german_2014.pdf [Zugriff: 16.02.2016]. 2013.

19. Eli Lilly and Company. Share Tracking NSCLC. 2015.

20. IGV Marktforschung GmbH. NSCLC Market Structure & Dynamics Research. 2015.

21. Hauber, A. B., Gonzalez, J. M., Fairschild, A. O. Patient Preference for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Final Report. Stand: 07.2014. 2015.

22. Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnern, H. W., Woehl, A., Hauber, A. B. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. Lung cancer 2012; 77(1): 224-31.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Necitumumab entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Verabreichung von Necitumumab muss 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.

Dosierung

Necitumumab wird zusätzlich zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie für bis zu 6 Behandlungszyklen angewendet. Die Patienten, die bis dahin noch keinen Progress der Grunderkrankung hatten, erhalten anschließend 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.

Während der Infusion sind die Patienten hinsichtlich des Auftretens einer IRR zu überwachen.

Prämedikation

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.

Dosisanpassung

Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25 geben Empfehlungen für den Umgang mit IRR und Hautreaktionen.

Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

Tabelle 3-24: Empfehlungen für das Vorgehen bei Überempfindlichkeitsreaktionen und IRR

Grad der Toxizität^a	Empfehlungen für das Vorgehen (bei jeglichem Auftreten)
Grad 1	Reduzierung der Infusionsrate um 50% für die Dauer der Infusion ^b . Überwachung des Patienten hinsichtlich einer Verschlechterung des Zustands. Für Folge-Infusionen, siehe Absatz „Prämedikation“.
Grad 2	Stopp der Infusion; wenn die Reaktion auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist, Fortsetzung der Infusion mit einer um 50 % reduzierten Infusionsrate ^b . Überwachung des Patienten hinsichtlich einer Verschlechterung des Zustands. Für nachfolgende Infusionen, siehe Absatz „Prämedikation“.
Grad 3-4	Sofortiges und endgültiges Absetzen von Necitumumab.
a. Grad gemäß NCI-CTCAE, Version 3.0. b. Wenn die Infusionsrate aufgrund von Überempfindlichkeits- oder IRR Grad 1 oder 2 reduziert wurde, wird für alle Folge-Infusionen ebenfalls die niedrigere Infusionsrate empfohlen. Die Infusionsdauer sollte 2 Stunden nicht überschreiten.	

Hautreaktionen

Tabelle 3-25: Empfehlungen für das Vorgehen bei Hautreaktionen

Grad der Toxizität ^a	Empfehlungen für das Vorgehen (bei jeglichem Auftreten)
Grad 1 und 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 3	<p>Vorübergehende Unterbrechung der Therapie für maximal 6 Wochen ab Tag 1 des letzten Zyklus, bis die Symptome auf Grad ≤ 2 abgeklungen sind. Endgültiges Absetzen, wenn sich die Symptome nach 2 aufeinanderfolgenden Zyklen (entsprechend der Dauer von 6 Wochen) nicht auf Grad ≤ 2 bessern.</p> <p>Nach Besserung auf Grad ≤ 2 Fortsetzung der Therapie mit reduzierter Dosis von 400 mg. Endgültiges Absetzen, wenn sich die Symptome bei 400 mg verschlechtern.</p> <p>Wenn sich die Symptome bei 400 mg für mind. 1 Behandlungszyklus nicht verschlechtern, kann die Dosis auf 600 mg erhöht werden. Wenn sich die Symptome bei 600 mg verschlechtern, vorübergehende Unterbrechung für maximal 6 Wochen nach dem Tag 1 des vorherigen Zyklus, bis die Symptome abgeklungen sind auf Grad ≤ 2. Nach einer Verbesserung auf Grad ≤ 2 Fortsetzung der Therapie mit reduzierter Dosis von 400 mg.</p> <p>Wenn sich die Symptome bei 600 mg in einem weiteren Therapiezyklus nicht verschlechtern, kann die Dosis weiter auf 800 mg erhöht werden.</p> <p>Endgültiges Absetzen bei Induration/Fibrose der Haut (Grad 3).</p>
Grad 4	Sofortiges und endgültiges Absetzen von Necitumumab.
a. Grad gemäß NCI-CTCAE, Version 3.0.	

*Besondere Patientengruppen*Kinder und Jugendliche

Es gibt in der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom keinen relevanten Nutzen von Necitumumab bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Es werden keine anderen Dosisreduzierungen empfohlen als jene, die für alle Patienten erforderlich sind.

Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion sind keine Dosisanpassungen notwendig. Es gibt keine Daten zu einer Verabreichung von Necitumumab bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Leberfunktionseinschränkung

Es gibt keine Daten zu einer Necitumumab-Gabe bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberinsuffizienz. Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Art der Anwendung

Necitumumab ist nur zur intravenösen Verabreichung bestimmt. Es wird als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten über eine Infusionspumpe verabreicht. Necitumumab darf nicht als Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Im Falle von vorherigen Überempfindlichkeitsreaktionen oder IRR sollten die Empfehlungen für das Vorgehen bei Überempfindlichkeitsreaktionen/IRR befolgt werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. während der Anwendung des Arzneimittels:

Bei der Zubereitung der Infusionslösung ist eine aseptische Technik zu verwenden, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen.

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Der Inhalt der Durchstechflaschen ist vor der Verdünnung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss klar bis leicht opaleszierend und farblos bis leicht gelblich sein. Wenn sichtbare Partikel und Verfärbungen festzustellen sind, ist die Durchstechflasche zu entsorgen.

Die Durchstechflaschen enthalten 800 mg in Form einer Lösung mit 16 mg/ml Necitumumab; eine 50 ml Durchstechflasche enthält die vollständige Dosis. Zur Verdünnung darf ausschließlich 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) verwendet werden.

Bei Nutzung von vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Auf aseptische Weise sind 50 ml der 0,9%igen Natriumchlorid-Injektionslösung aus dem vorgefüllten 250 ml Infusionsbehältnis zu entnehmen und 50 ml Necitumumab Arzneimittel in das Infusionsbehältnis zu überführen, sodass das Endvolumen im Behältnis wieder 250 ml beträgt. Zum Mischen ist das Behältnis vorsichtig zu wenden. Die Infusionslösung darf nicht geschüttelt und nicht eingefroren werden. Die Lösung ist nicht mit anderen Elektrolyt-haltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang zu verabreichen.

Bei Nutzung von nicht-vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Auf aseptische Weise sind 50 ml des Necitumumab Arzneimittels in ein leeres Infusionsbehältnis zu überführen und 200 ml sterile 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung in das Infusionsbehältnis für ein Endvolumen von 250 ml zuzugeben. Zum Mischen ist das Behältnis vorsichtig zu wenden. Die Infusionslösung darf nicht geschüttelt und nicht eingefroren werden. Die Lösung ist nicht mit anderen Elektrolyt-haltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang zu verabreichen.

Die Verabreichung erfolgt über eine Infusionspumpe. Für die Infusion muss ein separates Infusionsbesteck genutzt werden und ist am Ende der Infusion mit einer sterilen 0,9%igen Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 mg/ml) zu spülen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den geltenden Anforderungen zu entsorgen

Gegenanzeigen

Schwere oder lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der folgenden Bestandteile: Natriumcitrat Dihydrat (E331), Zitronensäure wasserfrei (E330), Natriumchlorid, Glycin (E640), Mannitol (E421), Polysorbat 80 (E433).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thromboembolische Ereignisse

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) und arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE), einschließlich tödlich verlaufender Fälle, wurden unter Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin berichtet.

Die Verwendung von Necitumumab bei Patienten mit einer Vorgeschichte thromboembolischer Ereignisse (wie pulmonale Embolie, tiefe Beinvenenthrombose, Myokardinfarkt, Schlaganfall) oder bestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (wie erhöhtes Alter, längere Zeiten einer Immobilisation, eine ausgeprägte Hypovolämie, eine erworbene oder genetisch bedingte Thromboseneigung) sollte sorgfältig abgewogen werden. Das relative Risiko für VTE oder ATE war bei Patienten mit einer VTE oder ATE in der Vorgeschichte ungefähr 3-fach erhöht.

Necitumumab sollte Patienten mit multiplen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse nicht verabreicht werden, außer die Vorteile überwiegen die Risiken für den Patienten.

Eine Thromboseprophylaxe sollte nach sorgfältiger Überprüfung der Risikofaktoren des Patienten erwogen werden (einschließlich des erhöhten Risikos für schwere Blutungen bei Patienten mit einer Tumorinvasion oder einer Einbeziehung großer Blutgefäße).

Patienten und Ärzte sollten über die Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie informiert sein. Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, falls sie Symptome wie Atemnot, Brustschmerzen, Arm- oder Beinschwellungen entwickeln.

Beim Auftreten einer VTE oder ATE sollte unter sorgfältiger und individueller Nutzen-Risiko-Abwägung ein Absetzen der Necitumumab-Behandlung in Betracht gezogen werden.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-plattenepitheliale NSCLC wurde unter Necitumumab plus Pemetrexed und Cisplatin im Vergleich zu Pemetrexed plus Cisplatin eine erhöhte Rate schwerer thromboembolischer Ereignisse beobachtet (einschließlich tödlicher Ereignisse). Die ergänzende Gabe von Necitumumab

führte bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-plattenepitheliale NSCLC nicht zu einer besseren Wirksamkeit im Vergleich zu Pemetrexed und Cisplatin allein.

Kardiorespiratorische Ereignisse

Eine erhöhte Häufigkeit von Herz- und Atemstillstand oder plötzlichem Tod wurde unter Necitumumab beobachtet. Herz- und Atemstillstand oder plötzlicher Tod wurde bei 2,8% (15/538) der Patienten berichtet, die mit Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin behandelt wurden, im Vergleich zu 0,6% (3/541) der Patienten, die nur mit der Chemotherapie behandelt wurden. Zwölf der 15 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Necitumumab und hatten Vorerkrankungen wie eine koronare Herzerkrankung (n = 3), Hypomagnesiämie (n = 4), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (n = 7) und arterielle Hypertonie (n = 5). Elf der zwölf Patienten erlitten einen nicht-beobachteten Tod. Patienten mit einer ausgeprägten koronaren Herzerkrankung, einem Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, einer unkontrollierten Hypertonie und einer unkontrollierten Herzinsuffizienz wurden nicht in die Zulassungsstudie eingeschlossen. Die Steigerung des Risikos für einen Herzkreislaufstillstand oder plötzlichen Tod ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder Arrhythmien in der Vorgeschichte im Vergleich zu Patienten ohne diese Vorerkrankungen nicht bekannt.

Überempfindlichkeitsreaktionen/IRR

Überempfindlichkeits- und / oder IRR wurden unter Necitumumab berichtet. Die Ereignisse traten meist nach der ersten oder zweiten Necitumumab-Gabe auf. Die Patienten sind während und nach der Infusion auf Zeichen von Überempfindlichkeit und IRR zu überwachen. Es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation und medizinisches Personal mit entsprechender Erfahrung verfügbar sind. Für Patienten, die eine Überempfindlichkeits- oder IRR Grad 1 oder 2 unter Necitumumab gezeigt haben, wird eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid und einem Antipyretikum zusätzlich zu einem Antihistaminikum empfohlen.

Hautreaktionen

Unter Necitumumab wurden Hautreaktionen berichtet. Der Beginn dieser Ereignisse trat meist während des ersten Therapiezyklus auf.

Eine klinisch angemessene präemptive Hautbehandlung inklusive Feuchtigkeitscreme, Sonnencreme, topischer Steroidcreme (1 % Hydrokortison) und einem oralen Antibiotikum (z. B. Doxycyclin) kann im Umgang mit dermatologischen Reaktionen hilfreich sein. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Feuchtigkeitscreme, Sonnenschutz und topische Steroide auf Gesicht, Hände, Füße, Nacken, Rücken und Brust zu verwenden.

Elektrolytveränderungen

Fortschreitend sinkende Magnesium-Serumspiegel kommen häufig vor (81,3%) und können zu einer schweren Hypomagnesiämie (18,7%) führen. Eine Hypomagnesiämie kann nach einer Dosisverzögerung mit demselben Grad oder höheren Grad wieder auftreten. Vor jeder Necitumumab-Gabe sollten daher die Serum-Elektrolyte der Patienten inklusive Magnesium,

Kalium und Kalzium sorgfältig überprüft werden. Die Kontrolle der Serumelektrolytwerte sollte auch nach Beendigung der Necitumumab-Behandlung fortgesetzt werden, bis die Werte im Normalbereich liegen. Ein rascher Ausgleich des Elektrolytmangels wird empfohlen.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 70 Jahren konnten keine Gesamtunterschiede in der Wirksamkeit zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, Performance Status und die mögliche Verträglichkeit der Chemotherapie zusammen mit Necitumumab sollten daher sorgfältig evaluiert werden, bevor eine Behandlung von Patienten über 70 Jahren begonnen wird.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Basierend auf seinem Wirkmechanismus und Tiermodellen mit gestörter EGFR-Expression, kann Necitumumab zur Schädigung des Fetus oder zu Entwicklungs-Anomalitäten führen. Gebärfähige Frauen sollten daher angewiesen werden, während der Behandlung mit Necitumumab nicht schwanger zu werden. Gebärfähige Frauen müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während und bis zu 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Necitumumab nutzen. Es werden kontrazeptive Maßnahmen oder Abstinenz empfohlen.

Natrium-kontrollierte Diät

Dieses Arzneimittel enthält 244 mg Natrium pro Dosis. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Necitumumab und Gemcitabin/Cisplatin beobachtet. Die Pharmakokinetik von Gemcitabin/Cisplatin wurde durch eine Begleittherapie mit Necitumumab nicht verändert, und die Pharmakokinetik von Necitumumab wurde durch Gemcitabin/Cisplatin nicht verändert.

Es wurden keine weiteren formalen Wechselwirkungsstudien beim Menschen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Kontrazeption bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Necitumumab nicht schwanger zu werden und sollen über die potentielle Gefährdung für die Schwangerschaft und den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähige Frauen müssen effektive Maßnahmen zur Kontrazeption während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung mit Necitumumab anwenden. Es werden kontrazeptive Maßnahmen oder Abstinenz empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Necitumumab bei Schwangeren vor. Es liegen keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit Necitumumab vor. In Tiermodellen ist der EGFR an der pränatalen Entwicklung beteiligt und kann für die normale Organentwicklung, Proliferation und Differenzierung des sich entwickelnden Embryos

essentiell sein. Necitumumab darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen ohne eine zuverlässige Verhütungsmethode nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Necitumumab in die Muttermilch übergeht. Die Exkretion in die Milch und eine orale Aufnahme werden als gering eingeschätzt. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollten während der Therapie mit Necitumumab das Stillen abbrechen und auch nach der letzten Verabreichung mindestens 4 Monate lang nicht stillen.

Fertilität

Es sind keine Daten zum Effekt von Necitumumab auf die humane Fertilität verfügbar. Tierstudien zur Bestimmung der Fertilität wurden nicht durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Necitumumab hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Patienten unter der Therapie mit Necitumumab Symptome entwickeln, die das Konzentrations- und Reaktionsvermögen beeinträchtigen, wird empfohlen, dass die Patienten so lange kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis die Symptomatik abgeklungen ist.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (\geq Grad 3), die bei Patienten unter Necitumumab beobachtet wurden, waren Hautreaktionen (6,3%) und venöse thromboembolische Ereignisse (4,3%).

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit plattenepitheliale NSCLC berichtet wurden, werden unten nach den Systemorganklassen des MedDRA-Systems, der Häufigkeit und dem Schweregrad aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig (\geq 1/10)
- Häufig (\geq 1/100 bis $<$ 1/10)
- Gelegentlich (\geq 1/1.000 bis $<$ 1/100)

- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

Tabelle 3-26 zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der SQUIRE Studie bei erwachsenen Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC.

Tabelle 3-26: Nebenwirkungen bei ≥ 1 % der mit Necitumumab behandelten Patienten in der SQUIRE Studie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung ^a	GC+N ^b (N = 538)		GC (N = 541)	
			Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Harnwegsinfektion	4,1	0,2	1,7	0,2
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen	8,6	0	5,7	0,4
	Häufig	Dysgeusie	5,9	0,2	3,3	0
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis	5,6	0	2,2	0
Gefässerkrankungen	Häufig	Venöse thromboembolische Ereignisse	8,2	4,3	5,4	2,6
	Häufig	Arterielle thromboembolische Ereignisse	4,3	3,0	3,9	2,0
	Häufig	Phlebitis	1,7	0	0,4	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Hämoptysen	8,2	0,9	5,0	0,9
	Häufig	Epistaxis	7,1	0	3,1	0,2
	Häufig	Oropharyngeale Schmerzen	1,1	0	0,7	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen	28,8	2,8	25,0	0,9
	Sehr häufig	Stomatitis	10,4	1,1	6,3	0,6
	Häufig	Dysphagie	2,2	0,6	2,2	0,2
	Häufig	Mundulzeration	1,5	0	0,4	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautreaktionen	77,9	6,3	11,8	0,6
	Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen / IRR	1,5	0,4	2,0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelkrämpfe	1,7	0	0,6	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Dysurie	2,4	0	0,9	0

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung ^a	GC+N ^b (N = 538)		GC (N = 541)	
			Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie	12,3	1,1	11,1	0,4
Untersuchungen	Sehr häufig	Hypomagnesiämie ^c	81,3	18,7	70,2	7,2
	Sehr häufig	Albumin-korrigierte Hypocalcämie ^c	33,0	4,2	22,9	2,3
	Sehr häufig	Hypophosphatämie ^c	28,9	6,3	22,7	5,7
	Sehr häufig	Hypokaliämie ^c	23,6	4,4	17,6	3,2
	Sehr häufig	Gewichtsabnahme	12,1	0,6	6,3	0,6

GC: Gemcitabin und Cisplatin; GC+N: Necitumumab plus Gemcitabin und Cisplatin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a. MedDRA preferred term (Version 16).

b. Die Tabelle zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen während der Kombinationstherapiephase in der Studie, in der GC+N direkt mit GC verglichen wurde.

c. Basierend auf Labor-Untersuchungen. Nur Patienten mit Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline sind hier berücksichtigt.

Beschreibung von bestimmten Nebenwirkungen

Thromboembolische Ereignisse

VTE wurden bei ungefähr 8% der Patienten berichtet, wobei es sich hauptsächlich um pulmonale Embolien und tiefe Beinvenenthrombosen handelte. Schwere VTE wurden bei ungefähr 4% der Patienten berichtet. Die Häufigkeit tödlich verlaufender VTS war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen (0,2%).

ATE wurden bei ungefähr 4% der Patienten berichtet. Dabei handelte es sich hauptsächlich um Schlaganfälle und Myokardinfarkte. Schwere ATEs wurden bei 3% der Patienten berichtet. Die Häufigkeit tödlich verlaufender VTE betrug 0,6% im experimentellen Behandlungsarm versus 0,2% im Kontrollarm.

In einer klinischen Studie bei fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialen NSCLC wurden bei ungefähr 11% der Patienten unter Necitumumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin VTEs berichtet (versus 8% im Behandlungsarm mit Pemetrexed und Cisplatin allein). Dabei handelte es sich hauptsächlich um pulmonale Embolien und tiefe Beinvenenthrombosen. Schwere VTEs wurden bei ungefähr 6% der Patienten während der

Behandlung mit Necitumumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin berichtet (versus 4% im Behandlungsarm mit Pemetrexed und Cisplatin allein).

ATEs wurden bei ungefähr 4% der Patienten unter Necitumumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin berichtet (versus 6% der Patienten im Behandlungsarm mit Pemetrexed und Cisplatin allein). Diese zeigten sich hauptsächlich als Schlaganfall und Myokardinfarkt. Schwere ATEs wurden bei ungefähr 3% der Patienten unter Necitumumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin berichtet (versus 4% der Patienten im Behandlungsarm mit Pemetrexed und Cisplatin allein).

Hautreaktionen

Hautreaktionen wurden bei ungefähr 78% der Patienten berichtet und zeigten sich hauptsächlich als akneiformer Ausschlag, akneiforme Dermatitis, trockene Haut, Pruritus, Hautfissuren, Nagelfalzentzündung und palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Schwere Hautreaktionen wurden bei ungefähr 6% der Patienten berichtet, und 1,7% der Patienten brachen die Behandlung wegen Hautreaktionen ab. Die Mehrzahl der Hautreaktionen entwickelte sich während des ersten Behandlungszyklus und bildeten sich innerhalb von 17 Wochen nach Auftreten zurück.

Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

IRR wurden bei 1,5% der Patienten berichtet und zeigten sich hauptsächlich als Schüttelfrost, Fieber oder Dyspnoe. Schwere IRR wurden bei 0,4% der Patienten berichtet. Die Mehrzahl der IRR entwickelte sich nach der ersten oder zweiten Gabe von Necitumumab.

Toxizität bei älteren Patienten oder bei Patienten mit einem ECOG PS2

Klinisch relevante Toxizitäten, die bei älteren Patienten und Patienten mit ECOG PS 2 unter Necitumumab plus eine Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin auftraten, ähnelten den klinisch relevanten Toxizitäten in der Gesamtpopulation.

Wimpern-Trichomegalie

Einzelne Fälle von Grad 1 Trichomegalie bei Patienten, die mit Necitumumab behandelt wurden, sind berichtet worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Die Erfahrungen zu Überdosierungen von Necitumumab in klinischen Studien bei Menschen sind begrenzt. Die höchste bei Menschen untersuchte Necitumumab-Dosis betrug 1.000 mg 1 x wöchentlich oder 1 x alle 2 Wochen in einer Dosis-Eskalationsstudie Phase 1. Berichtete unerwünschte Ereignisse schlossen Kopfschmerzen, Erbrechen und Übelkeit ein und

entsprachen dem Sicherheitsprofil der empfohlenen Dosis. Ein Antidot für Necitumumab Überdosierungen ist nicht bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Necitumumab ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (SmPC Annex IIB, [2]).

Darüberhinaus sind die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt (SmPC Annex IIC, [2]).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) [3] beschriebenen und in Modul 1.8.2 der europäischen Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen nach Aufforderung durch die EMA sowie jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Vor dem Inverkehrbringen von Necitumumab muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsstaat mit der nationalen Zulassungsbehörde über den Inhalt und das Format für Schulungsmaterial einig werden, einschließlich Kommunikationsmedium, Verteilungsmodalitäten und andere Aspekte des Programms.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Necitumumab vermarktet wird, alle verschreibenden Ärzte (d.h. Onkologen) über die grundlegenden Bedingungen zur sicheren Anwendung von Necitumumab informiert werden. Die Materialien werden zu den Risiken bezüglich des Auftretens ATE/VTE und kardiorespiratorischer Ereignisse Stellung nehmen [4].

Kernelemente des ärztlichen Schulungsmaterials:

- Bedeutung einer Risikobestimmung vor Behandlungsbeginn mit Necitumumab.
- Beschreibung der thromboembolischen Ereignisse einschließlich der Häufigkeitsraten in den klinischen Studien.
- Hinweis, dass Patienten und Ärzte über die Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie informiert sein sollten. Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, falls sie Symptome wie Atemnot, Brustschmerzen, Arm- oder Beinschwellungen entwickeln.
- Die Notwendigkeit, die Anwendung von Necitumumab bei Patienten mit einer Vorgeschichte thromboembolischer Ereignisse oder mit bestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse sorgfältig abzuwägen.
- Informationen zum relativen Risiko für VTE oder ATE bei Patienten mit einer Vorgeschichte eines VTE oder ATE.
- Hinweis, Necitumumab Patienten mit multiplen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse nicht zu verabreichen, außer die Vorteile überwiegen die Risiken für den Patienten.
- Die Notwendigkeit, eine Thromboseprophylaxe nach sorgfältiger Überprüfung der Risikofaktoren des Patienten zu erwägen.
- Das Absetzen der Necitumumab-Behandlung ist unter sorgfältiger und individueller Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht zu ziehen, falls eine VTE oder ATE auftritt.
- Beschreibung der kardiorespiratorischen Ereignisse einschließlich der Häufigkeitsraten in den klinischen Studien.

- Information, dass die Steigerung des Risikos für einen Herz-Kreislaufstillstand oder plötzlichen Tod bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder Arrhythmien in der Vorgeschichte im Vergleich zu Patienten ohne diese Vorerkrankungen nicht bekannt ist.
- Hinweis an das medizinische Fachpersonal, die Materialien in Verbindung mit der Fachinformation zu lesen.

Das Schulungsmaterial für Ärzte sollte auch enthalten:

- Fachinformation
- Gebrauchsinformation

Zusätzlich geplante Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Gemäß RMP (Annex VI) sind eine prospektive Beobachtungsstudie zur Sicherheit (PASS), eine exploratorische Biomarkeranalyse und eine Ärzte/Onkologen Umfrage zum Verständnis der sicheren Anwendung von Necitumumab geplant [3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [3].

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der SmPC [2].

Eine Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung ist in Tabelle 3-27 dargestellt.

Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Maßnahmen der Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Alle Sicherheitsbedenken	Die Verabreichung von Necitumumab muss unter Aufsicht eines in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln qualifizierten Arztes erfolgen.	Keine
Wichtige identifizierte Risiken		
Venöse thromboembolische Ereignisse	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4)	Für den Launch werden Schulungsmaterialien an Ärzte/Onkologen verteilt. Die wichtigsten Bedingungen für eine sichere Anwendung von Necitumumab werden kommuniziert, einschließlich Informationen zu thromboembolischen Ereignissen und der Notwendigkeit, eine prophylaktische Behandlung für Patienten mit einem hohen Risiko für Thromboembolien auf Einzelfallebene in Erwägung zu ziehen.
Infusionsbedingte Reaktionen / Überempfindlichkeitsreaktionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2 und 4.4)	Keine
Arterielle thromboembolische Ereignisse	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4)	Für den Launch werden Schulungsmaterialien an Ärzte/Onkologen verteilt. Die wichtigsten Bedingungen für eine sichere Anwendung von Necitumumab werden kommuniziert, einschließlich Informationen zu thromboembolischen Ereignissen und der Notwendigkeit, eine prophylaktische Behandlung für Patienten mit einem hohen Risiko für Thromboembolien auf Einzelfallebene in Erwägung zu ziehen.

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Schwere Hypomagnesiämie	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4)	Keine
Schwere Hautreaktionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2 und 4.4)	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4)	Keine
Kardiorespiratorische Erkrankungen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4)	Für den Launch werden Schulungsmaterialien an Ärzte/Onkologen verteilt. Die wichtigsten Bedingungen für eine sichere Anwendung von Necitumumab werden kommuniziert, einschließlich Informationen zu kardiorespiratorischen Erkrankungen.
Fehlende Information		
Schwangerschaft und Stillzeit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.6)	Keine
Aktivität in Biomarker-definierten Tumorsubtypen (EGFR und KRAS und andere stromabwärtsgelegene Marker)	Keine	Keine
EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation, SmPC und dem RMP zu Necitumumab entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Eli Lilly and Company Draft EPAR Produkt Information 2016.
3. Eli Lilly Nederland B.V. EU-Risk-Management Plan, Necitumumab, Version 8.0. Stand: 12.2015. 2015.
4. Lilly Deutschland GmbH. Informationsschreiben zu den wichtigsten Risiken im Zusammenhang mit Portrazza® - Thromboembolische Ereignisse und kardiorespiratorische Ereignisse. Stand: 03.2016. 2016.