

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Necitumumab (Portrazza[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 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.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	13
Abkürzungsverzeichnis.....	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	35
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	40
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	75
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	93
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	94
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	99
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	114
4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT.....	148
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	173
4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT.....	183

4.3.1.3.2.2	Morbidität – RCT	184
4.3.1.3.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	193
4.3.1.3.2.4	Sicherheit – RCT	204
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	277
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	291
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	291
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	291
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	291
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	292
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	292
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	294
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	295
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	295
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	295
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	296
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	296
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	297
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	298
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	298
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	298
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	298
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	298
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	299
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	299
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	300
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	300
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	302
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	327
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	328
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	328
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	328
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	328
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	329
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	331
4.7	Referenzliste.....	333
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	350
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	356
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	359

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	360
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	371
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	399

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-2: Zusammensetzung der AESI/konsolidierten Begriffe nach PT.....	56
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische, Baseline- und Krankheitscharakteristika nach Behandlungsarm –RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	86
Tabelle 4-10: Poststudien-Therapien nach Behandlungsarm – RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	88
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	94
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtüberleben in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	95
Tabelle 4-16: Ergebnisse für die Gesamtüberlebensraten in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	97
Tabelle 4-17: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-18: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben	99
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-20: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	100
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik erhoben mittels LCSS.....	103

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Krankheitssymptomatik erhoben mittels LCSS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-23: LCSS Rücklaufquote im Verlauf der SQUIRE Studie (ITT EGFR+ Population)	105
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die durchschnittlichen LCSS Scores für Krankheitssymptomatik zur Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	108
Tabelle 4-25: Ergebnisse für mittlere Veränderung der LCSS Scores für Krankheitssymptomatik von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	109
Tabelle 4-26: Ergebnisse für mittlere Veränderung der LCSS Scores für Krankheitssymptomatik von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	110
Tabelle 4-27: Ergebnisse für mittlere Veränderung der LCSS Scores für Krankheitssymptomatik vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	111
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der LCSS Krankheitssymptomatik in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	112
Tabelle 4-29: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität erhoben mittels EQ-5D	114
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EQ-5D in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-31: EQ-5D Rücklaufquote im Verlauf der SQUIRE Studie (ITT EGFR+ Population)	116
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Anteile der Patienten nach EQ-5D Domäne und Antwortlevel für gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	119
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglicher Veränderung des Antwortlevels nach EQ-5D Domäne für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	121
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Veränderung des Antwortlevels nach EQ-5D Domäne für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	125

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Veränderung des Antwortlevels nach EQ-5D Domäne für gesundheitsbezogene Lebensqualität vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	129
Tabelle 4-36: Ergebnisse für durchschnittliche EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS für gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	133
Tabelle 4-37: Ergebnisse für mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	134
Tabelle 4-38: Ergebnisse für mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	135
Tabelle 4-39: Ergebnisse für mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS für gesundheitsbezogene Lebensqualität vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	135
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	136
Tabelle 4-41: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität erhoben mittels LCSS	139
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels LCSS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die durchschnittlichen LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	142
Tabelle 4-44: Ergebnisse für mittlere Veränderung der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	143
Tabelle 4-45: Ergebnisse für mittlere Veränderung der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	144

Tabelle 4-46: Ergebnisse für mittlere Veränderung der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	145
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand der LCSS Items 7-9, des GTIC und des LCSS Total Scores in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)..	146
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Sicherheit	148
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit jeglichen (S)UE in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR + Population)	151
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit jeglichen (S)UE im GC+N-Arm in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Necitumumab Monotherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	153
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten jeglicher (S)UE in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	154
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE nach AESI/konsolidierten Begriffen in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Therapiephase und NCI-CTCAE Grad (Safety EGFR+ Population).....	156
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE nach PT ^c in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Therapiephase (Safety EGFR+ Population).....	158
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit individuellen UE (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)	162
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit den individuellen UE \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)	164
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	166
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten individueller UE \geq Grad 3 in der RCT Studie SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	168
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen (RCT SQUIRE) für die Zeit bis zum jeweiligen Ereignis (Gesamttherapiephase) und den Anteil der Patienten mit einem Ereignis (Kombinationstherapiephase)	174
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	183
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	184

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Appetitverlust, ermittelt anhand des LCSS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	186
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Husten, ermittelt anhand des LCSS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	188
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Dyspnoe, ermittelt anhand des LCSS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	189
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Bluthusten, ermittelt anhand des LCSS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	190
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik, ermittelt anhand des LCSS ASBI in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	191
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D Utility Index in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	193
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D VAS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	194
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des LCSS Item 7 (Gesamtsymptomatik) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	196
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des LCSS Item 8 (Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	197
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des LCSS Item 9 (Lebensqualität) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	199
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des LCSS GTIC in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population).....	200
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des LCSS Total Scores in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)	201
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit jeglichen UE (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel-Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	205

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE (jeglicher Grad) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	206
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit jeglichen UE \geq Grad 3 in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)	208
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE \geq Grad 3 in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	210
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE Grad 3 in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	213
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE Grad 4 in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	214
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Behandlungsabbruch wegen jeglichen UE in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	216
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Behandlungsabbruch wegen jeglichen UE in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	218
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE, die zum Tode führten, in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	220
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Anämie (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)	222
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten des Anämie (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	224
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten des AESI Anämie \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	225
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit arteriellen thromboembolischen Ereignissen (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	228
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten arterieller thromboembolischer Ereignisse (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	229
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit arteriellen thromboembolischen Ereignissen \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)	230

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten arterieller thromboembolischer Ereignisse \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	231
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Fatigue (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)	233
Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von Fatigue (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	234
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Fatigue \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)	235
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von Fatigue \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	236
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Hautreaktionen (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	238
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten der Hautreaktionen (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	239
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Hautreaktionen \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)	240
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten der Hautreaktionen \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	241
Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Hypomagnesiämie (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	244
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten der Hypomagnesiämie (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	246
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Hypomagnesiämie \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	247
Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten der Hypomagnesiämie \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	248
Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Konjunktivitis (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	251

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten der Konjunktivitis (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	253
Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie (jeglicher Grad) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	255
Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten der Thrombozytopenie (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	257
Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie \geq Grad 3 in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	258
Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten der Thrombozytopenie \geq Grad 3 in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	259
Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population).....	261
Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten venöser thromboembolischer Ereignisse (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	263
Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)	264
Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten venöser thromboembolischer Ereignisse \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)	266
Tabelle 4-112: Zusammenfassung der Interaktionsterme der durchgeführten zusätzlichen Subgruppenanalysen aus der SQUIRE-Studie	271
Tabelle 4-113: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit in RCT SQUIRE, mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EGFR+ Population	286
Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	292
Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	292
Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	293
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	293
Tabelle 4-118: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	294
Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	296

Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	296
Tabelle 4-121: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	297
Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	299
Tabelle 4-123: Zusammenfassung der Ergebnisse in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens bezogen auf die Gesamttherapiephase.....	318
Tabelle 4-124: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	327
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SQUIRE.....	372
Tabelle 4-126 (Anhang): Behandlungs- und Studienabbruch in der SQUIRE Studie[80]	395
Tabelle 4-127 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für Studie SQUIRE [80]	396
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <SQUIRE>	400

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Abbildung 4-2: Design der SQUIRE-Studie	82
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben in der RCT SQUIRE (ITT EGFR+ Population)	96
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben in der RCT SQUIRE (ITT EGFR+ Population)	101
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben in der RCT SQUIRE (ITT EGFR+ Population – Subgruppe der Patienten aus Deutschland).....	326
Abbildung 4-6 (Anhang): Patientenfluss in der SQUIRE Studie (Gesamtpopulation).....	393
Abbildung 4-7 (Anhang): Patientenfluss in der SQUIRE Studie (EGFR+ Population)	394

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody dependent cellular cytotoxicity)
AE	Adverse event
AESI	Adverse event of special interest
AJCC	American Joint Committee of Cancer
ALT	Alanin-Transaminase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASBI	Average Symptom Burden Index
AST	Aspartat-Transaminase
ATE	Arteriell-thromboembolisches Ereignis
BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Bestes Gesamtansprechen (best overall response)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CR	Komplettremission (complete remission)
CSR	Clinical study report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
DCR	Krankheitskontrollrate (disease control rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Electronic case report form
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor Receptor)

Abkürzung	Bedeutung
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Five-Domain Scale
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gemcitabin+Cisplatin
GC+N	Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab
GCP	Good clinical practice
GTIC	Global Three-Item Composite Index
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry
IDMC	Unabhängiges Data Monitoring Committee (Independent Data Monitoring Committee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimaler klinisch-relevanter Unterschied (minimal important difference)

Abkürzung	Bedeutung
µL	Mikroliter
MOS SF-20	Medical Outcomes Study Short Form
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n.b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institut
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
NYHA	New York Heart Association
ORR	Objektive Ansprechrage (objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PNB	PharmNet.Bund
PP Population	Per-Protocol Population
PPD	Pharmaceutical product development
PR	Partielle Remission
PT	Bevorzugter Begriff (preferred term)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (stable disease)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of product characteristics

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
STE	Surrogate threshold effects
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
TEAE	Unter der experimentellen Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
TGF α	Transformierender Wachstumsfaktor- α (transforming growth factor- α)
TR	Translationale Forschungspopulation
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTF	Dauer bis zum Therapieversagen (time to treatment failure)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visual Analogue Scale
VerfO	Verfahrensordnung
VTE	Venöses thromboembolisches Ereignis
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

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

Die Zulassung stützt sich auf die Ergebnisse der pivotalen Phase 3 SQUIRE Studie, welche im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung von Necitumumab herangezogen wurde.

Fragestellung:

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (Intervention) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben, im Vergleich zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie [ZVT]).

Datenquellen

Die bibliographische Literaturrecherche nach randomisierten klinischen Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE® und EMBASE® Alert
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und EMBASE® Alert auf 2 Blöcken (Intervention und Studientyp). Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche nur basierend auf der Intervention durchgeführt.

Die Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und EMBASE® Alert wurden über die Suchoberfläche von ProQuest® Dialog® abgefragt, die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages.

In einer systematischen Suche wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie PharmNet.Bund (Datenbank „Klinische Prüfungen“) durchsucht. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Es erfolgte keine zeitliche Einschränkung der Suche.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl der für die Nutzenbewertung gemäß der Fragestellung relevanten Studien wurden folgende Ein-/Ausschlusskriterien festgelegt:

Patientenpopulation (Indikation)

Entsprechend der Zulassung umfasst die Zielpopulation erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliales NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Intervention

Zu bewerten ist die Behandlung mit Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin für bis zu 6 Zyklen, gefolgt von einer Necitumumab Monotherapie bei progressionsfreien Patienten bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität.

Necitumumab wird in einer laut Fachinformation empfohlenen Fixdosis von 800 mg an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus verabreicht. Gemcitabin wird in einer empfohlenen Dosierung von 1.250 mg/m² KOF an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus für bis zu 6 Zyklen verabreicht; Cisplatin wird in einer empfohlenen Dosierung von 75 mg/m² KOF an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für bis zu 6 Zyklen verabreicht.

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 10. November 2014 benannte der G-BA die Kombination aus Cisplatin und einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus als ZVT für das Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten plattenepithelialen NSCLC.

Das durch die Europäische Kommission zugelassene Anwendungsgebiet enthält die Einschränkung der Patientenpopulation auf EGFR exprimierende Tumoren. Für dieses Anwendungsgebiet wurde durch den G-BA die Gültigkeit der oben genannten ZVT bestätigt.

Für das vorliegende Dossier stellt Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin die ZVT dar.

Zielgrößen/Endpunkte

Gemäß §3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO; Stand: 16. April 2015) des G-BA, besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bzgl. Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität.

Es wurden nur Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse bzgl. mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten.

Studientyp (Design)

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern RCT bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der geringsten Ergebnisunsicherheit. Das vorliegende Anwendungsgebiet birgt per se keine Spezifika, welche gegen die Durchführung einer RCT sprechen. Entsprechend wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten einer Tumorprogression oder nicht-akzeptablen Toxizität) wurde die Studiendauer nicht als Kriterium zur Studienausswahl herangezogen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Verzerrungspotential der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-A dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Im vorliegenden Dossier wird die für die Nutzenbewertung als relevant identifizierte SQUIRE Studie (Zulassungsstudie) auf Basis der Angaben des Studienberichts (CSR) inkl. Addenda, des statistischen Analyseplans (SAP) und des Studienprotokolls beschrieben.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen SQUIRE Studie hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der SQUIRE Studie wurden nach den Vorgaben von CONSORT für jede Studie separat ausgefüllt (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E).

Bei der Zulassungsstudie SQUIRE war der EGFR-Expressionsstatus kein Einschlusskriterium für die Studienteilnahme. Aus diesem Grund wurden, nachdem im Rahmen des Zulassungsverfahrens eine Einschränkung auf Patienten mit positivem EGFR-Expressionsstatus erfolgte, für das vorliegende Dossier die patientenrelevanten Endpunkte einer post hoc Analyse unter Ausschluss der Daten von Patienten mit EGFR-negativen Tumoren und Patienten ohne Informationen über den EGFR-Status des Tumors unterzogen.

Time-to-event-Endpunkte wurden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Als Effektschätzer für den Behandlungsarm-Vergleich wurde das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (KI) ermittelt.

Für dichotome Endpunkte wurden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Effektschätzer für den Behandlungsarm-Vergleich sind das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR).

Resultate zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und zur Sicherheit wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Lag mindestens ein Hinweis oder aber ein Beleg auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der Zulassungsstudie SQUIRE. Im Zuge der Informationsbeschaffung konnte keine weitere Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Die SQUIRE Studie ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, 2-armige, offene Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem, plattenepithelalem NSCLC (Stadium IV).

Das primäre Zielkriterium der Studie war das Gesamtüberleben.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einem plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV und einem ECOG PS von 0-2. Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits zuvor eine Anti-Tumor-Therapie zur Behandlung des metastasierten Stadiums des NSCLC erhalten haben. Eine adjuvante/neoadjuvante systemische Chemotherapie war erlaubt, falls der Abstand zur Studienteilnahme mindestens 12 Monate betrug. Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte unabhängig vom EGFR-Expressionsstatus im Tumorgewebe.

Die Randomisierung der Patienten in die beiden Behandlungsarme (Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin [GC+N] oder Gemcitabin/Cisplatin allein [GC]) erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde nach ECOG PS (0-1 vs. 2) und geografischer Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien) stratifiziert.

In beiden Behandlungsarmen erhielten die Patienten Gemcitabin 1.250 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an Tag 1 und 8 eines Zyklus sowie Cisplatin 75 mg/m² KOF an Tag 1 eines Zyklus bei einer Zykluslänge von jeweils 21 Tagen. Die Gabe von Gemcitabin und Cisplatin erfolgte für bis zu 6 Zyklen bzw. bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität.

Im GC+N-Arm wurde Necitumumab intravenös in einer fixen Dosierung von 800 mg an Tag 1 und 8 eines Zyklus verabreicht. Patienten, die keine fortschreitende Erkrankung nach Beendigung der Gemcitabin/Cisplatin-Chemotherapie zeigten, erhielten Necitumumab als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität.

Aufgrund des SQUIRE Studiendesigns war die Länge der Gesamttherapiephase in den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich:

- Im GC+N-Arm setzt sich die Gesamttherapiephase aus der Kombinationstherapiephase (Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bis zu 6 Zyklen) und einer Necitumumab Monotherapiephase (bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität bei solchen Patienten, welche nach Beendigung der Chemotherapie keinen Progress hatten) zusammen.
- Im GC-Arm beschränkt sich die Gesamttherapiephase auf die Verabreichung von Gemcitabin/Cisplatin für bis zu 6 Zyklen und entspricht damit der Kombinationstherapiephase. Die Patienten im GC-Arm mit einer mindestens stabilen Erkrankung nach Beendigung der Chemotherapie wurden weiter beobachtet (Bezeichnung im vorliegenden Dossier: Post-Therapiephase). Die Verabreichung einer zusätzlichen systemischen Anti-Tumor-Therapie war nicht gestattet, bis ein Fortschreiten der Krankheit festgestellt wurde.

Die finale Auswertung der Studie erfolgte plangemäß mit dem Erreichen der angestrebten Zahl an Ereignissen. Mit der dritten Änderung des Studienprotokolls (Version 3.0 vom 09. Juni 2011) wurde die statistische Power der Studie mittels einer Erhöhung der Fallzahl von 947 auf 1.080 Patienten (entsprechend 85% auf 90%) bei anhaltender Verblindung des Sponsors gesteigert. Die finale Analyse war nach dem Auftreten von 844 Ereignissen (Todesfällen) vorgesehen.

Die Studie wurde an 184 Zentren in 26 Ländern mit insgesamt 1.093 randomisierten Patienten (545 Patienten im GC+N-Arm und 548 Patienten im GC-Arm) durchgeführt.

Nachdem die im Rahmen der Zulassung einschließlich der im SQUIRE CSR dargestellten primären und sekundären Analysen zu Wirksamkeit und Sicherheit auch Patienten mit EGFR-negativen Tumoren berücksichtigten, wurden für das vorliegende Dossier die patientenrelevanten Endpunkte sowie die Subgruppenanalysen einer post hoc Analyse unter Ausschluss der Daten von Patienten mit EGFR-negativen Tumoren und der Patienten ohne Informationen zum EGFR-Status des Tumors unterzogen.

Von den insgesamt 982 Patienten mit einem auswertbaren EGFR-Status (486 Patienten im GC+N-Arm und 496 Patienten im GC-Arm) wiesen 95,2% der Patienten eine Tumorprobe mit einer positiven EGFR-Expression auf; nur 4,8% der Patienten (24 [4,9%] Patienten im GC+N-Arm und 23 [4,6%] Patienten im GC-Arm) hatten eine EGFR-negative Tumorprobe.

Die aus dem Ausschluss der Patienten mit EGFR-negativen (bzw. EGFR-Status unbekannt) Tumoren resultierende ITT EGFR+ Population beinhaltete 462 Patienten im GC+N-Arm und 473 Patienten im GC-Arm und die in Analogie resultierende Safety EGFR+ Population 456 Patienten im GC+N-Arm und 468 Patienten im GC-Arm.

Die demografischen, Baseline- und Krankheitscharakteristika der Studienpopulation mit EGFR exprimierenden Tumoren (ITT EGFR+ Population) sind vergleichbar mit der ITT Population der SQUIRE Studie und repräsentativ für die Zielpopulation. Darüber hinaus waren über vier Fünftel der Patienten Kaukasier, und ca. ein Zehntel der Patienten stammte aus Deutschland, weshalb eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt allein auf Basis der ITT EGFR+ Population bzw. Safety EGFR+ Population. Falls nicht abweichend spezifiziert, werden im vorliegenden Dossier nur die Ergebnisse dieser Analyse-Populationen dargestellt.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in der SQUIRE Studie. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT Population und post hoc basierend auf der ITT EGFR+ Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Behandlungsarmvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Faktoren erfolgte.

Insgesamt wurden 348 (75,3%) Todesfälle im GC+N-Arm und 389 (82,2%) Todesfälle im GC-Arm beobachtet. Das mediane [95% KI] Gesamtüberleben war im GC+N-Arm um 1,7 Monate länger als im GC-Arm (11,7 [10,7; 12,9] Monate vs. 10,0 [8,9; 11,4] Monate).

Das Sterberisiko der Patienten im GC+N-Arm war statistisch signifikant um 21% verringert mit einer stratifizierten HR [95% KI] von 0,79 [0,69; 0,92]; $p = 0,002$. Die unstratifizierte Analyse ergab ein HR [95% KI] von 0,81 [0,70; 0,93]; $p = 0,003$.

Patienten in der deutschen Subgruppe zeigten unter GC+N eine statistische signifikante mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4 Monate im Vergleich zu Patienten unter GC (12,4 Monate vs. 8,4 Monate) mit einer Reduktion des Sterberisikos von 41%; HR [95% KI] von 0,59 [0,37; 0,94]; $p = 0,0262$.

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

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

Progressionsfreies Überleben

Die Behandlung von Patienten mit metastasiertem NSCLC wird entscheidend durch das Vorliegen einer Krankheitsprogression bestimmt: Bei Nachweis eines Fortschreitens der Erkrankung nach oder unter einer Erstlinientherapie erfolgt die Umstellung auf eine alternative systemische Therapie.

- Die Leitlinien empfehlen unter oder nach der Erstlinientherapie eine engmaschige Beobachtung und auch bei Patienten mit gutem Therapieansprechen und gutem Allgemeinzustand eine regelmäßige radiologische Kontrolle in einem Intervall von 6-9 Wochen, um eine Progression rechtzeitig zu identifizieren und möglichst frühzeitig eine Folgetherapie einleiten zu können.
- Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens stellt gemäß European Medicines Agency (EMA) einen Nutzen für den Patienten dar. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) betrachtet das progressionsfreie Überleben als klinisch relevanten Endpunkt. Voraussetzung für die Ableitung einer klinisch relevanten Wirkung ist dabei, dass die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben und für das Gesamtüberleben nicht im Widerspruch zueinander stehen

Im GC+N-Arm wurden 363 (78,6%) Ereignisse und im GC-Arm 362 (76,5%) Ereignisse (jeweils Tod oder Progression) dokumentiert. Das mediane [95% KI] progressionsfreie Überleben betrug im GC+N-Arm 5,7 [5,6; 6,2] Monate im Vergleich zu 5,5 [5,1; 5,6] Monaten im GC-Arm.

Im GC+N-Arm war das Risiko für Progression oder Tod statistisch signifikant um 16% reduziert, mit einem stratifizierten HR [95% KI] von 0,84 [0,72; 0,97]; $p = 0,018$. Die unstratifizierte Analyse ergab ein HR [95% KI] von 0,83 [0,72; 0,96]; $p = 0,014$.

Hinsichtlich des Merkmals Länder wurde auch eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zugunsten von GC+N für Patienten aus Deutschland (HR = 0,56; 95% KI [0,33; 0,95]; $p = 0,0289$) beobachtet.

Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird ein **Hinweis** für einen **geringen Zusatznutzen** für die EGFR+ Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Krankheitssymptomatik

Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik wurden anhand der Symptomskalen des validierten und häufig verwendeten Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) Fragebogens analysiert.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptome Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Schmerzen (entsprechend der LCSS Items 1-6) und der durchschnittlichen Symptombelastung (ASBI, Durchschnittswert aus den LCSS Items 1-6) wurde anhand des LCSS ermittelt und mittels unstratifiziertem Log-Rank Test verglichen.

Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung für die untersuchten Krankheitssymptome, einschließlich des ASBI, zwischen dem GC+N- und dem GC-Behandlungsarm.

Fazit für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik

Über alle Symptom-spezifischen LCSS Items zu Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen sowie ASBI wird in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt** für **keinen Zusatznutzen/keinen Schaden** beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mittels des validierten und sehr häufig verwendeten EQ-5D und des LCSS (Symptom-übergreifende Skalen des LCSS, Global Three-Item Composite Index [GTIC] und LCSS Total Score).

EQ-5D

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des EQ-5D Utility Index und des EQ-5D VAS, wurde zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet:

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D Utility Index betrug 6,80 Monate im GC+N-Arm und 5,65 Monate im GC-Arm (HR = 0,968; 95% KI [0,787; 1,191]; p = 0,7588).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS betrug 8,41 Monate im GC+N-Arm und 6,93 Monate im GC-Arm (HR = 0,965; 95% KI [0,766; 1,216]; p = 0,7660).

LCSS

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war für die Symptom-übergreifenden LCSS Items zur Gesamtsymptomatik, Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Lebensqualität sowie für den GTIC und den LCSS Total Score zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Dieses Resultat bestätigt die Analyse mittels EQ-5D, dass sich durch die Hinzunahme von Necitumumab zu Gemcitabin und Cisplatin keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt.

Fazit für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war unter der Hinzunahme von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Chemotherapie allein.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ermittelt anhand des EQ-5D und LCSS Items 7-9, GTIC, LCSS Total Score) wird in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt** für **keinen Zusatznutzen/keinen Schaden** beansprucht.

Sicherheit

Endpunkte zu jeglichen (S)UE

In der Gesamttherapiephase zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten jeglicher UE (jeglicher Grad) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von GC+N (median 0,16 vs. 0,23 Monate; HR = 1,262; 95% KI [1,106; 1,439]; p = 0,0004).

Die Patienten der Studienpopulation wiesen aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung und des Chemotherapie-Backbone eine hohe Inzidenz für jegliche UE jeglichen Grads auf (Gesamttherapiephase: GC+N: 98,9% vs. GC: 97,4%). Die hier beobachteten Behandlungsarm-Unterschiede werden maßgeblich von Hautreaktionen bestimmt. Vor dem Hintergrund, dass aufgrund der Anforderung der FDA im ersten Zyklus keine präemptive Therapie möglicher Hautreaktionen erlaubt war, und dass diese Hautreaktionen durch eine präemptive Therapie zu einem Großteil verhindert werden bzw. der Schweregrad der auftretenden Hautreaktionen im Mittel deutlich reduziert wird, kann [1] die Bedeutung des Unterschieds hinsichtlich des Auftretens jeglicher UE nur schwer eingeschätzt werden. Es wird somit für UE jeglichen Grads weder Zusatznutzen noch geringerer Nutzen festgestellt.

Für jegliche UE \geq Grad 3 und SUE, Abbruch wegen UE, sowie UE, die zum Tode führten, ergaben sich bezüglich der Zeit bis zum Auftreten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Hervorzuheben ist, dass sich auch für jegliche UE Grad 3 und UE Grad 4 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen fanden.

Endpunkte zu individuellen UE nach AESI/konsolidierten Begriffen

In der Gesamttherapiephase zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zugunsten GC+N für die Zeit bis zum Auftreten einer Anämie (jeglicher Grad) (HR = 0,772; 95% KI [0,633; 0,942]; p = 0,0105). Für die *Zeit bis zum Auftreten einer Anämie \geq Grad 3* wurde kein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied festgestellt (p = 0,4421).

Des Weiteren wurde für die Zeit bis zum Auftreten *arterieller thromboembolischer Ereignisse* sowie *Zeit bis zum Auftreten von Fatigue (jeweils jeglicher Grad und \geq Grad 3)* kein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied festgestellt (arterielle thromboembolische Ereignisse: jeglicher Grad: HR = 1,158; 95% KI [0,618; 2,173]; p = 0,6455 und \geq Grad 3: HR = 1,527; 95% KI [0,662; 3,527]; p = 0,3175; Fatigue: jeglicher Grad: HR = 0,906; 95% KI [0,741; 1,109]; p = 0,3424 und \geq Grad 3: HR = 1,023; 95% KI [0,634; 1,651]; p = 0,9241).

Statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede hinsichtlich der *Zeit des Auftretens von Hautreaktionen* (jeglicher Grad und Grad 3) wurden zuungunsten von GC+N beobachtet (jeglicher Grad: HR = 13,812; 95% KI [10,328; 18,471]; p < 0,0001 und \geq Grad 3: HR = 8,528; 95% KI [2,579; 28,208]; p < 0,0001). Hierbei ist zu beachten, dass im GC+N-Arm die Inzidenz von Hautreaktionen (jeglicher Grad) in der Necitumumab Monotherapiephase im Vergleich zur Kombinationstherapiephase abnahm (32,2% vs. 79,2%).

- Das SQUIRE Studienprotokoll enthielt ursprünglich detaillierte Ausführungen zur präventiven und reaktiven Behandlung von Hautausschlägen. Auf Anforderung der FDA wurde das Studienprotokoll allerdings dahingehend geändert, dass präemptive Maßnahmen erst nach dem ersten Zyklus ergriffen werden durften, was die überdurchschnittlich hohe Inzidenz von Hautausschlägen im GC+N-Arm erklärt, welche sich ansonsten zu einem großen Teil verhindern lassen und/oder deren Schweregrad deutlich geringer ausprägt ist.
- Generell ist der Hautausschlag gut behandelbar und reversibel. Oft klingen die Hautausschläge bereits während der Behandlung wieder ab, spätestens jedoch nach Beendigung der Behandlung. Bei Hautreaktionen von Grad 3 sind Dosispassungen von Nectinumab in Betracht zu ziehen. Diese sind im Detail in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der SmPC erläutert.

Für die Zeit bis zum *Auftreten einer Hypomagnesiämie* (jeglicher Grad und \geq Grad 3) in der Gesamttherapiephase war ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von GC+N zu beobachten (jeglicher Grad: HR = 2,193; 95% KI [1,651; 2,913]; $p < 0,0001$; \geq Grad 3: HR = 11,004; 95% KI [3,950; 30,655]; $p < 0,0001$). Auch die Inzidenz für Hypomagnesiämie im GC+N-Arm nahm in der Nectinumab Monotherapiephase im Vergleich zur Kombinationstherapiephase ab (15,3% vs. 30,7%).

- Hypomagnesiämien treten häufig unter einer Cisplatin-basierten Chemotherapie auf. Zudem stellen sie einen Klasseneffekt der anti-EGFR-Antikörper dar. Daher wurde in der SQUIRE Studie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hypomagnesiämien unter Nectinumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin erwartet. Gemäß Studienprotokoll waren die Serum-Elektrolyt-Spiegel vor jeder Nectinumab Anwendung zu überprüfen.
- Hypomagnesiämien können bei adäquater Überwachung des Patienten mit einer geeigneten Supplementationstherapie behandelt werden.

Für die *Zeit des Auftretens einer Konjunktivitis* (jeglicher Grad) wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von GC+N beobachtet (HR = 2,252; 95% KI [1,145; 4,430]; $p = 0,0157$). Hingegen wurde für *Konjunktivitis \geq Grad 3* kein Behandlungsarm-Unterschied beobachtet; lediglich ein Patient im GC+N-Arm war von einer Konjunktivitis \geq Grad 3 betroffen.

- Auch konjunktivitische Veränderungen sind als ein Klasseneffekt von EGFR-Inhibitoren bekannt, so dass präemptive und therapeutische Strategien erarbeitet wurden und etabliert sind. Die im Rahmen der SQUIRE Studie aufgetretenen konjunktivitischen Veränderungen waren bis auf einen Fall niederen Grades nach NCI-CTCAE und führten nur in einem Fall im GC+N-Arm zum Therapieabbruch, nur in seltenen Fällen zu einer Dosismodifikation bzw. Therapieverschiebung (GC+N-Arm: 0,7% vs. GC-Arm: 0,4%) und verursachten keinen Todesfall.

- Die aufgetretenen konjunktivitischen Veränderungen waren aufgrund der einfachen Diagnose und der guten Behandelbarkeit somit insgesamt von geringer Auswirkung auf die Studientherapie und den Allgemeinzustand der Patienten sowie dem Komplex der nicht-schweren/nicht-schwerwiegenden UE zuzuordnen, so dass die Relevanz für die Nutzenableitung als gering eingestuft wird.

Für die *Zeit bis zum Auftreten einer Neutropenie* (jeglicher Grad und \geq Grad 3) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamttherapiephase festgestellt (jeglicher Grad: HR = 0,943; 95% KI [0,776; 1,145]; $p = 0,5609$ und \geq Grad 3: HR = 0,852; 95% KI [0,661; 1,100]; $p = 0,2198$).

Für die *Zeit bis zum Auftreten einer Thrombozytopenie* (jeglicher Grad und \geq Grad 3) wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamttherapiephase festgestellt (jeglicher Grad: HR = 0,784; 95% KI [0,601; 1,023]; $p = 0,0720$ und \geq Grad 3: HR = 0,901; 95% KI [0,607; 1,336]; $p = 0,6040$).

Für die *Zeit bis zum Auftreten venöser thromboembolischer Ereignisse* (jeglicher Grad) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von GC+N (HR = 1,730; 95% KI [1,057; 2,832]; $p = 0,0274$). Es wurde aber kein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied für *venöse thromboembolische Ereignisse \geq Grad 3* festgestellt ($p = 0,0629$).

- Patienten der Studienpopulation haben aufgrund der onkologischen Grunderkrankung und auftretender Komorbiditäten per se ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Bekannte Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse umfassen z.B. koronare Herzerkrankungen, Bluthochdruck, Raucherhistorie und das Vorliegen eines metastasierten NSCLC. Zudem stellt die Platin-basierte Chemotherapie einen weiteren Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse für Patienten mit metastasiertem NSCLC dar.
- In der SQUIRE Studie zeigte sich, dass die Mehrzahl der thromboembolischen Ereignisse während der Kombinationstherapiephase auftrat, während die Inzidenz der VTE während der Necitumumab Monotherapiephase gegenüber dem Baseline-Risiko in dieser Patientenpopulation nicht erhöht war.
- Die Verwendung von Necitumumab bei Patienten mit einer Vorgeschichte thromboembolischer Ereignisse oder bestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse sollte sorgfältig abgewogen werden. Eine Thromboseprophylaxe sollte nach sorgfältiger Überprüfung der Risikofaktoren des Patienten erwogen werden. Bei Auftreten eines venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignisses sollte unter sorgfältiger und individueller Nutzen-Risiko-Abwägung ein Absetzen der Necitumumab-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Fazit für die Endpunkte zur Sicherheit

Hinsichtlich der schwerwiegenden (schweren) Nebenwirkungen wurde für Hautreaktionen \geq Grad 3 ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblich größeren Schaden** ermittelt. **Kein Zusatznutzen/kein Schaden** war für folgende schwerwiegende (schwere) Nebenwirkungen ableitbar: jegliche UE \geq Grad 3, SUE, Abbruch wegen UE, UE, die zum Tod führten, arterielle thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad und \geq Grad 3), Fatigue \geq Grad 3, Konjunktivitis \geq Grad 3 und venöse thromboembolische Ereignisse \geq Grad 3.

Hinsichtlich der nicht schwerwiegenden (nicht schweren) Nebenwirkungen zeigte sich für Hautreaktionen (jeglicher Grad) ein **Anhaltspunkt** und für Hypomagnesiämie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) ein **Hinweis** auf einen jeweils **beträchtlich größeren Schaden**. Für Konjunktivitis (jeglicher Grad) zeigte sich ein **nicht quantifizierbarer größerer Schaden**. Für venöse thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad) zeigte sich ein **Anhaltspunkt für einen größeren Schaden** mit dem Ausmaß **gering**. **Kein Zusatznutzen/kein Schaden** war für die nicht schwerwiegende (nicht schwere) Nebenwirkung UE (jeglicher Grad), Anämie \geq Grad 3, Fatigue (jeglicher Grad), Neutropenie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) und Thrombozytopenie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) ableitbar.

Für Anämie (jeglicher Grad) wurde ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ermittelt.

Zusammenfassend wird über die Endpunkte zur Sicherheit formal ein geringerer Nutzen im Sinne eines **Anhaltspunkts für einen Schaden im Ausmaß gering** abgeleitet. Zu berücksichtigen sind hierbei das Verbot durch die FDA einer präemptiven Therapie von Hautreaktionen während des ersten Zyklus, die etablierten Empfehlungen zur Prävention von Hautreaktionen, sowie die etablierten Maßnahmen zur Diagnose, Prophylaxe und Therapie venöser thromboembolischer Ereignisse, einer Konjunktivitis und Laborwertveränderungen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. Es handelt sich um eine palliative Therapiesituation für Patienten mit deutlich begrenzter Gesamtüberlebenszeit aufgrund der besonders schlechten Prognose bzgl. des Vorliegens der plattenepithelialen Histologie.

Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie. Da sich dieser Vorteil als bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt, wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die EGFR+ Gesamtpopulation beansprucht.

Darüber hinaus wird aufgrund des unter GC+N beobachteten verlängerten progressionsfreien Überlebens ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** für die EGFR+ Gesamtpopulation in Bezug auf die Morbidität beansprucht.

Die Auswertung der *Krankheitssymptomatik* anhand des LCSS zeigt, dass sich die Hinzunahme von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie über den gesamten LCSS-Erhebungszeitraum nicht in signifikanten Unterschieden bzgl. der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome im Vergleich zur Chemotherapie alleine niederschlägt.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* war unter der Hinzunahme von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Chemotherapie allein.

Die *Zeit bis zum Auftreten von Hautreaktionen und Hypomagnesiämien* war im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm statistisch signifikant verkürzt. Bei beiden Ereignissen handelt es sich um bekannte Klasseneffekte von anti-EGFR-Antikörpern.

- Generell sind die Hautreaktionen einschließlich des Hautausschlags gut behandelbar und reversibel. Oft klingen die Zeichen und Symptome bereits während der Behandlung wieder ab, spätestens jedoch nach deren Ende.
- Mittels regelmäßiger Überwachung der Serum-Magnesiumspiegel und einer ggf. durchzuführenden Supplementationstherapie ist auch die Hypomagnesiämie gut beherrschbar.

Zusammenfassend entsprach das beobachtete Sicherheitsprofil bzw. die aufgetretenen UE den unter einer Inhibition des EGFR in Kombination mit einer Cisplatin- und Gemcitabin-basierten Chemotherapie zu erwartendem Spektrum. Die Hinzunahme von Necitumumab führte nicht zu einer Erhöhung der mit einer Chemotherapie assoziierten Toxizitäten. Es wurde auch keine gesteigerte Inzidenz von Therapieabbrüchen unter Necitumumab beobachtet. In der Gesamtschau wird ein **Anhaltspunkt für einen größeren Schaden im Ausmaß gering** abgeleitet.

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

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Durch den insgesamt hohen Anteil kaukasischer Patienten von über 80%, und den ebenfalls relativ hohen Anteil von Patienten aus Deutschland (ca. 10% der ITT EGFR+ Population) können wesentliche Bedingungen für eine Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als erfüllt gelten. Dies gilt auch für die demographischen Faktoren bei Studieneintritt (Geschlecht und Alter). In der *Subgruppe von Patienten aus Deutschland* ergab

sich ein zur ITT EGFR+ Population zusätzlich verlängertes medianes Gesamtüberleben und progressionfreies Überleben unter GC+N, bei gleichbleibender Lebensqualität und einem zur Safety EGFR+ Population vergleichbarem Sicherheitsprofil.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Necitumumab ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepitheliale, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben [1].

Die Zulassung stützt sich auf die Ergebnisse der pivotalen Phase 3 SQUIRE Studie, welche im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung von Necitumumab herangezogen wurden.

Fragestellung:

Ziel des vorliegenden Dokuments ist die Bewertung des Zusatznutzens von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (Intervention) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben, im Vergleich zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie [ZVT]). Am 10. November 2014 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung: 2014-B-092) zwischen Lilly und dem G-BA gemäß §8 Abs. 1 AM Nutzen V u.a. zur Bestimmung der ZVT, statt. Das Ergebnis des

Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 27. November 2014 festgehalten [2]. Das Anwendungsgebiet war im Antrag zum Beratungsgespräch beim G-BA als ‚lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes plattenepitheliales NSCLC‘ beschrieben. 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 [3].

Die Bewertung erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.1.4 für die Nutzenbewertung als relevant identifizierten SQUIRE Studie.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Zielgrößen/Endpunkte, Studientypen) sind in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist, diejenigen klinischen Studien zu identifizieren, welche grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

Die folgende Tabelle gibt die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die Studiauswahl wieder.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E1/A1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.
E2/A2	Intervention	Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin lt. Zulassung.
E3/A3	Vergleichstherapie	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus ^a .
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder zur Sicherheit.
E5/A5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien.
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung.
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung.
E8/A8	Hinreichende Informationen verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Information aus Studienregister).
<p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. a. Gemäß Festlegung der ZVT durch den G-BA.</p>		

Der Ausschluss einer Quelle erfolgte bei Verletzung mindestens eines Einschlusskriteriums (= Ausschlusskriterium).

Patientenpopulation (Indikation)

Entsprechend der Zulassung umfasst die Zielpopulation erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben [1].

Intervention

Zu bewerten ist die Behandlung mit Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin für bis zu 6 Zyklen, gefolgt von einer Necitumumab Monotherapie bei progressionsfreien Patienten bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität.

Für die Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Necitumumab und Gemcitabin/Cisplatin gemäß Angaben der Fachinformationen verabreicht wurden:

Necitumumab wird in einer laut Fachinformation empfohlenen Fixdosis von 800 mg an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus verabreicht. Gemcitabin wird in einer empfohlenen Dosierung von 1250 mg/m² KOF an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus für bis zu 6 Zyklen verabreicht; Cisplatin wird in einer empfohlenen Dosierung von 75 mg/m² KOF an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für bis zu 6 Zyklen verabreicht [1, 4, 5].

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß §8 Abs. 1 AM Nutzen V am 10. November 2014 benannte der G-BA die Kombination aus Cisplatin und einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus als ZVT für das betrachtete Anwendungsgebiet [2].

Das Anwendungsgebiet war im Antrag zum Beratungsgespräch beim G-BA als ‚lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes plattenepitheliales NSCLC‘ beschrieben. Das durch die Europäische Kommission zugelassene Anwendungsgebiet enthält eine Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten mit EGFR exprimierenden Tumoren. Die nach dem Beratungsgespräch am 10. November 2014 stattfindende Einschränkung des Anwendungsgebiets hat keine Auswirkung auf die ursprüngliche Festlegung der ZVT. Dies wurde durch den G-BA in Antwort auf eine am 8. Januar 2016 durch Lilly gestellte Nachfrage bestätigt [3].

Für das vorliegende Dossier wurde von Lilly Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als ZVT gewählt.

Zielgrößen/Endpunkte

Gemäß §3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, Stand: 16. April 2015, besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bzgl. Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [6].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Endpunkte herangezogen, welche diesen Kriterien entsprechen und gemäß Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) und dem bisherigen Vorgehen bei Nutzenbewertungen seitens IQWiG/G-BA die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse bzgl. mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten.

Studientyp (Design)

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern randomisierte kontrollierte Studien (RCT) bei der Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der geringsten Ergebnisunsicherheit.

Gemäß IQWiG bilden RCT den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen [7]

Das vorliegende Anwendungsgebiet birgt per se keine Spezifika, welche gegen die Durchführung einer RCT sprechen. Somit wurden für die Bewertung des Zusatznutzens von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin keine Studien geringerer Evidenzstufe herangezogen. Entsprechend wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten von Tumorprogression oder nicht-akzeptabler Toxizität) wurde die Studiendauer nicht als Kriterium zur Studienauswahl herangezogen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.1.1.1) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE® und EMBASE® Alert
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und EMBASE® Alert auf 2 Blöcken (Intervention und Studientyp). Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche nur basierend auf der Intervention durchgeführt.

Die Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und EMBASE® Alert wurden über die Suchoberfläche von ProQuest® Dialog® abgefragt (<http://search.proquest.com/professional/advanced>), die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (The Cochrane Library: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>).

Syntax und Suchalgorithmen inkl. der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A1 detailliert aufgelistet. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 03. Februar 2016 (MEDLINE®, EMBASE®, EMBASE® Alert, CENTRAL) durchgeführt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Zum Vorgehen der Auswahl relevanter Studien, siehe Abschnitt 4.2.3.4.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.1.1.1) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

In einer systematischen Suche wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie PharmNet.Bund (Datenbank „Klinische Prüfungen“) durchsucht. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurde mit den folgenden Suchbegriffen nach klinischen Studien gesucht: "11F8" OR "IMC-11F8" OR "LY-3012211" OR "LY3012211" OR „necitumumab“ OR „portrazza“. Die Suche in den

Studienregistern erfolgte am 01. Februar 2016. Es erfolgte keine zeitliche Einschränkung der Suche.

Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B1.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte gemäß des Standardvorgehens bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (siehe Tabelle 4-1). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe für ihre Exklusion ausgeschlossen (Vorselektion).

Im Anschluss wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert.

Die Auswahl erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-A):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotential der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-A dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst.

Gemäß VerFO wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch wurde in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-A.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier wird die in Abschnitt 4.3.1.1.4 für die Nutzenbewertung als relevant identifizierte SQUIRE Studie auf Basis der Angaben des Studienberichts (CSR) inkl. Addenda und weiterführender Analysen, des statistischen Analyseplans (SAP) und des Studienprotokolls beschrieben. Informationen hinsichtlich Studiendesign und Ergebnissen wurden extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert.

Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der SQUIRE Studie wurden nach den Vorgaben von CONSORT für jede Studie separat ausgefüllt (siehe Anhang 4-E).

Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E).

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die für die Nutzenbewertung als relevant identifizierte SQUIRE Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) wird bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie der primären und sekundären Endpunkte beschrieben. Darüber hinaus wird die experimentelle Therapie der SQUIRE Studie dargestellt.

Für Details des Designs der SQUIRE Studie, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Im Verlauf des Zulassungsverfahrens für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC wurde die Zielpopulation des Labels eingegrenzt auf Patienten mit einem EGFR exprimierenden Tumor.

Gemäß SQUIRE Studienprotokoll war der EGFR-Expressionsstatus kein Einschlusskriterium für die Studienteilnahme. Nachdem sich die im Rahmen der Zulassung einschließlich der im SQUIRE CSR dargestellten primären und sekundären Analysen zu Wirksamkeit und Sicherheit auf die ITT, Safety bzw. PP Population beziehen, wurden eigens für das vorliegende Dossier die Endpunkte einer post hoc Analyse unter Ausschluss der Daten von Patienten mit EGFR-negativen Tumoren und Patienten ohne Informationen über den EGFR-Status des Tumors unterzogen (für weitere Details, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen SQUIRE Studie hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet:

Demographische Daten:

- Alter
- Geschlecht
- ECOG PS
- Ethnische Zugehörigkeit
- Raucherhistorie
- Geografische Region

Krankheitsspezifische Daten:

- Anzahl von Metastasen betroffener Organe/Gewebe und Lokalisation der Metastasen
- Art der systemischen Poststudien-Therapie nach Beendigung der Studienmedikation

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit wurden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Neben den im SQUIRE Studienprotokoll und statistischen Analyseplan präspezifizierten Endpunkten wurden post hoc eigens für die Nutzenbewertung statistische Analysen eingeführt (jeweils mit Sternchen gekennzeichnet):

Mortalität

- Endpunkt Gesamtüberleben (OS) (für Details, siehe Tabelle 4-15).

Morbidität

- Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) (für Details, siehe Tabelle 4-20).
- Endpunkte zur Krankheitssymptomatik ermittelt anhand der Symptomskalen des LCSS zu Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen (entsprechend LCSS Items 1-6) sowie des Average Symptom Burden Index (ASBI) (siehe Tabelle 4-21):
 - Veränderung der Krankheitssymptomatik nach Studienphase und getrennt nach LCSS Items 1-6 und ASBI (für Details, siehe Tabelle 4-24 bis Tabelle 4-27).

(Die Ergebnisse dieser Analyse werden unterstützend zur Time-to-event-Analyse dargestellt, siehe nächster Punkt.)

- Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik getrennt nach LCSS Items 1-6 und ASBI (für Details, siehe Tabelle 4-28).

(Die Ergebnisse dieser Analyse wurden zur **Ableitung des Zusatznutzens** herangezogen.)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D:
 - Anteil der Patienten mit einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Studienphase und getrennt nach EQ-5D-Domäne (für Details, siehe Tabelle 4-32 bis Tabelle 4-35).

(Die Ergebnisse dieser Analyse werden unterstützend zur Time-to-event Analyse dargestellt.)
 - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Studienphase und getrennt nach EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS (für Details, siehe Tabelle 4-36 bis Tabelle 4-39).

(Die Ergebnisse dieser Analyse werden unterstützend zur Time-to-event Analyse dargestellt.)
 - Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Baseline getrennt nach EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS (für Details, siehe Tabelle 4-40).*

(Die Ergebnisse dieser Analyse wurden zur **Ableitung des Zusatznutzens** herangezogen.)
- Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand der symptomübergreifenden Skalen des LCSS zu Allgemeinsymptomatik, Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten sowie Lebensqualität (entsprechend LCSS Items 7-9), des Global Three-Item Composite Index (GTIC) sowie des LCSS Total Scores.
 - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Studienphase und getrennt nach LCSS Items 7-9, GTIC, sowie LCSS Total Score (für Details, siehe Tabelle 4-43 bis Tabelle 4-46).

(Die Ergebnisse dieser Analyse werden unterstützend zur Time-to-event Analyse dargestellt.)
 - Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Baseline und getrennt nach LCSS Items 7-9, GTIC und LCSS Total Score (für Details, siehe Tabelle 4-47).

(Die Ergebnisse dieser Analyse wurden zur **Ableitung des Zusatznutzens** herangezogen.)

Sicherheit

- Anteil der Patienten mit jeglichen UE, UE Grad ≥ 3 , SUE, (Behandlungs)Abbruch wegen UE, UE, die zum Tode führten und individuellen UE von speziellem Interesse (AESI/konsolidierter Begriff) sowie nach PT, jeweils nach Therapiephase (für Details, siehe Tabelle 4-50, Tabelle 4-51, Tabelle 4-53, Tabelle 4-54, Tabelle 4-55 und Tabelle 4-56).

(Die Ergebnisse dieser Analyse werden unterstützend zur Time-to-event Analyse dargestellt.)

- Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE, UE \geq Grad 3, SUE, (Behandlungs) Abbruch wegen UE, UE, die zum Tode führten und individuellen UE von speziellem Interesse (AESI/konsolidierter Begriff) in der Gesamttherapiephase (für Details, siehe Tabelle 4-52, Tabelle 4-57 und Tabelle 4-58).

(Die Ergebnisse dieser Analyse wurden zur **Ableitung des Zusatznutzens** herangezogen.)

Erläuterung zu den Endpunkten, den verwendeten Messinstrumenten sowie zur Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität - Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Sterbedatum des Patienten (jegliche Todesursache).

Das Gesamtüberleben bildet direkt die Mortalität über den Zeitraum der klinischen Studie ab und ist sowohl durch das IQWiG als auch den G-BA als patientenrelevanter Endpunkt bei der Nutzenbewertung medikamentöser Interventionen akzeptiert [7].

Morbidität - Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten radiographischen Feststellung eines objektiven Fortschreitens der Erkrankung gemäß RECIST (Version 1.0) oder bis zum Tod, unbeachtet der Todesursache [8].

Lilly betrachtet das progressionsfreie Überleben als eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt zur Zielgröße Morbidität. Dies wird in den folgenden Absätzen näher erörtert:

Progressionsgesteuerter Behandlungsalgorithmus bei metastasiertem NSCLC

Die Behandlung von Patienten mit metastasiertem NSCLC wird entscheidend durch das Vorliegen einer Krankheitsprogression bestimmt: Bei Nachweis eines Fortschreitens der Erkrankung nach oder unter einer Erstlinientherapie erfolgt die Umstellung auf eine alternative systemische Therapie oder eine symptom-orientierte Palliativ-Versorgung [9-11]. Das Feststellen der Progression kann symptomatisch oder aufgrund der Bildgebung erfolgen. So empfehlen die Leitlinien unter oder nach der Erstlinientherapie eine engmaschige Nachbeobachtung und gerade bei Patienten mit gutem Therapieansprechen und gutem

Allgemeinzustand eine regelmäßige radiologische Kontrolle in einem Intervall von 6-9 Wochen, um eine Progression rechtzeitig zu identifizieren und möglichst frühzeitig eine Folgetherapie einleiten zu können [9-11].

Erleben und Bewertung von Progression und progressionsfreiem Überleben durch Patienten mit NSCLC

Ein erheblicher Anteil von Patienten mit einer Tumorerkrankung des Respirationstrakts leidet an einem hohen Maß an durch diese Situation verursachten Stress. Dies zeigt eine Untersuchung an einer deutschen Stichprobe von 1.721 Tumorpatienten. Die Angst vor einer Progression der Erkrankung beeinträchtigte die Patienten dabei am meisten [12, 13]. Eine Progression der Erkrankung geht häufig mit einer Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik der Patienten einher [14, 15]; damit entspricht eine längere Zeit ohne Progression auch einer längeren Zeit mit geringerer Symptomatik oder sogar ohne Symptomatik. Für Patienten mit NSCLC stellen die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie die Reduktion tumorassoziierter Symptome wichtige Therapieziele dar [16, 17].

Einschätzung von Institutionen und Fachgesellschaften

Die Europäische Zulassungsbehörde EMA akzeptiert das progressionsfreie Überleben neben dem Gesamtüberleben als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, unabhängig davon, ob darüber hinaus eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden kann. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens stellt gemäß der EMA einen Nutzen für den Patienten dar [18]. Grundlage dieser Bewertung ist die Bewertung der CHMP Scientific Advisory Group [19]. Für diese besteht ein klarer Zusammenhang zwischen Progression und dem Beginn bzw. der Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome. Eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens sei wichtig, weil sie mit einer Verzögerung des Wiedereinsatzes oder der Verschlechterung von Symptomen und dem Aufschub der Notwendigkeit einer Folgetherapie einhergehe [19].

Die European Society of Medical Oncology ESMO hat ein standardisiertes Vorgehen zur Beurteilung des klinischen Nutzens onkologischer Therapien entwickelt. Für den Bewertungsalgorithmus wurden 4 Endpunkte als relevant erachtet und in den Algorithmus aufgenommen: Krankheitsfreies Überleben bzw. progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Lebensqualität und Toxizität [20].

Das BfArM betrachtet das progressionsfreie Überleben als klinisch relevanten Endpunkt. Voraussetzung für die Ableitung einer klinisch relevanten Wirkung ist dabei, dass die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben und für das Gesamtüberleben nicht im Widerspruch zueinander stehen [21].

Die DGHO wertet das progressionsfreie Überleben in ihren Stellungnahmen zur Nutzenbewertung onkologischer Präparate, und insbesondere in den 3 Stellungnahmen zu den bisher im Rahmen der frühen Nutzenbewertung beurteilten Arzneimitteln für die Behandlung des NSCLC, konsistent als klinisch relevanten Morbiditätsendpunkt [22-24]. Sie sieht in der Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien eine standardisierte

und, in Kombination mit einer Beurteilung durch unabhängige verblindete Reviewer, robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs. In einem methodischen Positionspapier definiert die DGHO das progressionsfreie Überleben als relevanten klinischen Endpunkt in der palliativen onkologischen Therapie, insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Überleben nehmen können [25]. Für das plattenepitheliale NSCLC blieben in den letzten 10-20 Jahren relevante medizinische Fortschritte hinsichtlich der Erstlinientherapie aus, dennoch ist ein Einfluss der späteren Therapielinien auf das Gesamtüberleben anzunehmen.

Abschließend betrachtet Lilly das progressionsfreie Überleben in der Indikation NSCLC als Endpunkt mit Patientenrelevanz, insbesondere im Hinblick auf die Auswirkung des progressionsfreien Überlebens auf die psychische Belastung und Krankheitssymptomatik der Patienten.

Morbidität - Krankheitssymptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde mittels des LCSS gemessen.

Beim LCSS handelt es sich um einen validierten Fragebogen [26-28], der breite Anwendung beim NSCLC findet [29-46].

Mit Hilfe des LCSS beurteilen Patienten die Schwere der Symptomatik ihrer Erkrankung sowie ihre Lebensqualität [47]. Die Patientenskala setzt sich aus 9 Fragen zusammen. Die Fragen (Items) 1-6 erfassen charakteristische Symptome von Lungenkarzinompatienten: Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen. Die Fragen (Items) 7-9 sind symptomübergreifend und erfassen die Schwere der Gesamtsymptomatik, die Beeinträchtigung des Patienten im Hinblick auf alltägliche Aktivitäten und die Einschätzung der Lebensqualität.

Die Fragen beziehen sich jeweils auf den vorherigen Tag. Der Patient selbst beantwortet die Fragen, indem er einen Punkt auf einer visuellen Analogskala von 0-100 mm markiert, wobei 0 für die geringste Ausprägung (guter Appetit, kein(e) Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Schmerzen, Gesamtsymptomatik, Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten, sehr hohe Lebensqualität) und 100 für die höchste Ausprägung steht (sehr schlechter Appetit, stark ausgeprägte Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Schmerzen, Schwere der Gesamtsymptomatik, sehr starke Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten, sehr geringe Lebensqualität) [47].

Als minimale Differenz, die den Schwellenwert für das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts markiert (Minimal Important Difference, MID), werden 15-mm angegeben. Die MID wurde ursprünglich zum einen unter Verwendung anderer klinischer Variablen als Anker ermittelt, zum anderen entspricht der 15-mm Schwellenwert ungefähr der Hälfte der Standardabweichung der Scores zur Baseline [29].

Zur Beschreibung der Krankheitssymptomatik wurden die Scores der Symptom-spezifischen LCSS Items 1-6 und des Index der durchschnittlichen Symptombelastung (ASBI; Durchschnittswert aus diesen 6 Items) herangezogen.

Krankheitssymptomatik beim fortgeschrittenen NSCLC

Die Symptombelastung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ist erheblich [14, 48]. Die Patienten leiden zum einen an lokalen, tumorbedingten Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Thoraxschmerzen und auch Schluckstörungen. Zum anderen treten häufig metastasenbedingte Symptome auf. Hierzu gehören Knochen- und Kopfschmerzen und neurologische Ausfälle. Die Patienten werden zudem durch systemische Symptome wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Fatigue und Schwäche beeinträchtigt [9].

Bei Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC treten zudem gehäuft Hyperkalzämien auf. Die durch die Hyperkalzämie verursachten Symptome beinhalten Übelkeit, Erbrechen, Unterleibsschmerzen, Verstopfung, Polyurie, Durst, Dehydrierung, Verwirrtheit und Reizbarkeit [49].

Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC leidet unter einer Komorbidität. Nach einer Studie der IPSOS aus dem Jahr 2014 [50] weisen 92% der Patienten mit plattenepithelialen NSCLC eine Komorbidität auf, im Vergleich zu 76% der Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen Karzinom. Die Komorbidität kann unter Umständen die Lungenkarzinom bedingte Symptomatik überdecken, oder aber einzelne Symptome verstärken.

Position des G-BA/IQWiG zur Krankheitssymptomatik

Der G-BA hat Krankheitssymptome, die Verringerung von Krankheitssymptomen oder die Zeit bis zur Verschlechterung von Krankheitssymptomen in seinen Beschlüssen im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren von Arzneimitteln für die Behandlung von Patienten mit NSCLC als patientenrelevante Endpunkte gewertet. Dazu gehörten die von der LCSS erhobenen Symptome Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen [51-53].

Für Lilly stellen Veränderungen in den Symptomen von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialen NSCLC patientenrelevante Endpunkte dar. Dies deckt sich mit der Position des G-BA und des IQWiG, das in der Vergangenheit im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung in der Indikation Lungenkarzinom durch Lebensqualitätsfragebögen erhobene Symptomskalen oder Einzelsymptome der Morbidität zugeordnet hat [54-56]. Diesem Ansatz folgend wurden die 6 Symptom-spezifischen LCSS Items zu Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen und der aus diesen 6 Items ermittelte Index der durchschnittlichen Symptombelastung (ASBI) der Zielgröße Morbidität zugeordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unmittelbare, patientenberichtete Veränderungen der Lebensqualität sind als patientenrelevante Endpunkte durch das IQWiG anerkannt [7]. Die Lebensqualität sollte in

klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden [57, 58].

Zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die EQ-5D- und LCSS-Fragebögen herangezogen. EQ-5D

Der EQ-5D Fragebogen ist ein generisches, standardisiertes und validiertes Instrument zur Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes von Patienten [59-62]. Eine Reihe von Studien belegen Validität und Reliabilität des EQ-5D für die Anwendung bei Tumorpatienten, darunter auch bei Patienten mit Lungenkarzinom [63-66]. Er findet breite Anwendung zur Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit NSCLC [15, 36, 42, 45, 67-75].

Der Fragebogen besteht aus 2 Teilen. Im deskriptiven Teil (EQ-5D self classifier) geben Patienten eigenberichtete Einschätzungen zu den 5 Domänen Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen an. Die Antworten erlauben eine Graduierung in 3 Antwortlevel (nicht/kein, leicht/wenig, schwer). Einzelne Gesundheitszustände werden dann nach landesspezifischen Algorithmen in einen Utility-Wert umgewandelt. Der am häufigsten verwendete Algorithmus, der auch in der Zulassungsstudie für Necitumumab benutzt wurde, wurde anhand einer Befragung von 2997 Teilnehmern in Großbritannien ermittelt [76]. Basierend auf einer Referenzbevölkerung aus Großbritannien liegt der Wertebereich des Index zwischen minus 0,59 und plus 1,00, wobei höhere Werte einem besseren Gesundheitszustand entsprechen [76]. Die MID des UK-Indexwerts beträgt 0,11 für das Lungenkarzinom [63].

Anhand einer visuellen, Analogskala (EQ-5D Visual Analogue Scale, VAS) bewerten die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) [60]. Die Validität und Reliabilität der Erhebung der globalen Lebensqualität über eine einzelne visuelle Analogskala von 0-100 mm wurde auch in einer Studie im Vergleich zu 2 validierten Multi-Item-Instrumenten, dem Medical Outcomes Study Short Form-20 (MOS SF-20) und der Rotterdam Symptom Check-List (RSCL) gezeigt [77]. Die MID der VAS-Werte betrug 12 für alle untersuchten Tumorpatienten inklusive Lungenkarzinompatienten [63].

Lung Cancer Symptom Scale

Die LCSS wurde weiter oben bereits als validiertes Instrument zur Erfassung der Krankheitssymptomatik von Lungenkarzinompatienten ausführlich beschrieben.

Zur Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Werte der symptomübergreifenden LCSS Items 7-9 und dem als globalen Index (GTIC) definierten Durchschnittswert aus diesen 3 Skalen sowie der als Gesamtwert der LCSS-Patientenskala (LCSS Total Score) definierte Durchschnittswert aus den Items 1-9 herangezogen.

Sicherheit

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist die Erfassung des Sicherheitsprofils der experimentellen Therapie obligat. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards erstellt [78].

Alle vom Patienten spontan berichteten unerwünschten Ereignisse (UE) werden in freier Textform („verbatim“) erfasst, dokumentiert und in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) kodiert.

Definitionen der Sicherheitsvariablen:

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Ein UE wurde definiert als jedes auftretende ungewollte Ereignis oder jedwede Verschlechterung eines existierenden medizinischen Zustands eines Patienten, der das medizinische Produkt erhalten hat, und welches nicht zwangsweise in kausalem Zusammenhang mit dem medizinischen Produkt steht. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jegliches unbeabsichtigtes und unerwartetes Zeichen (z.B. abnormale Laborwerte), Symptom oder eine vorübergehende Erkrankung in Verbindung mit der Anwendung eines zugelassenen oder in der Prüfung befindlichen medizinischen Produkts sein, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem medizinischen Produkt besteht [79].

UE wurden mittels Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Begriffe (PT) des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA™) zusammengefasst. Vorkommen und Häufigkeit (%) der Patienten, für die mindestens ein UE nach bevorzugtem Begriff (PT) berichtet wurde, waren entsprechend der höchsten Stufe gemäß NCI-CTCAE Version 3.0 zu bestimmen; sofern ein bestimmtes UE (nach PT) bei einem Patienten mehr als einmal verzeichnet wurde, so wurde dieses nur einmal, für den höchsten Schweregrad und mit der der Studienbehandlung am nächsten in Beziehung stehenden Einstufung, gezählt.

Unter der experimentellen Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (TEAE)

Ein UE wurde als unter der experimentellen Behandlung auftretend gewertet (TEAE), wenn es während der Behandlungsphase beginnend vom Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zu 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation auftrat (oder zeitunabhängig, wenn schwerwiegend und in Verbindung mit der Studienbehandlung); ebenso wenn es vor Verabreichung der ersten Dosis im Rahmen der Studie auftrat und sich der Schweregrad während der Behandlungsphase oder bis zu 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis veränderte (oder zeitunabhängig, wenn schwerwiegend und in Verbindung mit der Studienbehandlung) [79].

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde definiert als jedes Auftreten eines ungewollten Ereignisses in jeglicher Dosierung, dass:

- zum Tod führte;
- lebensbedrohlich war;
- die Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte;
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führte;
- mit einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler einherging;
- eine Intervention erforderte, um eine dauerhafte Beeinträchtigung/Schädigung zu verhindern; und/oder
- ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellte (definiert als medizinisches Ereignis das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zu Tod oder Hospitalisierung führt, jedoch auf Basis angemessenen medizinischen und wissenschaftlichen Urteils den Patienten gefährdet oder einen Eingriff [z.B. medikamentös oder operativ] erfordern könnte, um das Eintreten eines der anderen in dieser Definitionsliste aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu verhindern) [80].

(Behandlungs-)Abbruch wegen UE

Mittels dieser Auswertung wurden alle Abbrüche jeglicher Studienmedikation erfasst (Gemcitabin und/oder Cisplatin und/oder Necitumumab) welche in Folge eines UE auftraten, unabhängig davon, ob das UE den primären Grund für den Behandlungsabbruch darstellte.

UE nach NCI-CTCAE Grad

Die Einstufung des Schweregrades erfolgte entsprechend der Skala des NCI-CTCAE Version 3.0. Trat bei einem Patienten mehr als 1 UE desselben PT auf, wurde dieses nur einmal für die höchste und mit der Studienbehandlung am nächsten in Beziehung stehenden Einstufung gezählt.

UE, die zum Tode führten

Zum Tod führende UE (NCI-CTCAE Grad 5) wurden unabhängig davon erfasst, ob das UE die primäre Todesursache darstellte. Erfasst wurden alle Todesfälle, die nach Verabreichung der ersten Studiendosis und innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Studiendosis auftraten, sowie auch die Todesursache. Tod bedingt durch Krankheitsprogression wurde nicht mitgezählt.

Individuelle UE von speziellem Interesse (AESI)/konsolidierte Begriffe

Zusätzlich zur Darstellung jeglicher (S)UEs wurden individuelle UE von speziellem Interesse (AESI, Adverse Event of Special Interest)/konsolidierte Begriffe analysiert.

AESI/konsolidierte Begriffe basieren auf dem Sicherheitsprofil anderer monoklonaler anti-EGFR Antikörper (Klasseneffekte) und auf der Erfahrung, die im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms für Necitumumab gewonnen wurde. Sie umfassen, wie abschließend im SQUIRE CSR dargestellt, folgende UE [80]:

Hautreaktionen, Hautausschlag, Neutropenie, Fatigue, Anämie, Hypomagnesiämie, Thrombozytopenie, venöse thromboembolische Ereignisse, Konjunktivitis, arterielle thromboembolische Ereignisse, Überempfindlichkeitsreaktion/infusionsbedingte Reaktion, febrile Neutropenie und interstitielle Lungenerkrankung .

Tabelle 4-2 zeigt die Zusammensetzung der individuellen AESI/konsolidierten Begriffe nach PT.

Tabelle 4-2: Zusammensetzung der AESI/konsolidierten Begriffe nach PT

AESI/ konsolidierter Begriff	Bevorzugter Begriff
Hautreaktionen	Hautausschlag, akneiforme Dermatitis, Akne, Pruritus, Nagelfalzentzündung, trockene Haut, generalisierter Ausschlag, Hautfissuren, Erytheme, makulopapulöser Ausschlag, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Follikulitis, makulärer Ausschlag, Hautabschuppung, Nagelveränderungen, erythematöser Ausschlag, papulärer Ausschlag, juckender Ausschlag, Ekzeme, Nagel-Toxizität, pustulöser Ausschlag, toxischer Hautausschlag, Hautinfektionen, Hautläsionen, Haut-Toxizität, Urtikaria, Hautulcera, exfoliativer Ausschlag, Dermatomykose, Hirsutismus, Hypertrichose, eingewachsene Nägel, Nagelbettentzündung, Onycholyse, follikulärer Ausschlag, Dermatitis, allergische Dermatitis, entzündliche Dermatitis, Arzneimittelexanthem, fungale Nagelfalzentzündung, generalisierte Erytheme, abnormales Haarwachstum, Impetigo, Lazeration, Nageldystrophie, Nagelinfektion, Onychophagie, Palmarerythem, Plantarerythem, generalisierte Pruritus, Schuppen, Hautveränderungen, Hauterosion, Hautreaktionen, subkutane Abszesse, Cellulitis, multiforme Erytheme, Nagelverfärbung, Photosensibilitätsreaktionen, Pigmentstörungen.
Hautausschlag	Hautausschlag, akneiforme Dermatitis, Akne, Pruritus, trockene Haut, generalisierter Ausschlag, Erythem, makulopapulöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, erythematöser Ausschlag papulärer Ausschlag, juckender Ausschlag, exfoliativer Ausschlag, , follikulärer Ausschlag, Dermatitis, allergische Dermatitis, Arzneimittelexanthem, generalisierte Erytheme, Plantarerythem, generalisierte Pruritus, multiforme Erytheme, Pigmentstörungen.
Neutropenie	Neutropenie, Anzahl Neutrophile verringert.
Fatigue	Asthenie, Fatigue.
Anämie	Anämie, Anzahl roter Blutkörperchen verringert, Hämoglobin verringert.
Hypomagnesiämie	Hypomagnesiämie, verminderter Magnesiumspiegel im Blut.
Thrombozytopenie	Thrombozytopenie, Anzahl Thrombozyten verringert.
Venöse thromboembolische Ereignisse	Pulmonale Embolie, tiefe Venenthrombose, Thrombose , mesenteriale Venenthrombose , pulmonale arterielle Thrombose, pulmonale venöse Thrombose, venöse Thrombose der Extremitäten , Achselvenenthrombose, Thrombophlebitis , Thrombose an medizinischen Instrumenten, Vena Cava Thrombose, Venenthrombose , Schlüsselbeinvenenthrombose , Vena-cava-superior-Syndrom, oberflächliche Thrombophlebitis.
Konjunktivitis	Konjunktivitis, Augenirritationen, verschwommene Sicht, bakterielle Konjunktivitis, trockenes Auge, Visusminderung, Blepharitis, allergische Blepharitis, konjunktivale Hämorrhagie, Augeninfektion, Augenschmerzen, erhöhte Lakrimation, okuläre Hyperämie, Sjögren Syndrom, visuelle Beeinträchtigungen, Augenpruritus.
Arterielle thromboembolische Ereignisse	Ischämischer Schlaganfall, zerebrale Ischämie, akuter Myokardinfarkt, Aortenthrombose, Hirninfarkt, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, periphere arterielle Thrombose, transitorische ischämische Attacke, Angina Pectoris, zerebrovaskulärer Zwischenfall, ischämische Colitis, koronare arterielle Erkrankung, Beckenarterienverschluss, periphere arterielle Stenose, periphere Embolie, periphere Ischämie, Niereninfarkt, Milzinfarkt, vaskulärer Bypass-Verschluss, akutes Koronarsyndrom, koronare arterielle Stenose, EKG auffällige Mykardischämie, Embolie, femoralarterieller Verschluss, Mykardischämie.

AESI/ konsolidierter Begriff	Bevorzugter Begriff
Febrile Neutropenie	Febrile Neutropenie.
Interstitielle Lungenerkrankung	Nekrotisierende Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, schweres akutes respiratorisches Syndrom, akutes Atemnotsyndrom.
Überempfindlichkeitsreaktion/ infusionsbedingte Reaktion	Infusionsbedingte Reaktion, Arzneimittel-Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion.

UE nach PT

Neben den AESI/konsolidierten Begriffen werden UE nach PT (jeglicher Grad) bei $\geq 10\%$ der Patienten in jeglicher Therapiephase und jeglichem Behandlungsarm deskriptiv dargestellt. War ein UE nach PT bereits in einem der AESI/konsolidierten Begriffe enthalten oder stellte das UE eine Abweichung eines Laborparameters dar, wurde dieses UE von der Auswahl ausgeschlossen. Nach diesem Vorgehen wurden folgende UE nach PT identifiziert (in abfallender Reihenfolge ihrer Häufigkeit im Verum-Arm in der Gesamttherapiephase – SQUIRE Studie – bezogen auf die Safety EGFR+ Population):

Übelkeit, Erbrechen, verringerter Appetit, Obstipation, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Alopezie, verringertes Gewicht, Pyrexie, Stomatitis und Schwindel.

Darstellung und statistische Analyse der individuellen UE

Neben einer deskriptiven Darstellung der Anteile der Patienten mit individuellen AESI/konsolidierten Begriffen und individuellen UE nach PT (für die Auswahl der individuellen UE, siehe obiger Absatz), jeweils nach Therapiephase und NCI-CTCAE Grad, erfolgten **inferenz-statistische Auswertungen nach Therapiephase** für folgende UE:

Nach AESI/konsolidiertem Begriff:

- Anämie
- Arterielle thromboembolische Ereignisse
- Fatigue
- Hautreaktionen
- Hypomagnesiämie
- Konjunktivitis
- Neutropenie
- Thrombozytopenie
- Venöse thromboembolische Ereignisse

Die Auswahl der UE konzentrierte sich auf die AESI/konsolidierte Begriffe und richtete sich nach medizinischen Fachurteilen.

UE können eine direkte Übertragung der Zielgröße Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein.

Bei einer Add-on Therapie, wie sie für die Kombination von Necitumumab mit Gemcitabin/Cisplatin vorliegt, ist die Vermeidung von verstärkenden Toxizitäten durch Necitumumab auf die durch die Chemotherapie hervorgerufenen UE als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Für klinische UE höherer Grade (nach NCI CTCAE), SUE und UE, die zum Therapieabbruch oder zum Tod führen, ist unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Andererseits stellen Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht unmittelbar wahrgenommen werden, kein direkt patientenrelevantes Ereignis dar, da hierdurch etwaig ausgelöste klinische UE, z.B. Dyspnoe bei Anämie, gesondert dokumentiert werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Entsprechend der in Abschnitt 4.3.2 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (SQUIRE Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1.). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

A priori definierte Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrare werden im SQUIRE CSR beschrieben [80].

Im Folgenden werden die Sensitivitätsanalysen kurz für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben zusammengefasst:

Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben

- Auswertungen auf Basis der Per-Protocol Population (PP Population) erfolgten, um den Einfluss einer Nichtberücksichtigung nicht-behandelter Patienten sowie von Patienten mit größeren Protokollabweichungen festzustellen. Die PP Population wurde im SAP, (Abschnitt 3.1.2) prädefiniert und vor Datenbankschluss identifiziert. Für die Definition der PP Population, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.
- Die Durchführung einer unstratifizierten Analyse erfolgte, um den Einfluss der Stratifizierung auf die Auswertung des Gesamtüberlebens zu bewerten.
- Eine weitere Auswertung fand auf Basis der ersten 844 aufgetretenen Ereignisse statt. Diese Anzahl entsprach der exakten Anzahl an Ereignissen, die aus der Fallzahlplanung des Studienprotokolls resultierte.
- Die primäre Analyse wurde für die potentiellen prognostischen Faktoren adjustiert, die als Strata bei der Randomisierung dienten. Trotz Randomisierung können kleinere Ungleichgewichte in anderen prognostischen Faktoren die Analyse des Gesamtüberlebens beeinflussen. Folglich wurde eine Auswertung durchgeführt, die die Sensitivität der primären Analyse bzgl. potentieller prognostischer Faktoren

untersuchte. Potentielle prognostische Faktoren waren die demografischen und Baselinecharakteristika Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Raucherhistorie, ECOG PS, Leukozytenanzahl, Hämoglobin, Thrombozytenanzahl, BMI sowie einer gepoolten Gruppe aus den potentiell prognostischen Faktoren Leukozytenanzahl, BMI, Hämoglobin und Thrombozytenanzahl (kategorisiert nach Vorliegen keines, eines, zweier, dreier oder aller vier dieser Faktoren). Basierend auf diesen potentiellen prognostischen Faktoren erfolgte eine schrittweise Cox-Regression, um die Stratifizierungsfaktoren für die Sensitivitätsanalyse auszuwählen..

- Eine Analyse zog für die stratifizierte Auswertung Gesamtüberlebens die Angaben aus dem eCRF anstelle der IVRS-Daten heran. Die Diskrepanzen der Angaben zu den Strata zwischen IVRS und im eCRF waren mit 9% relativ klein. Insbesondere trat ein Fehler bei der Randomisierung mittels IVRS für Patienten aus Korea auf, die fälschlicherweise dem Stratum Südamerika, Südafrika und Indien statt Ostasien zugeordnet wurden. Eine präspezifizierte Analyse untersuchte die Sensitivität der primären Analyse in Bezug auf die Datenquelle, die für die Stratifizierungsfaktoren herangezogen wurde.

Für das Gesamtüberleben werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 alle geplanten Sensitivitätsanalysen berichtet.

Sensitivitätsanalysen zum progressionsfreien Überleben:

Für das progressionsfreie Überleben wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um eine potentielle Verzerrung in der Erhebung des progressionsfreien Überlebens zu adressieren sowie die Robustheit der primären Analyse (Basis: ITT Population) zu beurteilen (für die Definition der ITT Population, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) [81].

Dies umfasste zunächst eine stratifizierte sowie eine unstratifizierte Analyse des progressionsfreien Überlebens auf Basis der PP Population, mittels multivariatem COX-Modell erfolgte eine bzgl. potentieller prognostischer Faktoren adjustierte Auswertung. Es wurde eine Auswertung auf Basis der Angaben im eCRF gegenüber den Angaben im IVRS umgesetzt. Zudem wurde die Robustheit der Ergebnisse anhand verschiedener Zensierungsregeln untersucht.

Aufgrund der Veränderung der Analyse Population zu EGFR+ Population wurden diese für die Studienpopulation vorgesehenen Sensitivitätsanalysen nicht durchgeführt. Sowohl bei der Auswertung zum Gesamtüberleben als auch zum progressionsfreien Überleben wurde zumindest die unstratifizierte Analyse dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Beschreibung und Begründung der dargestellten Subgruppen

Resultate zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und zur Sicherheit wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Das Ergebnis des jeweiligen Interaktionstests wurde als Beleg für eine Interaktion zwischen den Subgruppen gewertet, wenn ein p-Wert von $\leq 0,05$ vorlag, und als Hinweis auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen, wenn ein p-Wert zwischen $> 0,05 - < 0,20$ vorlag. Lag mindestens ein Hinweis oder aber ein Beleg auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen

vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen [7].

Gemäß SQUIRE Studienprotokoll und statistischen Analyseplan waren folgende Subgruppenanalysen geplant:

- Alter (< 65 vs. \geq 65 Jahre)
- Alter (< 70 vs. \geq 70 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)
- ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2)
- Raucherhistorie (Nichtraucher oder ex-leichte Raucher vs. Raucher)
- BMI bei Baseline (< 18,5 kg/m² oder \geq 35 kg/m² vs. \geq 18,5 kg/m² und < 35 kg/m²)
- Leukozytenanzahl bei Baseline (\leq 11 x 10⁹/L vs. > 11x10⁹/L)
- Hämoglobin bei Baseline (< 11,5 g/dL vs. \geq 11,5 g/dL)
- Thrombozytenanzahl bei Baseline (< 350 x 10⁹/L vs. \geq 350 x 10⁹/L)
- Ordinalskalierte Variable entsprechend der Anzahl der vorliegenden folgenden 4 Kriterien (z.B. Patienten mit 0 Risikofaktoren vs. 1 Risikofaktor vs. 2 Risikofaktoren vs. 3 Risikofaktoren vs. 4 Risikofaktoren). Abhängig von der Größe einer Subgruppe können einzelne Kategorien zusammengefasst werden, wie z.B. Patienten mit 0-1 Risikofaktor vs. \geq 2 Risikofaktoren. In diese Analyse eingeschlossene potentielle Risikofaktoren:
 - BMI < 18,5 kg/m² oder BMI \geq 35 kg/m²
 - Leukozytenanzahl > 11.000/ μ L (11 x 10⁹/L)
 - Hämoglobin < 11,5 g/dL
 - Thrombozytenanzahl \geq 350 x 10⁹/L
- Korea und Taiwan vs. sonstige Länder
- Ostasien (Korea, Taiwan, Singapur, Philippinen und Thailand) vs. sonstige Länder
- Osteuropa (einschließlich Russland, Polen, Ungarn, Rumänien, Kroatien, Serbien und Slowakei) vs. Ostasien vs. sonstige Länder
- Osteuropa vs. sonstige Länder
- jedes nicht-östliche Land mit mehr als 40 randomisierten Patienten vs. Ostasien vs. sonstige Länder
- jedes Land mit mehr als 40 randomisierten Patienten vs. sonstige Länder

Entsprechend der Angaben im statistischen Analyseplan hatten Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechraten gemäß der Zuweisung in die Behandlungsarme zu erfolgen, vorausgesetzt, dass eine ausreichende Anzahl von Ereignissen in der jeweiligen Subgruppe beobachtet wurde. Für jede dieser Analysen sollten äquivalente Verfahren zur Primäranalyse zur Anwendung kommen.

Auswahl der Subgruppen für die vorliegende Nutzenbewertung

Gemäß Modulvorlage ist die Darstellung der folgenden gruppenbildenden Merkmale obligatorisch: Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Zentrums- sowie Ländereffekte.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde hinsichtlich Krankheitsschwere zusätzlich zu den Subgruppen ECOG PS und Raucherhistorie post hoc eine weitere Subgruppe eingeführt, i. e. Fernmetastasen in der Leber.

Es werden zudem nur solche Subgruppen-Analysen nach Ländern und geografischer Region präsentiert, welche auch für den deutschen Versorgungskontext relevant sind. Somit wird die Auswertung Deutschland vs. sonstige Länder und Nordamerika, Europa, Australien vs. Südamerika, Südafrika, Indien vs. Ostasien dargestellt.

Aufgrund fehlender Relevanz für den deutschen Versorgungskontext wurde auf die Darstellung folgender Subgruppen verzichtet:

- Korea und Taiwan vs. sonstige Länder
- Ostasien (Korea, Taiwan, Singapur, Philippinen und Thailand) vs. sonstige Länder
- Osteuropa (einschließlich Russland, Polen, Ungarn, Rumänien, Kroatien, Serbien und Slowakei) vs. Ostasien vs. sonstige Länder
- Osteuropa vs. sonstige Länder
- jedes nicht-östliche Land mit mehr als 40 randomisierten Patienten vs. Ostasien vs. sonstige Länder
- jedes Land mit mehr als 40 randomisierten Patienten vs. sonstige Länder

Die Ergebnisse zu den Subgruppen nach BMI, Laborparametern und Anzahl von Risikofaktoren (fortan als zusätzliche Subgruppen bezeichnet) werden dargestellt, jedoch nicht zur Nutzenableitung in diesem Dossier herangezogen, da sie auf nicht validierten Annahmen beruhen und im Verlauf keinen Einfluss auf die Studienergebnisse zeigten. Die Ergebnisse der zusätzlichen Subgruppen sind zur Information in Modul 5 zu finden.

Nach den obigen Ausführungen wurden die Subgruppen im vorliegenden Dossier in obligatorische und zusätzliche Subgruppen eingeteilt:

Obligatorische Subgruppen:

- Alter

- Kategorie 1: < 70 Jahre vs. \geq 70 Jahre
- Kategorie 2: < 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre
- Geschlecht: weiblich vs. männlich
- Krankheitsschwere:
 - Auftreten von Fernmetastasen in der Leber: ja vs. nein
 - ECOG PS: 0 vs. 1 vs. 2
 - Raucherhistorie: Nichtraucher oder ex-leichte Raucher vs. Raucher
- Ethnische Zugehörigkeit: kaukasisch vs. nicht-kaukasisch
- Länder: Deutschland vs. sonstige Länder
- Geografische Region: Nordamerika, Europa, Australien vs. Südamerika, Südafrika, Indien vs. Ostasien

Zusätzliche Subgruppen (präspezifiziert gemäß SQUIRE SAP, aber nicht zur Nutzenableitung in Modul 4 herangezogen)

- BMI bei Baseline (< 18,5 kg/m² oder \geq 35 kg/m² vs. \geq 18,5 kg/m² und < 35 kg/m²)
- Leukozytenanzahl bei Baseline (\leq 11 x 10⁹/L vs. > 11x10⁹/L)
- Hämoglobin bei Baseline (< 11,5 g/dL vs. \geq 11,5 g/dL)
- Thrombozytenanzahl bei Baseline (< 350 x 10⁹/L vs. \geq 350 x 10⁹/L)
- Ordinal-skalierte Variable entsprechend der Anzahl der vorliegenden folgenden 4 Kriterien (z.B. Patienten mit 0 Risikofaktoren vs. 1 Risikofaktor vs. 2 Risikofaktoren vs. 3 Risikofaktoren vs. 4 Risikofaktoren). Abhängig von der Größe einer Subgruppe können einzelne Kategorien zusammengefasst werden, wie z.B. Patienten mit 0-1 Risikofaktor vs. \geq 2 Risikofaktoren. In diese Analyse eingeschlossene potentielle Risikofaktoren:
 - BMI < 18,5 kg/m² oder BMI \geq 35 kg/m²
 - Leukozytenanzahl > 11 x 10⁹/L
 - Hämoglobin < 11,5 g/dL
 - Thrombozytenanzahl \geq 350 x 10⁹/L

Begründung zur Darstellung der Subgruppen

Alter

Die Zulassungsbehörden *European Medicines Agency* (EMA) und die *Food and Drug Administration* (FDA) fordern, dass die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels insbesondere auch bei älteren Patienten untersucht wird. Dies beruht auf potenziellen altersbedingten Einflüssen auf die Pharmakokinetik [82, 83]. Gemäß dieser Definition der EMA umfasst die geriatrische Population Patienten im Alter ab 65 Jahren. Weiterhin sollen gemäß EMA, wenn möglich, auch Patienten noch höheren Alters in klinische Studien mit einbezogen werden.

Im vorliegenden Dossier werden für das Merkmal Alter 2 Schwellenwerte berücksichtigt: ein Schwellenwert von 70 Jahren (< 70 vs. \geq 70 Jahre) und ein Schwellenwert von 65 Jahren (< 65 vs. \geq 65 Jahre).

Dies trägt den Angaben der EMA, nach denen mindestens ein Drittel der Lungenkarzinompatienten 70 Jahre oder älter sind [84], sowie den Angaben des Robert Koch-Instituts Rechnung, welches das mittlere Erkrankungsalter bei Lungenkrebs im Jahre 2010 in Deutschland mit ca. 70 Jahren über beide Geschlechter beziffert [85].

Geschlecht

Analysen des Merkmals Geschlecht sind gemäß Modulvorlage ebenfalls als obligatorisch anzusehen. Dies trägt möglichen geschlechtsspezifischen Einflüssen (z.B. hinsichtlich Pharmakokinetik) Rechnung und wird auch seitens der EMA und FDA empfohlen [86-88].

Krankheitsschwere

Dieses in der Modulvorlage ebenfalls vorgegebene Merkmal wurde im vorliegenden Dossier nach den Merkmalen Vorliegen von Fernmetastasen in Leber, ECOG PS und Raucherhistorie operationalisiert.

Die Ausprägung dieser Merkmale besitzt prognostische Relevanz für die jeweiligen Patienten. So weisen Patienten mit Fernmetastasen in der Leber, einem ECOG PS von 2 [89] sowie Raucher [90-92] per se eine schlechtere Prognose auf als die Patienten ohne diese Merkmale.

Fernmetastasen: Das Auftreten von Fernmetastasen spiegelt die Krankheitsschwere wider und wird zur Klassifizierung des Lungenkarzinoms herangezogen [93]: Dabei sind Leber und Gehirn häufig von Fernmetastasen betroffen [93, 94].

Das Auftreten von Lebermetastasen ist generell ein Zeichen für eine fortgeschrittene Erkrankung. Wie eine Studie von Blankenburg und Kollegen (2010) zeigte, ist die mediane Gesamtüberlebenszeit respektive die 1-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit NSCLC und Lebermetastasen mit 2,2 Monaten respektive 4,7% im Vergleich zu Patienten mit anderen Metastasierungsorten am geringsten [95]. Metastasen in anderen Lokalisationen weisen einen geringeren Einfluss auf das Gesamtüberleben als Lebermetastasen auf.

Entsprechend wird im vorliegenden Dossier die Subgruppe Fernmetastasen in der Leber in der Ausprägung ja vs. nein dargestellt.

ECOG PS: Mittels ECOG PS wird der allgemeine physische Zustand eines Tumorpatienten erfasst. Im vorliegenden Dossier erfolgt die Einteilung analog zur SQUIRE Studie im Rahmen der Subgruppenanalyse in ECOG PS 0 vs. 1 vs. 2, wobei ein ECOG PS von 0 keine Einschränkung der Aktivität eines Patienten bedeutet, und ein Patient mit ECOG PS von 2 sich zwar noch selbst versorgen kann, aber nicht mehr arbeitsfähig ist [96].

Die EMA empfiehlt, dass Tumorpatienten im Rahmen klinischer Studien unter anderem anhand des Performance Status charakterisiert werden, da entsprechende Unterschiede eine Heterogenität der Studienpopulation begründen [18, 84].

Raucherhistorie: Mit der Subgruppenanalyse Raucherhistorie wird zwischen Nicht- oder ex-leichten Rauchern vs. Rauchern unterschieden. Generell konnte ein Zusammenhang zwischen Raucherhistorie und dem Auftreten eines Lungenkarzinoms gezeigt werden. Hierbei gibt es Unterschiede hinsichtlich der Lungenkarzinom-Subentitäten: eine besonders hohe Assoziation wurde zwischen dem plattenepithelialen NSCLC und Rauchen beobachtet [97]. Zudem stellt das Rauchen einen wesentlichen Risikofaktor für die bei diesen Patienten zu beobachtenden Komorbiditäten wie COPD, arteriosklerotische und kardiovaskuläre Ereignisse dar, was eine Auswirkung auf die Prognose haben kann [98].

Ethnische Zugehörigkeit

Beobachtete Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen basieren zum einen auf extrinsischen Faktoren (z.B. Umwelteinflüssen) und kulturellen Unterschieden (z.B. Ernährung und Tabak-/Alkoholkonsum). Zum anderen können auch intrinsische ethnische Faktoren einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben. Diese umfassen beispielsweise genetische Polymorphismen, Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Magermasse oder die Körperzusammensetzung. Auch die Interaktion von extrinsischen und intrinsischen Faktoren kann einen Einfluss auf den Therapieeffekt haben [99, 100]. Daher fordern auch EMA und FDA, im Rahmen klinischer Studien die ethnische Zugehörigkeit zu berücksichtigen [87, 100]. Im vorliegenden Dossier wird die ethnische Zugehörigkeit als kaukasisch vs. nicht-kaukasisch operationalisiert.

Länder

Gemäß Modulvorlage sollen Zentrums- und Ländereffekte im Rahmen der Subgruppenanalysen untersucht werden. Die Studiendurchführung kann sich trotz genauer Angaben im Protokoll zwischen verschiedenen Ländern unterscheiden. Zur Untersuchung möglicher Ländereffekte wird im vorliegenden Dossier zwischen Deutschland und sonstigen Ländern differenziert.

Geografische Region

Zusätzlich zu den Ländereffekten werden im vorliegenden Dossier die geografischen Regionen Nordamerika, Europa, Australien vs. Südamerika, Südafrika, Indien vs. Ostasien in den Subgruppenanalysen dargestellt.

Auch zwischen geografischen Regionen können mögliche Unterschiede in der lokalen Vorgehensweise einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben. Weiterhin können, wie oben beschrieben, auch ethnische Faktoren aufgrund unterschiedlicher ethnischer Zusammensetzung der Bevölkerung der geographischen Regionen einen Einfluss auf den Therapieeffekt haben.

Durchführung der Subgruppen-Analysen

Für alle a priori definierten Subgruppenanalysen wurden ausschließlich solche Trennpunkte verwendet, die im Studienprotokoll präspezifiziert waren.

Für die gemäß VerfO durchzuführenden Analysen zu den potentiellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums-/Ländereffekten werden alle Interaktionsterme tabellarisch dargestellt und die Resultate zu den patientenrelevanten Endpunkten im Detail für Merkmale/Modifikatoren berichtet, für welche sich ein signifikanter Interaktionstest zum Niveau $\alpha = 0,2$ (entsprechend einem p-Wert zur Signifikanz des Interaktionstests von $< 0,2$) im Detail beschrieben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin eine direkt vergleichende Studie gegen Gemcitabin und Cisplatin vorliegt (SQUIRE), wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt und es wird auf die Darstellung der Methodik verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.1.1.1)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<SQUIRE I4X-IE-JFCC (NCT00981058)>	ja	ja	Abgeschlossen	Beginn: 01/2010 Datenbank-schluss nach Validierung: 19. Juli 2013	Gemcitabin/Cisplatin + Necitumumab (GC+N-Arm), Gemcitabin/Cisplatin (GC-Arm)
<I4X-JE-JFCM (NCT01763788)>	nein	ja	Laufend ^a	Beginn: 05/2013	Gemcitabin/Cisplatin + Necitumumab, Gemcitabin/Cisplatin
<I4X-MC-JFCL (NCT01769391)>	nein	ja	Laufend ^a	Beginn: 02/2013	Paclitaxel/Carboplatin + Necitumumab, Paclitaxel/Carboplatin
a. Basierend auf Last-Patient-Visit. Stand: 22. Januar 2016.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Aufgelistet sind alle RCTs mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel, die im Anwendungsgebiet ‚erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelalem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben‘ geplant, laufend oder durchgeführt worden sind (Stand: 22. Januar 2016).

Es liegt eine weitere Phase 3 Studie in einer vom plattenepithelialen NSCLC unterschiedlichen Indikation vor: Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms untersuchte die INSPIRE Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00982111) die Wirksamkeit und Sicherheit von Nectinumumab in der Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit einer, im Vergleich zur SQUIRE Studie, unterschiedlichen Kombinationschemotherapie. Aufgrund eines Ungleichgewichts der Häufigkeit von Todesfällen in Folge nachgewiesener oder möglicher thromboembolischer Ereignisse zwischen den beiden Behandlungsarmen (Nectinumumab plus Pemetrexed/Cisplatin versus Pemetrexed/Cisplatin allein) wurde die Rekrutierung in die INSPIRE Studie frühzeitig beendet. Nachdem in der INSPIRE Studie sowohl die Patientenpopulation als auch die Art der Kombinationschemotherapie unterschiedlich zur SQUIRE Studie und zur zugelassenen Indikation sind, sind die Ergebnisse der INSPIRE Studie im Rahmen dieses Nutzendossiers nicht relevant.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
<I4X-JE-JFCM (NCT01763788)>	Zum Zeitpunkt der Einreichung der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Necitumumab liegen noch keine Ergebnisse vor; verletzt Einschlusskriterium E8.
<I4X-MC-JFCL (NCT01769391)>	Die Intervention und Vergleichstherapie verletzen die Einschlusskriterien E2 und E3.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

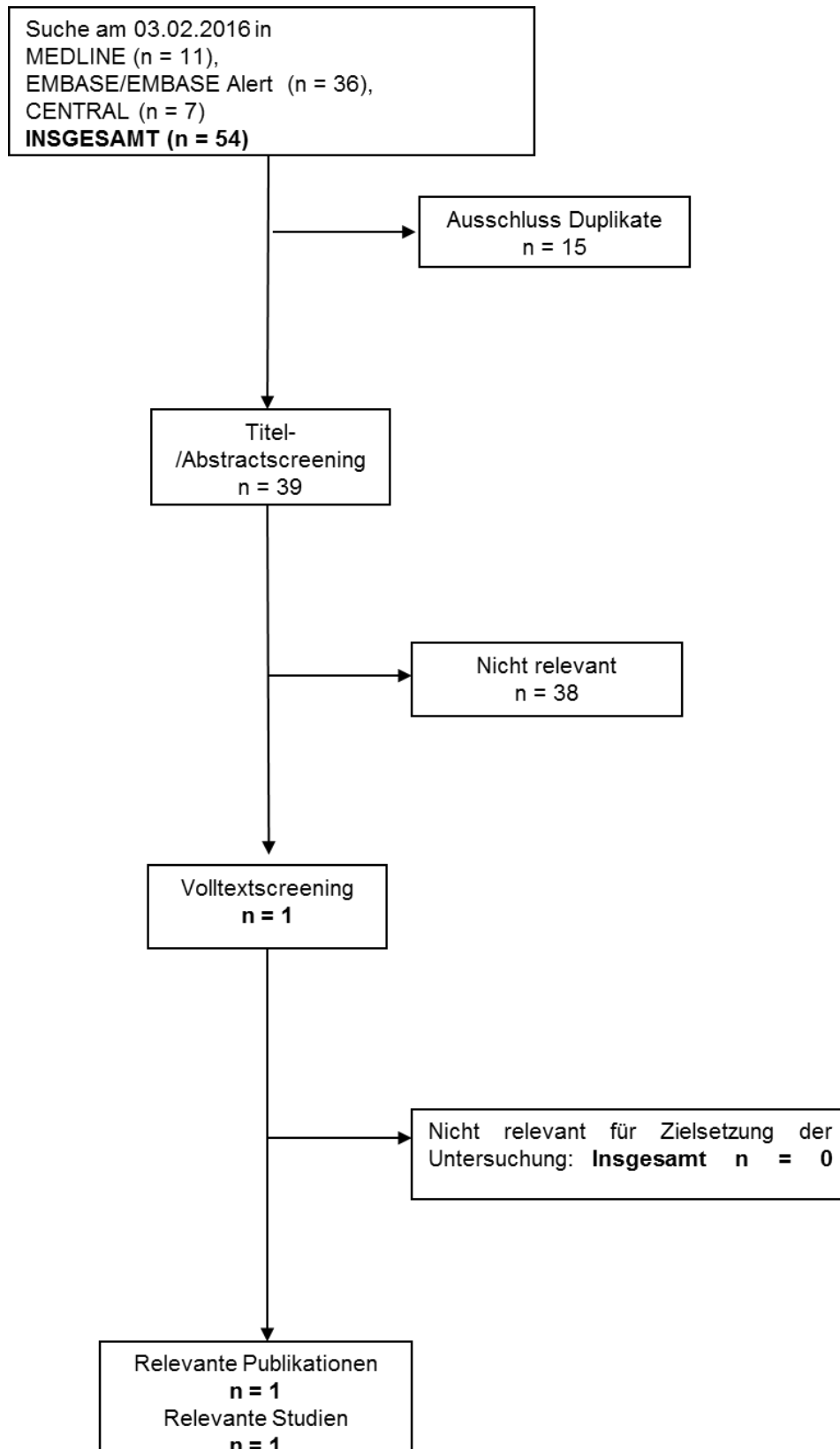


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine bibliografische Suche nach Publikationen zu Studien wurde am 03. Februar 2016 in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und EMBASE[®] Alert sowie in CENTRAL durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten, sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 1 Publikation, welche im Volltext gesichtet wurden. Letztlich wurde über die bibliografische Literaturrecherche eine relevante Volltextpublikation identifiziert [101]. Diese Publikation ist der Zulassungsstudie SQUIRE zuzuordnen. Eine weitere Publikation, welche spezifisch die Daten zur deutschen Subpopulation beschreibt, ist in Vorbereitung.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
<SQUIRE>	ClinicalTrials.gov: [102] ICTRP: [103] EU-CTR: [104] PharmNet.Bund: [105]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in Studienregistern wurde am 01. Februar 2016 für alle Register durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<SQUIRE>	Ja	ja	nein	ja [80]	ja ClinicalTrials.gov: [102] ICTRP: [103] EU-CTR: [104] PharmNet.Bund: [105]	ja [101]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<SQUIRE>	RCT, offen, 2-armig parallel, multizentrisch, international.	Erwachsene Patienten mit metastasiertem plattenepitheliale NSCLC (Stadium IV) ohne vorangegangene Anti-Tumor-Therapie für diese Erkrankung.	Zahl der randomisierten Patienten: 1.093. <u>GC-N-Arm:</u> Gemcitabin/Cisplatin + Necitumumab (N = 545); <u>GC-Arm:</u> Gemcitabin/Cisplatin (N = 548)	<u>Behandlung:</u> <u>GC+N-Arm:</u> Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin für bis zu 6 Zyklen a 21 Tage. Patienten, die nach Beendigung der Gemcitabin/Cisplatin Chemotherapie keinen Progress aufwiesen, erhielten im Anschluss eine Necitumumab Monotherapie bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität. <u>GC-Arm:</u> Gemcitabin und Cisplatin für bis zu 6 Zyklen a 21 Tage. Patienten mit einem mind. stabilen Krankheitsverlauf bzgl. des Tumoransprechens nach Beendigung der	<u>Ort:</u> Multizentrisch, international; 184 Zentren in 26 Ländern: USA, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Kroatien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Italien, Koreanische Republik, Philippinen, Polen, Portugal , Rumänien, Russische Föderation, Serbien, Slowakei, Singapur, Südafrika, Spanien, Taiwan, Thailand, Großbritannien. <u>Zeitraum:</u> <u>Erster Patient</u> <u>randomisiert:</u> 07. Januar 2010 <u>Stichtag der</u>	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben (OS) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) Endpunkte zur Krankheits- symptomatik (LCSS) Endpunkte zur gesundheits- bezogenen Lebensqualität (EQ-5D, LCSS) Endpunkte zur Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<u>Datenerfassung für die finale Analyse:</u> 17. Juni 2013. <u>Datenbankschluss:</u> 19. Juli 2013.		
Gemcitabin/Cisplatin Chemotherapie wurden weiter beobachtet. Die Verabreichung einer zusätzlichen systemischen Anti-Tumor-Therapie war nicht gestattet, bis ein Fortschreiten der Krankheit festgestellt wurde (Studienende- Visite).				<u>Studienende</u> -Visite fand innerhalb von 7 Tagen nach der Dokumentation des Krankheitsprogress statt.			<u>Nachbeobachtung:</u> Alle 2 Monate zu Überlebensstatus, folgenden systemischen Therapien, Progression und Sicherheitsaspekten, bis zum Lebensende oder bis zum Ende der Studie.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	GC+N N = 545	GC N = 548	Weitere Behandlungs- charakteristika
<SQUIRE>	<p>Gemcitabin: 1.250 mg/m² (i.v. über 30 min) an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen-Zyklus (max. 6 Zyklen).</p> <p>Cisplatin: 75 mg/m² (i.v. über 120 min) an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus (max. 6 Zyklen).</p> <p>Necitumumab: 800 mg (Fixdosis, i.v. über mindestens 50 min) an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus.</p>	<p>Gemcitabin: 1.250 mg/m² (i.v. über 30 min) an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus (max. 6 Zyklen).</p> <p>Cisplatin: 75 mg/m² (i.v. über 120 min) an Tag 1 eines 3-wöchigen-Zyklus (max. 6 Zyklen).</p>	<p>Patienten im GC+N-Arm erhielten Necitumumab (zunächst in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin für maximal 6 Zyklen und anschließend als Monotherapie) bis zum Nachweis einer Progression mittels radiographischer Untersuchungen, toxizitätsbedingten Beendigung der Behandlung, Noncompliance mit dem Studienprotokoll oder bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme.</p> <p>Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielten Gemcitabin und Cisplatin für bis zu 6 Zyklen bzw. bis zum Nachweis einer Progression mittels radiographischer Untersuchungen, toxizitätsbedingten Beendigung der Behandlung, Noncompliance mit dem Studienprotokoll oder bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme.</p>

Beschreibung der SQUIRE Studie

SQUIRE Studiendesign

Die SQUIRE Studie ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, 2-armige, offene Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem, plattenepitheliale NSCLC (Stadium IV).

Zielkriterien der SQUIRE Studie

Das primäre Zielkriterium der Studie war das Gesamtüberleben; sekundäre Zielkriterien beinhalteten progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechraten, Dauer bis zum Therapieversagen, Lebensqualität, Sicherheitsprofil der experimentellen Therapie sowie Pharmakokinetik und Immunogenität von Necitumumab. Die Beschreibung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgt in den jeweiligen Tabellen in den folgenden Abschnitten.

Diagnose und Haupteinschluss- bzw. Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einem plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV (nach ‚American Joint Committee of Cancer [AJCC]‘, 7. Auflage [106]) und einem ECOG PS von 0-2. Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits zuvor eine Anti-Tumor-Therapie zur Behandlung des metastasierten Stadiums des NSCLC erhalten hatten. Eine adjuvante/neoadjuvante systemische Chemotherapie war erlaubt, falls der Abstand zur Studienteilnahme mindestens 12 Monate betrug. Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte unabhängig vom EGFR-Expressionsstatus im Tumorgewebe.

Randomisierung

Die Randomisierung der Patienten in die beiden Behandlungsarme (GC+N oder GC) erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde nach ECOG PS (0-1 vs. 2) und geografischer Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien) stratifiziert.

Behandlungsregime und Dauer der Behandlung

Das Behandlungsregime für Gemcitabin und Cisplatin war für beide Behandlungsarme wie folgt: Gemcitabin 1.250 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) wurde an Tag 1 und 8 eines Zyklus, Cisplatin 75 mg/m^2 KOF an Tag 1 eines Zyklus verabreicht. Ein Zyklus betrug jeweils 21 Tage. Die Gabe von Gemcitabin und Cisplatin erfolgte für bis zu 6 Zyklen bzw. bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität.

Im GC+N-Arm wurde Necitumumab intravenös in einer Dosierung von 800 mg an Tag 1 und 8 eines Zyklus verabreicht. Patienten, die keine fortschreitende Erkrankung nach Beendigung der Gemcitabin/Cisplatin-Chemotherapie zeigten, erhielten Necitumumab in gleicher Dosierung als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität (Tabelle 4-8).

Abbildung 4-2 zeigt eine Übersicht zum Design der SQUIRE Studie.

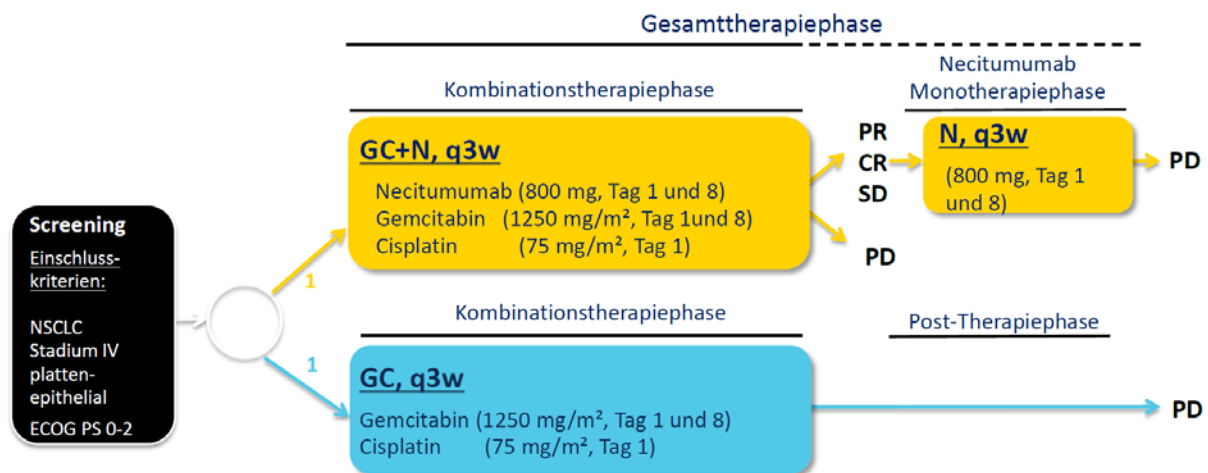


Abbildung 4-2: Design der SQUIRE-Studie

CR: Kompletteremission; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD: Krankheitsprogression; PR: partielle Remission; q3w: Zyklusdauer 3 Wochen; SD: stabile Erkrankung.

Aufgrund des SQUIRE Studiendesigns war die Länge der Gesamttherapiephase in den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich:

Im GC+N-Arm setzt sich die Gesamttherapiephase aus der Kombinationstherapiephase (Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bis zu 6 Zyklen) und einer Necitumumab Monotherapiephase (bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität für solche Patienten, welche nach Beendigung der Gemcitabin/Cisplatin Chemotherapie keinen Progress hatten) zusammen.

Im GC-Arm beschränkt sich die Gesamttherapiephase auf die Verabreichung von Gemcitabin/Cisplatin für bis zu 6 Zyklen und entspricht damit der Kombinationstherapiephase. Die Patienten im GC-Arm mit einer mindestens stabilen Erkrankung (engl.: ‚stable disease‘) nach Beendigung der Chemotherapie wurden weiter beobachtet (Bezeichnung im vorliegenden Dossier: Post-Therapiephase). Die Verabreichung einer zusätzlichen systemischen Anti-Tumor-Therapie war nicht gestattet, bis ein Fortschreiten der Krankheit festgestellt wurde.

Für Patienten beider Behandlungsarme erfolgten nach PD Nachbeobachtungen in 2-monatlichen Abständen zum Überlebensstatus, folgenden systemischen Therapien, Progression und Sicherheitsaspekten bis zum Lebensende oder Ende der Studie.

Statistische Auswertung

Folgende Populationen wurden für die statistische Auswertung der Studienergebnisse im CSR definiert:

- ITT Population: Alle randomisierten Patienten mit Zuteilung in die Behandlungsarme entsprechend ihrer Randomisierung.
- Safety Population (Sicherheitspopulation): Alle Patienten, die jegliche Dosis einer der Studienmedikationen im Rahmen der Studie erhielten, mit Zuteilung in den Behandlungsarm entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Behandlung.
- Per-Protokoll-Population (PP Population): Alle randomisierten und behandelten Patienten, für die keine Protokollverletzung von wesentlicher Bedeutung (vor Sperrung der Datenbank im SAP definiert, als Anhang diesem Bericht [81] beigelegt) im Verlauf der Studie vorlag.
- Translationale Forschungspopulation (TR): Alle Patienten in der Safety Population, für die ein auswertbares Ergebnis für den EGFR-H-Score (kurz: H-Score) vorlag.

Die TR Population wurde zur Untersuchung des Verhältnisses des EGFR-Expressionsstatus zu Wirksamkeitsendpunkten herangezogen.

Die finale Auswertung der Studie erfolgte plangemäß mit dem Erreichen der angestrebten Zahl an Ereignissen. Mit der dritten Änderung des Studienprotokolls (Version 3.0 vom 09. Juni 2011) wurde die statistische Power der Studie mittels einer Erhöhung der Fallzahl von 947 auf 1.080 Patienten (entsprechend 85% auf 90%) gesteigert. Die Erhöhung der Fallzahl erfolgte bei anhaltender Verblindung des Sponsors (bis zum finalen Datenbankschluss) bezüglich der Wirksamkeitsdaten. Die finale Analyse war entsprechend nach dem Auftreten von 844 Ereignissen (Todesfällen) vorgesehen.

Zwischenauswertungen bezüglich der Sicherheit wurden unter der Aufsicht des IDMC (Independent Data Monitoring Committee) bei fortbestehender Verblindung des Sponsors vorgenommen. Insgesamt erfolgten über die Studiendauer 15 Reviews. Bei allen Meetings empfahl das IDMC die Fortsetzung der Studie ohne Vornahme von Modifikationen.

Beschreibung der SQUIRE Studienpopulation

Die SQUIRE Studie wurde an 184 Zentren in 26 Ländern mit insgesamt 1.093 randomisierten Patienten (545 Patienten im GC+N-Arm und 548 Patienten im GC-Arm, entspricht der ITT Population) durchgeführt.

Die Safety Population umfasste 538 Patienten im GC+N-Arm und 541 Patienten im GC-Arm; die PP Population enthielt 535 Patienten im GC+N-Arm und 537 Patienten im GC-Arm.

Die TR Population enthielt 486 Patienten im GC+N-Arm und 496 Patienten im GC-Arm. Bezogen auf die ITT Population entspricht dies 89,2% bzw. 90,5% der Patienten im GC+N- und GC-Arm mit einem auswertbaren EGFR-H-Score.

Am Stichtag der Datenerfassung (17. Juni 2013) für die finale Analyse erhielten noch 9 Patienten im GC+N-Arm und kein Patient im GC-Arm Studienmedikation. Sieben Patienten im GC+N-Arm und 9 Patienten im GC-Arm waren zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie (d.h. Nachbeobachtung zu Überlebensstatus, folgende systemische Therapien, radiographischer Befundung zu Krankheitsprogression und/oder zu Sicherheitsaspekten).

SQUIRE Studienpopulation versus Zielpopulation des Anwendungsgebiets laut Fachinformation

Im Verlauf des Zulassungsverfahrens für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, plattenepithelialen NSCLC wurde die Zielpopulation des Anwendungsgebiets auf Patienten mit einem EGFR exprimierenden Tumor eingegrenzt.

Gemäß SQUIRE Studienprotokoll war der EGFR-Expressionsstatus kein Einschlusskriterium für die Studienteilnahme.

Eine a priori geplante exploratorische Analyse gemäß SQUIRE SAP untersuchte das Verhältnis zwischen EGFR-Expression und den Wirksamkeitsvariablen Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben.

Der EGFR-Expressionsstatus auf der Zelloberfläche wurde mittels IHC bestimmt und quantifiziert. Die Quantifizierung im sogenannten H-Score erfolgte unter Multiplikation der immunhistochemisch determinierten Signalstärke (Kategorien 0-3 entsprechend keiner, schwacher, mäßiger und starker Färbung) der EGFR-Expression und dem Anteil der EGFR-positiven Zellen (0%-100%), resultierend in einer Spanne des kontinuierlichen H-Score von 0-300. Die Formel zur Bestimmung des H-Scores ist die Folgende:

$$\text{H-Score} = 0 \times \% \text{ Tumorzellen ohne EGFR-Expression} + 1 \times \% \text{ Tumorzellen mit EGFR-Expressionsstärke 1} + 2 \times \% \text{ Tumorzellen mit EGFR-Expressionsstärke 2} + 3 \times \% \text{ Tumorzellen mit EGFR-Expressionsstärke 3.}$$

Von den insgesamt 982 Patienten mit einem auswertbaren EGFR-Status (486 Patienten im GC+N-Arm und 496 Patienten im GC-Arm) wiesen 95,2% der Patienten eine Tumorprobe mit einer positiven EGFR-Expression auf; nur 4,8% der Patienten (24 [4,9%] Patienten im GC+N-Arm und 23 [4,6%] Patienten im GC-Arm) hatten eine EGFR-negative Tumorprobe (H-Score = 0).

Der Zusammenhang zwischen der EGFR-Expressionsstärke mit einem Schwellenwert von H-Score = 200 ergab keine konsistenten Ergebnisse über die Wirksamkeitsvariablen Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben. Der Schwellenwert von 200 war retrospektiv ausgehend von den Ergebnissen der FLEX Studie definiert worden [107].

Für Patienten mit Tumoren ohne nachweisbare EGFR-Expression (H-Score = 0) zeigte die Hinzunahme von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierenden Chemotherapie keinen Vorteil im Vergleich zur Chemotherapie allein bzgl. Gesamtüberleben. Vor dem Hintergrund der Eigenschaften von Necitumumab als anti-EGFR-Antikörper scheint diese Beobachtung biologisch und medizinisch plausibel, was auch durch das CHMP im Assessment Report festgestellt wurde [19, 80, 108]

Dieser Befund führte letztlich zu einer Eingrenzung der Zielpopulation in der Indikation auf Patienten mit einem EGFR exprimierenden Tumor.

Nachdem sich die im Rahmen der Zulassung einschließlich der im SQUIRE CSR dargestellten primären und sekundären Analysen zu Wirksamkeit und Sicherheit auf die ITT bzw. PP Population beziehen, wurden eigens für das vorliegende Dossier die in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten Endpunkte sowie die Subgruppenanalysen einer post hoc Analyse unter Ausschluss der Daten von Patienten mit EGFR-negativen Tumoren und von Patienten ohne Informationen über den EGFR-Status unterzogen. Fortan werden die daraus resultierenden Populationen als ITT EGFR+ Population (GC+N-Arm: 462 Patienten; GC-Arm: 473 Patienten) und Safety EGFR+ Population (GC+N-Arm: 456 Patienten; GC-Arm: 468 Patienten) bezeichnet. Dies entspricht ca. 85% der ursprünglichen ITT bzw. Safety Population.

In den folgenden Absätzen werden die demographischen und Baseline-Charakteristika der Zielpopulation des Labels entsprechend der ITT EGFR+ Population dargestellt.

Tabelle 4-9 stellt die demographischen, Baseline-, und Krankheitscharakteristika basierend auf der ITT EGFR+ Population dar.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische, Baseline- und Krankheitscharakteristika nach Behandlungsarm – RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Merkmal	GC+N N = 462	GC N = 473
Alter (Jahre)		
Median	62	62
Min-max	35 - 84	32 - 86
Altersgruppen (Anzahl [%])		
<65 Jahre	285 (61,7%)	296 (62,6%)
≥65 Jahre	177 (38,3%)	177 (37,4%)
<70 Jahre	380 (82,3%)	396 (83,7%)
≥70 Jahre	82 (17,7%)	77 (16,3%)
Geschlecht (Anzahl [%])		
Weiblich	81 (17,5%)	73 (15,4%)
Männlich	381 (82,5%)	400 (84,6%)
ECOG PS bei Baseline (Anzahl [%])^a		
0	138 (29,9%)	158 (33,4%)
1	280 (60,6%)	278 (58,8%)
2	44 (9,5%)	37 (7,8%)
Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])		
Kaukasier	388 (84,0%)	396 (83,7%)
Asiaten	36 (7,8%)	38 (8,0%)
Schwarz oder Afro-amerikaner	4 (0,9%)	6 (1,3%)
Sonstige	34 (7,4%)	33 (7,0%)
Raucherhistorie (Anzahl [%])		
Nichtraucher oder ex-leichte Raucher	37 (8,0%)	43 (9,1%)
Raucher	424 (91,8%)	430 (90,9%)
Unbekannt	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Geografische Region (Anzahl [%])		
Nordamerika, Europa, Australien	400 (86,6%)	407 (86,0%)
Südamerika, Südafrika, Indien	47 (10,2%)	50 (10,6%)
Ostasien	15 (3,2%)	16 (3,4%)
Von Metastasen betroffene Organe/Gewebe (Anzahl [%])		
1	42 (9,1%)	45 (9,5%)
2	164 (35,5%)	175 (37,0%)
>2	256 (55,4%)	253 (53,5%)
Lokalisation der Metastasen (Anzahl [%])		
Knochen	103 (22,3%)	108 (22,8%)
Gehirn	20 (4,3%)	24 (5,1%)
Leber	89 (19,3%)	96 (20,3%)
Lunge	381 (82,5%)	391 (82,7%)
Lymphknoten	368 (79,7%)	389 (82,2%)
Peritoneum	14 (3,0%)	12 (2,5%)
Pleura	126 (27,3%)	135 (28,5%)
Haut	9 (1,9%)	6 (1,3%)

Merkmal	GC+N N = 462	GC N = 473
Weichteile	22 (4,8%)	19 (4,0%)
Weitere	134 (29,0%)	121 (25,6%)

a. Ein Patient mit ECOG PS 3 wurde randomisiert, erhielt aber keine Behandlung.
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status.

Das mediane Alter (min-max) der Patienten über beide Behandlungsarme betrug 62,0 (32-86) Jahre. Ca. ein Drittel der Patienten war ≥ 65 Jahre alt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten war männlich (83,5% Männer vs. 16,5% Frauen) und kaukasischer ethnischer Zugehörigkeit (ca. 84%). Die meisten Patienten hatten einen ECOG PS 1 (59,7%), gefolgt von ECOG PS 0 (31,7%) und ECOG PS 2 (8,7%). Über 90% der Patienten waren Raucher.

Über 80% der Patienten wiesen jeweils Metastasen in Lunge und Lymphknoten auf. Der Anteil der Patienten mit Metastasen in Knochen und Gehirn betrug ca. 22% bzw. 5%. Ungefähr ein Fünftel der Patienten hatten Metastasen in der Leber.

Die demographischen, Baseline- und Krankheitscharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen in der ITT EGFR+ Population sehr ausgeglichen.

Die ITT EGFR+ Population und die ITT Population [101 {Eli Lilly and Company, 2015 #99}] waren hinsichtlich der Verteilung der demographischen, Baseline- und Krankheitscharakteristika zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Herausrechnung der Patienten mit EGFR-negativen Tumoren aus der Gesamtpopulation zu keiner Beeinflussung der Strukturgleichheit der Behandlungsarme führte.

Tabelle 4-10 zeigt die Poststudien-Therapien in beiden Behandlungsarme basierend auf der ITT EGFR+ Population.

Tabelle 4-10: Poststudien-Therapien nach Behandlungsarm – RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Merkmal	GC+N N = 462	GC N = 473
Poststudien-Therapie		
Carboplatin/Paclitaxel	13 (2,8%)	12 (2,5%)
Cisplatin/Docetaxel	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Cisplatin/Gemcitabin	8 (1,7%)	12 (2,5%)
Cisplatin/Vinorelbin	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Docetaxel	148 (32,0%)	114 (24,1%)
Erlotinib	51 (11,0%)	65 (13,7%)
Gemcitabin	11 (2,4%)	10 (2,1%)
Gemcitabin/Vinorelbin	2 (0,4%)	0 (0,0%)
Paclitaxel/Cisplatin	2 (0,4%)	0 (0,0%)
Pemetrexed	4 (0,9%)	1 (0,2%)
Vinorelbin	35 (7,6%)	29 (6,1%)
Keine	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Sonstige	71 (15,4%)	79 (16,7%)

GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab.

Die Poststudien-Therapien waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die am häufigsten verabreichte Poststudien-Therapie war Docetaxel mit 32,0% im GC+N-Arm und 24,1% im GC-Arm.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Zusammenfassung des SQUIRE Studiendesigns und der Studienpopulation ist im vorigen Absatz beschrieben.

Falls nicht gesondert spezifiziert, bezieht sich die Beschreibung der demographischen und Baseline-Charakteristika auf die ITT EGFR+ Population.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Necitumumab herangezogenen SQUIRE Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns durch die Patientenpopulation gegeben, wie im Folgenden erörtert wird:

In der SQUIRE Studie erfolgte die Einteilung der Patienten hinsichtlich des Tumor-Stadiums nach AJCC, 7. Auflage, und entspricht damit der von der S3-Leitlinie empfohlenen Stadieneinteilung nach UICC [106, 109]. Damit entspricht die Klassifikation der Erkrankung dem deutschen Versorgungskontext und erlaubt dahingehend eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse.

Das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose unabhängig von Krankheitsstadium und der tatsächlich verabreichten Therapie liegt gemäß deutscher Krebsregisterdaten für beide Geschlechter bei ca. 70 Jahren. Mit einer Altersspanne von 32 bis 86 Jahren und einem medianen Alter von 62,0 Jahren sind die in die SQUIRE Studie eingeschlossenen Patienten mit einem EGFR-exprimierenden Tumor altersdemografisch grundsätzlich mit der entsprechenden Zielpopulation in Deutschland vergleichbar.

Der Anteil kaukasischer Patienten in der SQUIRE Studie betrug 84%. Darüber hinaus stammte ca. ein Zehntel der Studienteilnehmer aus Deutschland. Dies wird als ausreichend für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext betrachtet.

Gemäß deutscher Krebsregisterdaten tritt das Plattenepithelkarzinom wesentlich häufiger bei Männern als bei Frauen auf (siehe auch die Beschreibung der Erkrankung im Modul 3). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied war in der Population in der SQUIRE Studie ausreichend abgebildet.

In die SQUIRE Studie wurden auch Patienten mit einem ECOG PS 2 zusätzlich zu Patienten mit besserem ECOG PS eingeschlossen. Die Verteilung der Patienten mit einem ECOG PS 0, 1 und 2 in der SQUIRE Studie ist charakteristisch für Patienten der Zielpopulation, die sich häufig in einem reduzierten Allgemeinzustand befinden.

Weiterhin ist der hohe Anteil von Patienten mit einer Raucheranamnese (über 90%) charakteristisch für Patienten der Zielpopulation.

Zudem wird davon ausgegangen, dass die in der SQUIRE Studie berichtete Häufigkeit der Patienten mit einer primär kurativ intendierten Therapie und einem anschließenden Rückfall der entspricht, welche in der deutschen Versorgungsrealität auftritt. Das gleiche trifft für die Verteilung der Metastasenlokalisationen beim plattenepithelialen NSCLC zu.

Aus Sicht des G-BA befinden sich die Patienten im Anwendungsgebiet im Stadium IIIB/IV ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie, die Behandlung erfolgt also palliativ [2]. Die deutsche S3-Leitlinie geht für Patienten im palliativen Stadium IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio) und Stadium IV von einem Gesamtkollektiv aus und gibt daher keine separaten Therapieempfehlungen [109]. Entsprechend des fließenden Übergangs zwischen den palliativen Stadien IIIB/IV, was sich in den gemeinsamen Therapieempfehlungen und der ähnlichen Prognose für diese Patienten zeigt, werden die Ergebnisse der Studie als übertragbar auf Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium mit palliativem Therapieansatz betrachtet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-A.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<SQUIRE>	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der randomisierten, 2-armigen, offenen Phase 3 Studie SQUIRE wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 unter Balancierung der Stratifizierungsfaktoren ECOG PS (0-1 vs. 2) und geografische Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien) randomisiert auf die beiden Behandlungsarme verteilt. Die zentrale Zuteilung in Form permutierter Blockrandomisierung (Blockgrösse 4) wurde mittels IVRS (Interactive Voice Response System) oder IWRS (Interactive Web Response System) umgesetzt. Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde so bis zur Zuteilung gewährleistet.

Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, da es aufgrund des akneiformen Hautausschlags (Rash), der als Klasseneffekt einer EGFR-Inhibition in Häufigkeit und Ausprägung im GC+N-Arm erhöht zu erwarten war, generell nicht möglich wäre, eine Verblindung von Patienten und Prüfärzten aufrecht zu erhalten. Um die Integrität der Studienergebnisse zu bewahren, erfolgte der Zugang zu aggregierten Daten in der klinischen Datenbank für den pU bis nach Schließung der Datenbank verblindet; nur im Falle des Auftretens von SUE wurde die Verblindung aufgehoben.

Das offene Studiendesign entspricht den Designs anderer klinischer Studien, in denen EGFR-Inhibitoren untersucht wurden.

Weder der Abgleich des CSR [80] mit dem SAP [81] noch der Vergleich des CSR mit der Publikation von Thatcher et al (2015) [101] zeigte Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das durch die fehlende Verblindung grundsätzlich bestehende Verzerrungspotential wird bei der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Endpunkt Gesamtüberleben>	<Endpunkt Progressionsfreies Überleben>	<Endpunkte zur Krankheits-symptomatik>	<Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität>	<Endpunkte zur Sicherheit>
	OS	PFS	LCSS (LCSS Items 1-6 u. ASBI)	LCSS, (LCSS Items 7-9, GTIC und LCSS Total Score)	EQ-5D Jegliche UE, UE ≥ 3, SUE, Behandlungs- abbruch wegen UE, UE die zum Tode führten, individuelle UE
<SQUIRE>	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT**4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
<SQUIRE>	Primärer Endpunkt in der SQUIRE Studie war das Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Sterbedatum des Patienten (jegliche Todesursache). Die finale Analyse war entsprechend nach dem Auftreten von 844 Ereignissen (Todesfällen) vorgesehen Für Patienten, welche zum Zeitpunkt des Datenschnittes für die finale Analyse (data cut-off for final analysis) noch am Leben waren, Patienten lost to follow-up sowie Patienten, die ihre Zustimmung auch für die Nachbeobachtung widerrufen hatten, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den das Überleben des Patienten bekannt war.
OS: Overall Survival	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-A.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<SQUIRE>	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben, der anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, ist eine Beeinflussung bzw. Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns auszuschließen.

Der Behandlungsarmvergleich erfolgte im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie mit geringem Verzerrungspotential. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein.

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in der SQUIRE Studie. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT Population und post hoc basierend auf der ITT EGFR+ Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Behandlungsarmvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte.

Die post hoc erfolgte Einschränkung der Population auf Patienten mit einem EGFR exprimierenden Tumor ändert nicht die Einschätzung des Verzerrungspotentials.

Weder die Berichterstattung im CSR [80] noch der Vergleich mit der Publikation [101] liefert Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-15 stellt die Ergebnisse für das Gesamtüberleben in der ITT EGFR+ Population dar.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtüberleben in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC		GC+N vs. GC HR [95% KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median OS in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median OS in Monaten [95% KI]	
SQUIRE					
Mortalität					
Gesamt- überleben (OS)	348 / 462 (75,3)	11,7 [10,7; 12,9]	389 / 473 (82,2)	10,0 [8,9; 11,4]	0,79 [0,69; 0,92] 0,002
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten in der Analyse mit Ereignis ‚Tod‘; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben (engl.: overall survival). p-Werte wurden mittels Log-Rank Test bestimmt; HR und p-Wert sind nach ECOG Performance Status (0-1 vs. 2) und der geografischen Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien) stratifiziert.					

Insgesamt wurden 348 (75,3%) Todesfälle im GC+N-Arm und 389 (82,2%) Todesfälle im GC-Arm beobachtet. Das mediane [95% KI] Gesamtüberleben im GC+N-Arm war länger als im GC-Arm (11,7 [10,7; 12,9] Monate vs. 10,0 [8,9; 11,4] Monate).

Das Sterberisiko der Patienten im GC+N-Arm war statistisch signifikant um 21% verringert mit einer stratifizierten HR [95% KI] von 0,79 [0,69; 0,92]; $p = 0,002$.

Damit war das Gesamtüberleben für Patienten im GC+N-Arm statistisch signifikant und klinisch relevant um median 1,7 Monate verlängert.

Die unstratifizierte Analyse ergab ein HR [95% KI] von 0,805 [0,697; 0,931]; $p = 0,0034$ und bestätigte dieses Ergebnis.

Abbildung 4-3 stellt die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Behandlungsarm-Vergleichs dar.

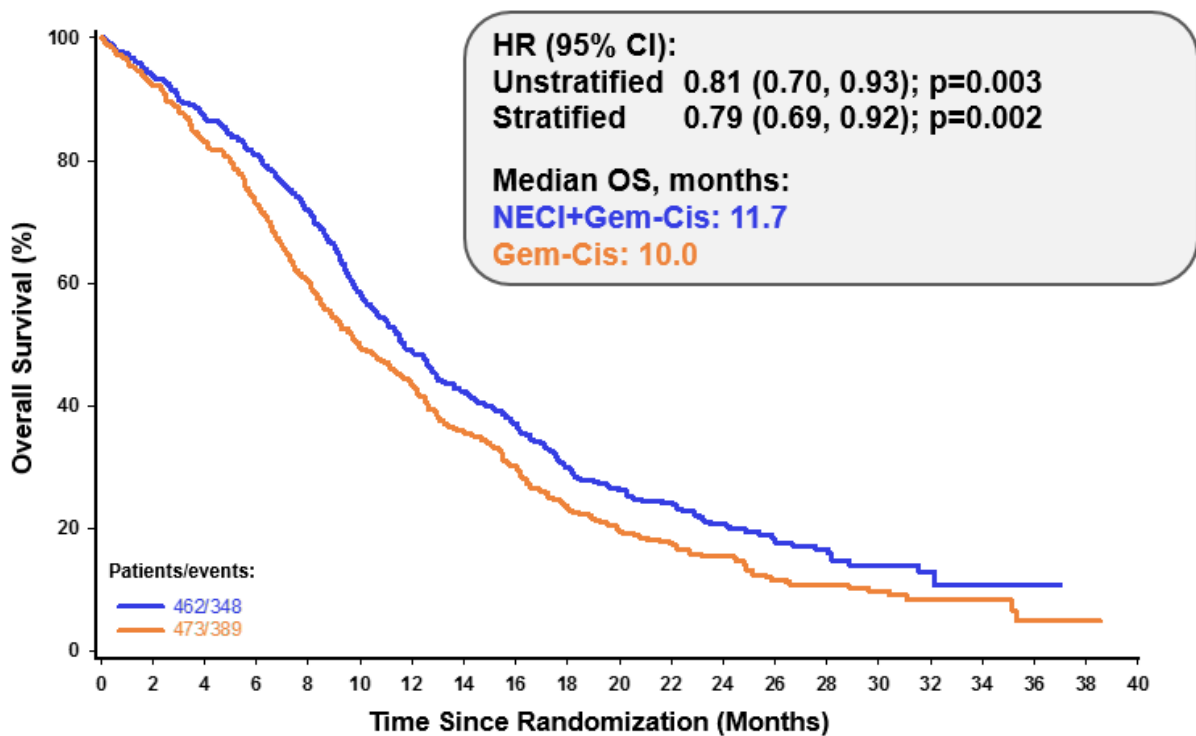


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben in der RCT SQUIRE (ITT EGFR+ Population)

Der Verlauf der Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben zeigt eine zeitlich frühe Separation der Kurven, welche über den weiteren Verlauf erhalten bleibt.

Der entsprechende konstante Vorteil bzgl. der Überlebensraten im zeitlichen Verlauf ist in Tabelle 4-16 quantifiziert.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für die Gesamtüberlebensraten in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N	GC
	N = 462 OS-Rate in % [95% KI]	N = 473 OS-Rate in % [95% KI]
SQUIRE		
Mortalität		
Gesamtüberlebensrate bei		
2 Monaten	94,1 [91,5; 95,9]	92,3 [89,5; 94,4]
4 Monaten	87,0 [83,5; 89,8]	83,0 [79,2; 86,1]
6 Monaten	81,1 [77,1; 84,4]	72,9 [68,6; 76,7]
12 Monaten	49,0 [44,2; 53,6]	43,4 [38,8; 48,0]
18 Monaten	30,0 [25,7; 34,4]	23,5 [19,7; 27,6]
24 Monaten	20,7 [16,7; 25,0]	15,6 [12,2; 19,4]
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben (engl.: overall survival). Die Gesamtüberlebensraten wurden basierend auf der Kaplan-Meier Methode berechnet.		

Die Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben in der EGFR+ Population werden in Tabelle 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zielgröße	GC+N vs. GC	
	HR [95% KI]	p-Wert
SQUIRE		
Mortalität: Sensitivitätsanalysen zu OS		
PP Population – stratifiziert	0,798 [0,689; 0,924]	0,0025
PP Population – unstratifiziert	0,810 [0,700; 0,937]	0,0045
Unstratifizierte Analyse	0,805 [0,697; 0,931]	0,0034
Analyse nach exakt 844 Ereignissen	0,789 [0,681; 0,913]	0,0015
Adjustierung für potentielle prognostische Faktoren	0,805 [0,695; 0,932]	0,0038
Gebrauch von CRF Strata	0,785 [0,679; 0,908]	0,0011
CRF: case report form; ITT: intention-to-treat; IVRS: interactive voice/web response system; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: overall survival; PP: per-protocol.		

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen den statistisch signifikanten Vorteil zugunsten GC+N gegenüber GC hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der ITT EGFR+ Population.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen

Entsprechend der in Abschnitt 4.3.2 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (SQUIRE Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Mortalität ist eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG [7] und G-BA [6] bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Besonders in der Onkologie ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Endpunkte und wurde in der pivotalen SQUIRE Studie als primärer Endpunkt erhoben.

Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

Die Population der SQUIRE Studie mit einem EGFR exprimierenden Tumor ist prinzipiell mit der Zielpopulation des Labels aufgrund der Alters-, Geschlechter- und Krankheitscharakteristika sowie der ethnischen Zugehörigkeit (über 80% der Studienpatienten waren kaukasischer Herkunft) vergleichbar.

Für weitere Details zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der SQUIRE Studie für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext grundsätzlich übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
<SQUIRE>	<p>Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten radiographischen Feststellung eines objektiven Fortschreitens der Erkrankung gemäß RECIST (Version 1.0) oder bis zum Tod, unbeachtet der Todesursache.</p> <p>Für Patienten, die verstarben, ohne dass ein Progress der Erkrankung festgestellt wurde, wurde der Todestag als Datum des Fortschreitens der Erkrankung angegeben. Patienten, bei denen kein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde, oder Lost-to-follow-up Patienten wurden am Tag ihrer letztmaligen radiographischen Tumorauswertung zensiert.</p> <p>War für einen Patienten weder eine Baseline- oder Post-Baseline radiographische Auswertung verfügbar, wurde er zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Verstarb ein Patient oder wurde bei ihm ein Progress festgestellt, nachdem die radiographische Untersuchung zweimal oder häufiger in Folge versäumt wurde, erfolgte die Zensierung am Tag der letzten röntgenologischen Untersuchung, die vor den versäumten Röntgenuntersuchungen stattfand. Die Anwendung einer neuen Anti-Tumor-Therapie vor dem Fortschreiten der Erkrankung hatte die Zensierung am Tag der letzten Röntgenuntersuchung vor Beginn der neuen Therapie zur Folge.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-A.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<SQUIRE>	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte mit Kenntnis der Studienmedikation. Eine daraus resultierende Beeinflussung der Studienergebnisse zum progressionsfreien Überleben wird aufgrund der objektiven Erhebung und der in den RECIST-Kriterien festgelegten, nicht beeinflussbaren radiologischen Parameter als unwahrscheinlich eingeschätzt.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle randomisierten Patienten der ERFR+ Population gingen in die Auswertung ein (ITT EGFR+ Population).

Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird insgesamt als niedrig beurteilt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20 zeigt die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben in der ITT EGFR+ Population.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC		GC+N vs. GC HR [95%KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median PFS in Monaten [95%KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median PFS in Monaten [95%KI]	
SQUIRE					
Morbidität					
Progressions- freies Überleben	363 / 462 (78,6)	5,7 [5,6; 6,2]	362 / 473 (76,5)	5,5 [5,1; 5,6]	0,84 [0,72; 0,97] 0,018
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis ‚Aufreten einer Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache‘; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PFS: progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival).					
p-Werte wurden mittels Log-Rank Test bestimmt; HR und p-Wert sind nach ECOG PS (0-1 vs. 2) und der geografischen Region (Nordamerika, Europa, und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien) stratifiziert.					

Im GC+N-Arm wurden 363 (78,6%) Ereignisse und im GC-Arm 362 (76,5%) Ereignisse (jeweils Tod oder Progression) dokumentiert.

Im GC+N-Arm war das Risiko für Progression oder Tod statistisch signifikant um 16% reduziert, mit einer stratifizierten HR [95% KI] von 0,84 [0,72; 0,97]; $p = 0,018$.

Das mediane [95% KI] progressionsfreie Überleben betrug im GC+N-Arm 5,7 [5,6; 6,2] Monate im Vergleich zu 5,5 [5,1; 5,6] Monaten im GC-Arm.

Die unstratifizierte Analyse ergab ein HR [95% KI] von 0,83 [0,72; 0,96]; $p = 0,014$

Abbildung 4-4 stellt die Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Behandlungsarm-Vergleichs dar.

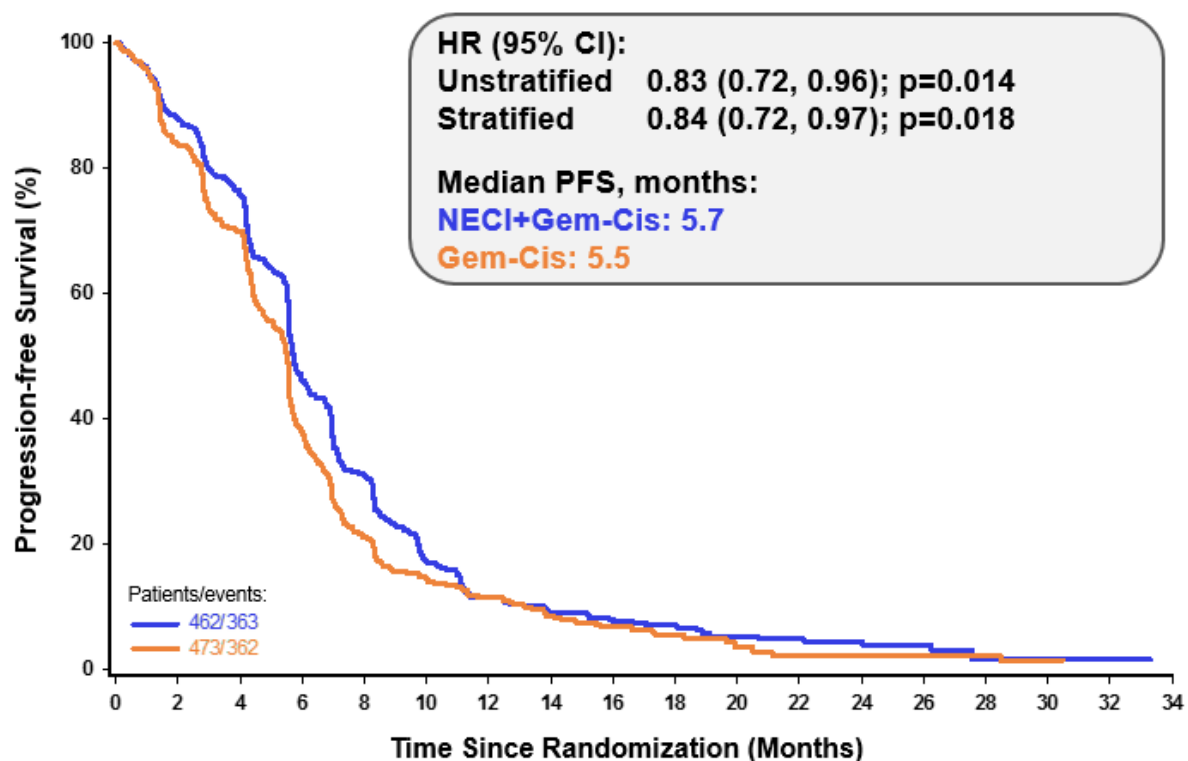


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben in der RCT SQUIRE (ITT EGFR+ Population)

Die KM-Darstellung zum progressionsfreien Überleben zeigt, dass sich die Kurvenverläufe den jeweiligen Zeitpunkten der röntgenologischen Untersuchung, welche gemäß Protokoll in 6-wöchentlichen Abständen durchzuführen war, entsprechend annähern. Insgesamt repräsentiert damit das HR die Behandlungsarm-Unterschiede zuverlässiger als die absolute Differenz im medianen progressionsfreien Überlebens von 0,2 Monaten, welche tendenziell eine Unterschätzung der eigentlichen Effektgröße darstellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen

Entsprechend der in Abschnitt 4.3.2 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (SQUIRE Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1.). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Das progressionsfreie Überleben war in der SQUIRE Studie operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten radiographischen Feststellung eines objektiven Fortschreitens der Erkrankung gemäß RECIST (Version 1.0) oder bis zum Tod, unbeachtet der Todesursache.

Die Erhebung von Todesfällen unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

Eine Beurteilung des Therapieansprechens findet auch in der medizinischen Praxis über bildgebende Verfahren statt, um eine Progression festzustellen. Zusätzlich wurde in der SQUIRE Studie das progressionsfreie Überleben durch den Prüfarzt erhoben und entspricht damit der ärztlichen Routine in Deutschland. Auf eine zentrale Beurteilung wurde verzichtet, da das progressionsfreie Überleben sekundärer und nicht primärer Endpunkt war.

In der vorliegenden Behandlungssituation stellt die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität ein Therapieziel der palliativen Behandlung dar. Ein verlängertes progressionsfreies Überleben trägt über eine Verlängerung der Symptomkontrolle direkt zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei. Es wird weiterhin empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren, auch um den Patienten nicht wirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen.

In der Praxis wird außerdem regelmäßig die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Die Kombination aus progressionsfreiem Überleben und in dieser Studie ebenfalls erhobenen Krankheitssymptomatik/Sicherheit sowie Lebensqualität ergibt ein komplettes klinisches Bild.

Die Population der SQUIRE Studie ist prinzipiell mit der Zielpopulation des Labels im deutschen Versorgungskontext vergleichbar aufgrund der Alters-, Geschlechter- und Krankheitscharakteristika sowie der ethnischen Zugehörigkeit (über 80% der Studienpatienten waren kaukasischer Herkunft).

Für weitere Details zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse des Endpunktes progressionsfreies Überleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.2 Krankheitssymptomatik – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik erhoben mittels LCSS

Studie	Operationalisierung
<SQUIRE>	<p>Zur Bewertung der Krankheitssymptomatik wurden die Symptom-spezifischen Items 1-6 der LCSS zu Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen herangezogen sowie der aus diesen Items ermittelte Index der durchschnittlichen Symptombelastung (ASBI, Durchschnittswert aus Items 1-6). Für eine detaillierte Beschreibung der LCSS, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Jeder Patient hatte den LCSS Fragenbogen vor Verabreichung der ersten Infusion in den Zyklen 1-6 und alle 6 Wochen danach bis zum Fortschreiten der Erkrankung (PD) jeweils vor qualifiziertem Kontakt mit dem Studienpersonal auszufüllen.</p> <p>Die Auswertung und Darstellung der Krankheitssymptomatik erfolgte unter Berücksichtigung der Therapiephasen, d.h. Kombinationstherapie und Necitumumab Monotherapie (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm). Hierbei wurden die Ergebnisse der LCSS bis zum 6. Zyklus der Kombinationstherapiephase und nach dem 6. Zyklus bis PD der Necitumumab Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. der Post-Therapiephase (GC-Arm) zugeordnet.</p> <p>Folgende Auswertungen zur Krankheitssymptomatik wurden dargestellt:</p> <p>a. Mittlere Veränderung des LCSS Scores für Krankheitssymptomatik getrennt nach LCSS Items 1-6 und ASBI, jeweils</p> <ul style="list-style-type: none"> • von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase, • von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) oder Post-Therapiephase (GC-Arm) • vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) oder Post-Therapiephase (GC-Arm). <p>Generell stellt ein negativer Wert der mittleren Veränderung eine Verbesserung der Symptomatik und ein positiver Wert eine Verschlechterung der Symptomatik dar.</p> <p>b. Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gegenüber Baseline getrennt nach LCSS Items 1-6 und ASBI. Verschlechterung war definiert als Anstieg des jeweiligen Scores um ≥ 15 mm gegenüber Baseline.</p> <p>Für jeden Patienten wurde die Zeit bis zur ersten Verschlechterung einer Krankheitssymptomatik als Zeit ab Randomisierung bis zu dem Datum definiert, zu welchem sich eine erste Verschlechterung eines Symptoms nach Baseline zeigte. Falls keine Verschlechterung beobachtet wurde, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten LCSS Erfassung. Patienten ohne eine Erfassung nach Baseline wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Resultate für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gegenüber Baseline herangezogen. Die Resultate der mittleren Veränderung des LCSS Scores für Krankheitssymptomatik dienten allein der Unterstützung für die Time-to-event-Analysen.</p>

GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MID: Minimal Important Difference; ASBI: Average Symptom Burden Index; PD: Krankheitsprogression

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-A.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Krankheitssymptomatik erhoben mittels LCSS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<SQUIRE>	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte mittels LCSS, einem validierten und häufig verwendeten Fragebogen für Patienten mit einem NSCLC.

Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik wurden anhand der Symptomskalen des LCSS zu Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen (entsprechend LCSS Items 1-6) sowie des ASBI analysiert.

Für Details zur Validität des LCSS Fragebogens und Patientenrelevanz der Endpunkte, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Aufgrund des offenen Studiendesigns in Verbindung mit einem patientenberichteten Endpunkt und der Entwicklung der Rücklaufquoten des Fragebogens mit fortschreitender Studiendauer (siehe Tabelle 4-23) wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Zudem ist zu beachten, dass aufgrund einer Auflage der FDA während des ersten Zyklus im GC+N-Arm nicht erlaubt war, eine präemptive Therapie der zu erwartenden akneiformen Hautausschläge (üblich bei der Behandlung mit EGFR-Inhibitoren/-Antikörpern) einzuleiten [110].

Tabelle 4-23 zeigt die Rücklaufquoten für den LCSS im SQUIRE Studienverlauf.

Tabelle 4-23: LCSS Rücklaufquote im Verlauf der SQUIRE Studie (ITT EGFR+ Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	GC+N		GC	
	Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt	Patienten mit komplettiertem LCSS Fragebogen (%)	Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt	Patienten mit komplettiertem LCSS Fragebogen (%)
SQUIRE				
Baseline	462	446 (96,5)	473	453 (95,8)
Zyklus 1/Woche 3	456	403 (88,4)	468	408 (87,2)
Zyklus 2/Woche 6	435	393 (90,3)	446	401 (89,9)
Zyklus 3/Woche 9	399	358 (89,7)	403	352 (87,3)
Zyklus 4/Woche 12	375	330 (88,0)	363	323 (89,0)
Zyklus 5/Woche 15	346	293 (84,7)	333	280 (84,1)
Zyklus 6/Woche 18	322	268 (83,2)	297	230 (77,4)
Zyklus 8/Woche 24	297	208 (70,0)	267	183 (68,5)
Zyklus 10/Woche 30	219	161 (73,5)	184	63 (34,2)
Zyklus 12/Woche 36	144	103 (71,5)	107	51 (47,7)
Zyklus 14/Woche 42	95	63 (66,3)	65	35 (53,8)
Zyklus 16/Woche 48	73	48 (65,8)	49	31 (63,3)
Zyklus 18/Woche 54	48	38 (79,2)	41	26 (63,4)
Zyklus 20/Woche 60	38	29 (76,3)	35	21 (60,0)
Zyklus 22/Woche 66	32	23 (71,9)	26	17 (65,4)
Zyklus 24/Woche 72	29	24 (82,8)	22	13 (59,1)
Zyklus 26/Woche 78	22	16 (72,7)	19	10 (52,6)
Zyklus 28/Woche 84	19	11 (57,9)	14	8 (57,1)
Zyklus 30/Woche 90	11	8 (72,7)	9	4 (44,4)
Zyklus 32/Woche 96	11	7 (63,6)	4	2 (50,0)
Zyklus 34/Woche 102	11	7 (63,6)	3	2 (66,7)
Zyklus 36/Woche 108	9	7 (77,8)	3	1 (33,3)
Zyklus 38/Woche 114	6	3 (50,0)	3	2 (66,7)
Zyklus 40/Woche 120	4	2 (50,0)	3	2 (66,7)
Zyklus 42/Woche 126	1	1 (100,0)	3	1 (33,3)
Zyklus 44/Woche 132	1	1 (100,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 46/Woche 138	1	0 (0)	1	0 (0)
Zyklus 48/Woche 144	1	0 (0)	0	0 (0)
Zyklus 50/Woche 150	1	0 (0)	0	0 (0)

Studie Erhebungszeitpunkt	GC+N		GC	
	Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt	Patienten mit komplettiertem LCSS Fragebogen (%)	Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt	Patienten mit komplettiertem LCSS Fragebogen (%)
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale.				

Die Rücklaufquote war definiert als die Anzahl von Patienten mit komplettierten LCSS Fragebögen dividiert durch die Anzahl der für die Erhebung in Frage kommenden Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

Bis zum Ende der Kombinationstherapiephase (Zyklus 6/Woche 18) lagen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 80% - mit einer Ausnahme in Zyklus 6/Woche 18 mit 77,4% (GC-Arm). Sowohl die Rücklaufquoten als auch die Anzahl der Patienten, welche den Fragebogen ausfüllten, waren zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Zum Zyklus 8/Woche 24 lagen die Rücklaufquoten im GC+N- und GC-Arm bei ungefähr 70% (70,0% bzw. 68,5%).

Ab Zyklus 10/Woche 30 divergierten sowohl die Rücklaufquoten als auch die Anzahl der Patienten, welche den Fragebogen ausgefüllt hatten, zwischen den Studienarmen zum Teil deutlich.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im folgenden Abschnitt wird zunächst die für die Nutzenbewertung unterstützende Auswertung der Veränderung der LCSS Krankheitssymptomatik nach Therapiephase dargestellt, und im Anschluss der für die Ableitung des Zusatznutzens relevante Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik.

Tabelle 4-24 zeigt die durchschnittlichen LCSS Scores für die Krankheitssymptomatik (LCSS Items 1-6, ASBI) zur Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm).

Die Veränderung der mittleren LCSS Scores für Krankheitssymptomatik von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapie ist in Tabelle 4-25 dargestellt.

Tabelle 4-26 zeigt die mittlere Veränderung der LCSS Scores für Krankheitssymptomatik von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC Arm).

Tabelle 4-27 stellt die mittlere Veränderung der LCSS Scores für Krankheitssymptomatik vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm).

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik wird in Tabelle 4-28 gezeigt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die durchschnittlichen LCSS Scores für Krankheitssymptomatik zur Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie	GC+N			GC		
	Baseline	Ende	Ende	Baseline	Ende	Ende Post-
	n	Kombinations- therapie	Monothe- rapie	n	Kombinations- therapie	Therapie
Zielgröße	MW	MW	MW	MW	MW	MW
Endpunkt	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)
SQUIRE						
Morbidität						
<i>LCSS Symptom-spezifische Items/Indices</i>						
1. Appetitverlust	438 30,4 (26,52)	415 33,6 (36,45)	222 29,5 (25,40)	451 28,3 (26,01)	415 28,7 (25,48)	264 31,4 (26,92)
2. Fatigue	441 37,5 (27,27)	416 44,9 (44,41)	221 37,6 (25,97)	449 35,8 (25,88)	415 41,2 (26,88)	265 39,9 (26,43)
3. Husten	442 32,4 (27,80)	415 26,9 (29,25)	220 28,0 (24,98)	449 31,2 (26,33)	416 25,5 (24,06)	264 25,1 (24,86)
4. Dyspnoe	443 32,2 (28,06)	416 32,6 (43,43)	223 33,5 (26,64)	449 30,8 (27,57)	416 30,5 (27,11)	265 29,5 (25,80)
5. Bluthusten	442 6,9 (15,79)	415 4,1 (10,78)	221 6,6 (15,56)	449 7,0 (16,37)	415 4,9 (13,30)	263 5,2 (13,37)
6. Schmerzen	441 23,2 (27,77)	417 21,1 (34,81)	220 20,8 (24,90)	450 21,8 (24,95)	414 19,0 (22,72)	263 21,6 (25,03)
ASBI ^a	432 26,9 (17,29)	412 27,2 (28,00)	219 26,1 (17,20)	447 25,9 (16,54)	413 24,6 (16,60)	257 25,4 (17,68)
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit komplettierten LCSS; SD: Standardabweichung.						
Die Mittelwerte sind in mm angegeben.						
a. Mittelwert der Items 1-6						

Der Vergleich der durchschnittlichen LCSS Scores der Items 1-6 und des ASBI zur Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) ergab nur kleine numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für mittlere Veränderung der LCSS Scores für Krankheitssymptomatik von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC	
	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Kombinations- therapie	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Kombinations- therapie
SQUIRE				
Morbidität				
<i>LCSS - Symptom-spezifische Items/Indices</i>				
1. Appetitverlust	412	4,8 (1,48)	405	0,2 (1,50)
2. Fatigue	412	8,7 (1,73)	406	5,3 (1,74)
3. Husten	414	-4,5 (1,24)	405	-5,6 (1,25)
4. Dyspnoe	414	1,3 (1,66)	406	0,3 (1,68)
5. Bluthusten	413	-3,0 (0,57)	407	-2,4 (0,57)
6. Schmerzen	415	-1,0 (1,37)	405	-2,0 (1,38)
ASBI ^a	398	0,9 (1,10)	397	-0,9 (1,10)
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl der Patienten mit LCSS-Erhebung; SD: Standardabweichung. Mittlere Veränderung in mm wurde ausgehend von den Least Square Mean bestimmt. a. Mittelwert der Items 1-6.				

Von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase waren die mittleren Veränderungen der LCSS Scores über alle LCSS Items 1-6 und des ASBI in beiden Behandlungsarmen ähnlich und im Ausmaß sehr gering. Bei Zugrundelegung eines minimalen klinisch-relevanten Unterschieds (MID) von 15-mm [29] ergeben sich keine klinisch relevanten Unterschiede.

Die größte mittlere Zunahme (SD) eines LCSS Scores im GC+N- und GC-Arm ergab sich für Fatigue (8,7 [1,73]) bzw. 5,3 [1,74]). Die größte mittlere Abnahme (SD) eines LCSS Scores ergab sich in beiden Behandlungsarmen für Husten (-4,5 [1,24] bzw. -5,6 [1,25]).

Über die verbleibenden Symptome war die mittlere Veränderung der LCSS Scores in beiden Behandlungsarmen jeweils weniger stark ausgeprägt und lag somit noch deutlicher unterhalb der MID.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für mittlere Veränderung der LCSS Scores für Krankheitssymptomatik von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC	
	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Monotherapie	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Post-Therapie
SQUIRE				
Morbidität				
<i>LCSS - Symptom-spezifische Items/Indices</i>				
1. Appetitverlust	221	3,1 (1,74)	263	5,3 (1,59)
2. Fatigue	219	3,4 (1,71)	265	6,2 (1,56)
3. Husten	220	-3,6 (1,59)	263	-6,1 (1,46)
4. Dyspnoe	222	2,9 (1,56)	264	0,2 (1,43)
5. Bluthusten	220	-0,5 (0,94)	262	-2,1 (0,86)
6. Schmerzen	221	0,6 (1,57)	262	2,3 (1,44)
ASBI ^a	215	1,0 (1,12)	256	1,1 (1,03)
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl der Patienten mit LCSS-Erhebung; SD: Standardabweichung. Mittlere Veränderung in mm wurde ausgehend von den Least Square Mean bestimmt. a. Mittelwert der Items 1-6.				

Auch über den gesamten Erhebungszeitraum, d.h. von Baseline bis Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm), waren die mittleren Veränderungen der LCSS Scores über alle Krankheitssymptome (LCSS Items 1-6) und des ASBI in beiden Behandlungsarmen ähnlich. Mit einer maximalen mittleren Veränderung von 6,2 über die LCSS Items 1-6 sowie ASBI war das Ausmaß der mittleren Veränderung, sehr gering. Bei Zugrundelegung eines minimalen, klinisch-relevanten Unterschieds von 15-mm [de Marinis, 2008 #187] ergeben sich keine klinisch relevanten Unterschiede.

Die größte mittlere (SD) Zunahme eines LCSS Scores ergab sich im GC+N- und GC-Arm für Fatigue (3,4 [1,71] bzw. 6,2 [1,56]). Die größte mittlere (SD) Abnahme eines LCSS Scores zeigte sich in beiden Behandlungsarmen für Husten (-3,6 [1,59] bzw. -6,1 [1,46]).

Über die verbleibenden Symptome war die mittlere Veränderung der LCSS Scores in beiden Behandlungsarmen jeweils schwächer ausgeprägt und lag somit noch deutlicher unterhalb der MID.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für mittlere Veränderung der LCSS Scores für Krankheitssymptomatik vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC	
	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Monotherapie	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Post-Therapie
SQUIRE				
Morbidität				
<i>LCSS - Symptom-spezifische Items/Indices</i>				
1. Appetitverlust	221	1,5 (1,51)	254	4,4 (1,41)
2. Fatigue	220	-1,5 (1,42)	255	1,5 (1,32)
3. Husten	221	4,6 (1,38)	256	1,4 (1,28)
4. Dyspnoe	222	7,1 (1,39)	255	1,5 (1,30)
5. Bluthusten	220	3,3 (0,85)	253	1,3 (0,79)
6. Schmerzen	221	5,8 (1,30)	253	3,8 (1,21)
ASBI ^a	219	3,6 (0,85)	249	2,6 (0,80)
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl der Patienten mit LCSS-Erhebung; SD: Standardabweichung. Mittlere Veränderung in mm wurde ausgehend von den Least Square Mean bestimmt. a. Mittelwert der Items 1-6.				

Vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) traten in beiden Behandlungsarmen numerisch kleine mittlere Veränderungen der LCSS Scores über die Items 1-6 sowie des ASBI auf (maximaler Unterschied: 7,1) und waren im Vergleich der Behandlungsarme ähnlich.

Im GC+N-Arm wurde die größte mittlere (SD) Zunahme eines LCSS Scores für Dyspnoe (7,1 [1,39]) gefolgt von Schmerzen (5,8 [1,30]) beobachtet. Im GC-Arm zeigte sich die größte mittlere (SD) Zunahme für Appetitverlust (4,4 [1,41]).

Über die verbleibenden Symptome war die mittlere Veränderung der LCSS Scores in beiden Behandlungsarmen jeweils weniger ausgeprägt und somit noch deutlicher unterhalb der MID.

Wie zuvor erörtert, ist davon auszugehen, dass sich die beschriebenen Veränderungen der Krankheitssymptomatik im Vergleich der Therapiephasen und Behandlungsarme unter Berücksichtigung eines MID von 15-mm nicht in klinisch relevanten Unterschieden niederschlagen.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der LCSS Krankheitssymptomatik in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert
SQUIRE				
Morbidität				
<i>LCSS - Symptom-spezifische Items/Indices</i>				
1. Appetitverlust	217 / 462 (47,0) 4,63 [3,58; 6,05]	199 / 473 (42,1) 3,94 [3,22; 5,82]	0,977 [0,805; 1,185]	0,8161
2. Fatigue	224 / 462 (48,5) 3,55 [2,86; 4,80]	215 / 473 (45,5) 3,71 [3,06; 4,44]	0,953 [0,790; 1,150]	0,6215
3. Husten	170 / 462 (36,8) 7,72 [6,31; 13,04]	144 / 473 (30,4) 9,72 [5,75; n.b.]	1,031 [0,824; 1,290]	0,7876
4. Dyspnoe	182 / 462 (39,4) 7,39 [5,13; 9,95]	176 / 473 (37,2) 5,49 [4,14; n.b.]	0,872 [0,708; 1,075]	0,2057
5. Bluthusten	63 / 462 (13,6) n.b. [n.b.; n.b.]	59 / 473 (12,5) n.b. [n.b.; n.b.]	0,868 [0,606; 1,243]	0,4398
6. Schmerzen	153 / 462 (33,1) 10,02 [7,00; n.b.]	150 / 473 (31,7) 7,23 [5,68; 12,65]	0,854 [0,680; 1,072]	0,1707
ASBI ^a	126 / 462 (27,3) 19,12 [10,02; n.b.]	122 / 473 (25,8) n.b. [12,48; n.b.]	0,855 [0,665; 1,099]	0,2222
<p>GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik, definiert als Anstieg des LCSS Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline.</p> <p>Zeit bis zur Verschlechterung wurde basierend auf einem Cox Proportional Hazard Modell berechnet.</p> <p>p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank Test berechnet.</p> <p>a. Mittelwert der Items 1-6.</p>				

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptome Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Schmerzen (entsprechend der LCC Items 1-6) und des ASBI wurde anhand des LCSS ermittelt und mittels unstratifiziertem Log-Rank Test verglichen.

Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung für die untersuchten Krankheitssymptome, einschließlich des ASBI, zwischen dem GC+N- und dem GC-Behandlungsarm.

Die Hinzunahme von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie führte folglich zu keiner klinisch relevanten oder statistisch signifikanten Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) der Krankheitssymptome gemessen mittels der Symptomskalen des LCSS.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen

Entsprechend der in Abschnitt 4.3.2 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (SQUIRE Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1.). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In der Praxis wird regelmäßig die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Der LCSS steht als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität und damit der Symptomeinschätzung durch den Patienten zur Verfügung. Wie in 4.2.5.2 dargelegt, ist die LCSS ein validiertes Messinstrument [26, 47]. Die Ergebnisse für die Veränderung und Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ermittelt anhand der LCSS Items 1-6 und des ASBI sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Weiterhin ist zu beachten, dass sich in den vorgeschriebenen Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung des Appetits ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zugunsten von GC+N in der Subgruppe Deutschland zeigte (HR = 0,469; 95% KI [0,232; 0,948]; siehe Tabelle 4-62). Bei der Ableitung des Zusatznutzens für die Morbidität aus der Symptomatik könnte dieses Ergebnis der deutschen Subgruppen berücksichtigt werden.

Für weitere Details der Subgruppenanalysen, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2.2.

Für weitere Details zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität erhoben mittels EQ-5D

Studie	Operationalisierung
<SQUIRE>	<p>Der EQ-5D ist ein etablierter, validierter generischer patientenberichteter Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in 5 Domänen (Antwortlevel jeweils „nicht/kein“, „leicht/wenig“, „schwer“) und einer VAS von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus).</p> <p>Für eine detaillierte Beschreibung des EQ-5D, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Jeder Patient hatte den EQ-5D Fragenbogen vor Verabreichung der ersten Infusion in den Zyklen 1-6 und alle 6 Wochen danach bis zum Fortschreiten der Erkrankung jeweils vor qualifiziertem Kontakt mit dem Studienpersonal auszufüllen.</p> <p>Die Auswertung und Darstellung der EQ-5D-Resultate erfolgte unter Berücksichtigung der Therapiephasen, d.h. Kombinationstherapie und Necitumumab Monotherapie (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm). Hierbei wurden die Ergebnisse des EQ-5D bis zum 6. Zyklus der Kombinationstherapiephase und nach dem 6. Zyklus bis zur PD der Necitumumab Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. der Post-Therapiephase (GC-Arm) zugeordnet.</p> <p>Folgende Auswertungen des generischen EQ-5D zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden dargestellt</p> <p>a. Anteil der Patienten mit jeglicher Veränderung hinsichtlich der Antwortlevel 1-3 für jede der 5 EQ-5D Domänen (Kontingenz-Tabellen), jeweils</p> <ul style="list-style-type: none"> • von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase, • von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) sowie • vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm). <p>b. Mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS für gesundheitsbezogene Lebensqualität, jeweils</p> <ul style="list-style-type: none"> • von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase, • von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) sowie • vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm). <p>Generell stellt ein positiver Wert der mittleren Veränderung eine Verbesserung, ein negativer Wert eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.</p> <p>c. Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getrennt nach EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS. Verschlechterung war definiert als Reduktion um $\geq 0,11$ (EQ-5D Utility Index) bzw. ≥ 12-mm (EQ-5D VAS).</p> <p>Kein Index-Wert wurde für solche Patienten berechnet, welche in einer der 5 Domänen mindestens einen fehlenden Wert aufwiesen.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Resultate des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getrennt nach EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS herangezogen.</p> <p>Resultate für den Anteil der Patienten mit jeglicher Veränderung hinsichtlich der EQ-5D Antwortlevel 1-3 und für die mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und</p>

EQ-5D VAS dienen der Unterstützung der Time-to-event-Analysen.	
EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale;	GC: Gemcitabin+Cisplatin;
GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab;	MID: Minimal Important Difference;
PD: Krankheitsprogression; VAS: Visual Analogue Scale.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-A.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EQ-5D in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<SQUIRE>	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mittels des validierten und sehr häufig verwendeten EQ-5D.

Die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden anhand der einzelnen EQ-5D Domänen Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen und anhand des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS analysiert.

Für Details zu Validität des EQ-5D Fragebogens und Patientenrelevanz der Endpunkte, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Aufgrund des offenen Studiendesigns in Verbindung mit einem patientenberichteten Endpunkt und der sinkenden Rücklaufquoten des Fragebogens mit fortschreitender Studiendauer (siehe Tabelle 4-31) wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Zudem ist zu beachten, dass aufgrund einer Auflage der FDA während des ersten Zyklus im GC+N-Arm nicht erlaubt war, eine präemptive Therapie der zu erwartenden akneiformen Hautausschläge ((üblich bei der Behandlung mit EGFR-Inhibitoren/-Antikörpern) zu beginnen [110].

Tabelle 4-31 stellt die Rücklaufquoten des EQ-5D über den Verlauf der SQUIRE Studie dar.

Tabelle 4-31: EQ-5D Rücklaufquote im Verlauf der SQUIRE Studie
(ITT EGFR+ Population)

Studie Erhebungszeitpunkt	GC+N		GC	
	Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt	Patienten mit komplettiertem EQ-5D Fragebogen (%)	Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt	Patienten mit komplettiertem EQ-5D Fragebogen (%)
SQUIRE				
Baseline	462	449 (97,2)	473	458 (96,8)
Zyklus 1/Woche 3	456	408 (89,5)	468	411 (87,8)
Zyklus 2/Woche 6	435	394 (90,6)	446	403 (90,4)
Zyklus 3/Woche 9	399	362 (90,7)	403	351 (87,1)
Zyklus 4/Woche 12	375	331 (88,3)	363	323 (89,0)
Zyklus 5/Woche 15	346	296 (85,5)	333	280 (84,1)
Zyklus 6/Woche 18	322	271 (84,2)	297	230 (77,4)
Zyklus 8/Woche 24	297	209 (70,4)	267	184 (68,9)
Zyklus 10/Woche 30	219	162 (74,0)	184	63 (34,2)
Zyklus 12/Woche 36	144	103 (71,5)	107	51 (47,7)
Zyklus 14/Woche 42	95	63 (66,3)	65	34 (52,3)
Zyklus 16/Woche 48	73	48 (65,8)	49	31 (63,3)
Zyklus 18/Woche 54	48	37 (77,1)	41	26 (63,4)
Zyklus 20/Woche 60	38	29 (76,3)	35	20 (57,1)
Zyklus 22/Woche 66	32	23 (71,9)	26	17 (65,4)
Zyklus 24/Woche 72	29	24 (82,8)	22	13 (59,1)
Zyklus 26/Woche 78	22	16 (72,7)	19	10 (52,6)
Zyklus 28/Woche 84	19	11 (57,9)	14	8 (57,1)
Zyklus 30/Woche 90	11	8 (72,7)	9	4 (44,4)
Zyklus 32/Woche 96	11	7 (63,6)	4	2 (50,0)
Zyklus 34/Woche 102	11	7 (63,6)	3	2 (66,7)
Zyklus 36/Woche 108	9	7 (77,8)	3	1 (33,3)
Zyklus 38/Woche 114	6	3 (50,0)	3	2 (66,7)
Zyklus 40/Woche 120	4	2 (50,0)	3	2 (66,7)
Zyklus 42/Woche 126	1	1 (100,0)	3	1 (33,3)
Zyklus 44/Woche 132	1	1 (100,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 46/Woche 138	1	0 (0)	1	0 (0)
Zyklus 48/Woche 144	1	0 (0)	0	0 (0)
Zyklus 50/Woche 150	1	0 (0)	0	0 (0)

Studie Erhebungszeitpunkt	GC+N		GC	
	Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt	Patienten mit komplettiertem EQ-5D Fragebogen (%)	Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt	Patienten mit komplettiertem EQ-5D Fragebogen (%)
EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab.				

Die Rücklaufquote war definiert als die Anzahl von Patienten mit komplettierten EQ-5D Fragebögen dividiert durch die Anzahl der für die Erhebung in Frage kommenden Studienpatienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

Bis zum Ende der Kombinationstherapiephase (Zyklus 6/Woche 18) lag die Rücklaufquote in beiden Studienarmen durchgängig über 80%, mit einer Ausnahme in Zyklus 6/Woche 18 mit 77,4% (GC-Arm). Sowohl die Rücklaufquoten als auch die Zahl der Patienten, welche den Fragebogen ausfüllten, waren zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Zum Zyklus 8/Woche 24 betrug die Rücklaufquote im GC+N- und GC-Arm ca. 70% (70,4% vs. 68,9%).

Ab Therapiezyklus 10/Woche 30 divergierten, von wenigen Erhebungszeitpunkten abgesehen, sowohl die Rücklaufquoten als auch die Anzahl der Patienten, welche den Fragebogen ausgefüllt haben, deutlich zwischen den Behandlungsarmen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die Anteile der Patienten mit jeglicher Veränderung des Antwortlevels nach EQ-5D Domäne und Therapiephase dargestellt.

Im Anschluss werden die Resultate für die mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS nach Therapiephase gezeigt, und schließlich der für die Nutzenableitung herangezogene Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getrennt nach EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS.

Tabelle 4-32 zeigt die Anteile der Patienten nach EQ-5D Domäne und Antwortlevel bei Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm).

Der Anteil Patienten mit jeglicher Veränderung des Antwortlevels nach EQ-5D Domäne von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase ist in Tabelle 4-33 dargestellt.

Tabelle 4-34 stellt den Anteil der Patienten mit einer Veränderung der Antwortlevel nach EQ-5D Domäne von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) dar.

Tabelle 4-35 stellt den Anteil der Patienten mit einer Veränderung des Antwortlevels nach EQ-5D Domäne vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) dar.

Tabelle 4-36 zeigt den durchschnittlichen EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS für gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm).

Tabelle 4-37 stellt die Ergebnisse für die mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase dar.

Tabelle 4-38 stellt die mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) dar.

Tabelle 4-39 stellt die mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) dar.

Tabelle 4-40 stellt die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Anteile der Patienten nach EQ-5D Domäne und Antwortlevel für gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Therapiephase EQ-5D Domäne	GC+N						GC					
	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)
Beweglichkeit, Mobilität												
Baseline	449 (100,0)	280 (62,4)	167 (37,2)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	458 (100,0)	275 (60,0)	178 (38,9)	0 (0,0)	1 (0,2)	4 (0,9)
Ende Kombinationstherapiephase	417 (100,0)	211 (50,6)	193 (46,3)	12 (2,9)	0 (0,0)	1 (0,2)	419 (100,0)	206 (49,2)	204 (48,7)	6 (1,4)	2 (0,5)	1 (0,2)
Ende Monotherapiephase [GC+N-Arm] bzw. Ende der Post- Therapiephase [GC-Arm]	226 (100,0)	128 (56,6)	93 (41,2)	3 (1,3)	1 (0,4)	1 (0,4)	264 (100,0)	130 (49,2)	123 (46,6)	9 (3,4)	0 (0,0)	2 (0,8)
Selbstversorgung												
Baseline	449 (100,0)	374 (83,3)	72 (16,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	458 (100,0)	376 (82,1)	75 (16,4)	1 (0,2)	2 (0,4)	4 (0,9)
Ende Kombinationstherapiephase	417 (100,0)	306 (73,4)	100 (24,0)	10 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	419 (100,0)	326 (77,8)	88 (21,0)	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)
Ende Monotherapiephase [GC+N-Arm] bzw. Ende der Post- Therapiephase [GC-Arm]	226 (100,0)	167 (73,9)	53 (23,5)	3 (1,3)	1 (0,4)	2 (0,9)	264 (100,0)	201 (76,1)	54 (20,5)	7 (2,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Alltägliche Tätigkeiten												
Baseline	449 (100,0)	220 (49,0)	204 (45,4)	23 (5,1)	2 (0,4)	0 (0,0)	458 (100,0)	215 (46,9)	206 (45,0)	28 (6,1)	2 (0,4)	7 (1,5)
Ende Kombinationstherapiephase	417 (100,0)	144 (34,5)	239 (57,3)	33 (7,9)	0 (0,0)	1 (0,2)	419 (100,0)	151 (36,1)	236 (56,5)	29 (6,9)	1 (0,2)	1 (0,2)
Ende Monotherapiephase [GC+N-Arm] bzw. Ende der Post- Therapiephase [GC-Arm]	226 (100,0)	88 (38,9)	123 (54,4)	14 (6,2)	0 (0,0)	1 (0,4)	264 (100,0)	99 (37,5)	139 (52,7)	23 (8,7)	0 (0,0)	3 (1,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapiephase EQ-5D Domäne	GC+N						GC					
	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)
Therapiephase [GC-Arm]												
Schmerzen, Beschwerden												
Baseline	449 (100,0)	178 (39,6)	249 (55,5)	20 (4,5)	2 (0,4)	0 (0,0)	458 (100,0)	179 (39,1)	257 (56,1)	15 (3,3)	2 (0,4)	5 (1,1)
Ende Kombinationstherapiephase	417 (100,0)	170 (40,8)	231 (55,4)	14 (3,4)	0 (0,0)	2 (0,5)	419 (100,0)	177 (42,2)	227 (54,2)	13 (3,1)	1 (0,2)	1 (0,2)
Ende Monotherapiephase [GC+N-Arm] bzw. Ende der Post- Therapiephase [GC-Arm]	226 (100,0)	95 (42,0)	116 (51,3)	13 (5,8)	0 (0,0)	2 (0,9)	264 (100,0)	108 (40,9)	145 (54,9)	9 (3,4)	0 (0,0)	2 (0,8)
Angst, Depression												
Baseline	449 (100,0)	191 (42,5)	238 (53,0)	20 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	458 (100,0)	201 (43,9)	226 (49,3)	24 (5,2)	2 (0,4)	5 (1,1)
Ende Kombinationstherapiephase	417 (100,0)	177 (42,4)	231 (55,4)	8 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,2)	419 (100,0)	192 (45,8)	204 (48,7)	21 (5,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Ende Monotherapiephase [GC+N-Arm] bzw. Ende der Post- Therapiephase [GC-Arm]	226 (100,0)	85 (37,6)	132 (58,4)	8 (3,5)	0 (0,0)	1 (0,4)	264 (100,0)	110 (41,7)	137 (51,9)	15 (5,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; n: Anzahl Patienten mit EQ-5D Auswertung; n.b. nicht beantwortet. EQ-5D Antwortlevel: nicht/kein (Level 1), leicht/wenig (Level 2), schwer (Level 3).												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglicher Veränderung des Antwortlevels nach EQ-5D Domäne für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Domäne	Baseline	GC+N						GC					
		Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)
Beweglichkeit, Mobilität	Level 1	263 (63,4)	177 (42,7)	81 (19,5)	4 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	251 (60,8)	171 (41,4)	74 (17,9)	5 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,2)
	Level 2	150 (36,1)	32 (7,7)	110 (26,5)	8 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	157 (38,0)	30 (7,3)	124 (30,0)	1 (0,2)	2 (0,5)	0 (0,0)
	Level 3	2 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	n. b.	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,0)	3 (0,7)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	415 (100,0)	209 (50,4)	193 (46,5)	12 (2,9)	0 (0,0)	1 (0,2)	413 (100,0)	204 (49,4)	200 (48,4)	6 (1,5)	2 (0,5)	1 (0,2)
Selbstversorgung	Level 1	354 (85,3)	286 (68,9)	62 (14,9)	6 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	345 (83,5)	299 (72,4)	44 (10,7)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)
	Level 2	59 (14,2)	17 (4,1)	38 (9,2)	4 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	63 (15,3)	19 (4,6)	41 (9,9)	2 (0,5)	1 (0,2)	0 (0,0)
	Level 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	n. b.	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fehlend	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	4 (1,0)	4 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Domäne	Baseline	GC+N						GC					
		Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)
	Total	415 (100,0)	304 (73,3)	100 (24,1)	10 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	413 (100,0)	322 (78,0)	86 (20,8)	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)
Alltägliche Tätigkeiten	Level 1	211 (50,8)	107 (25,8)	92 (22,2)	11 (2,7)	0 (0,0)	1 (0,2)	198 (48,1)	117 (28,4)	75 (18,2)	5 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,2)
	Level 2	185 (44,6)	35 (8,4)	131 (31,6)	19 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	186 (45,1)	28 (6,8)	139 (33,7)	18 (4,4)	1 (0,2)	0 (0,0)
	Level 3	17 (4,1)	1 (0,2)	13 (3,1)	3 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (4,9)	3 (0,7)	11 (2,7)	6 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	n. b.	2 (0,5)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (1,7)	2 (0,5)	5 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	415 (100,0)	144 (34,7)	237 (57,1)	33 (8,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	412 (100,0)	150 (36,4)	231 (56,1)	29 (7,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Schmerzen, Beschwerden	Level 1	169 (40,7)	105 (25,3)	61 (14,7)	1 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,5)	166 (40,2)	113 (27,4)	50 (12,1)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
	Level 2	227 (54,7)	62 (14,9)	155 (37,3)	10 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	229 (55,4)	60 (14,5)	162 (39,2)	7 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Level 3	17 (4,1)	1 (0,2)	13 (3,1)	3 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (2,7)	0 (0,0)	7 (1,7)	4 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	n. b.	2 (0,5)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,2)	2 (0,5)	3 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	415 (100,0)	170 (41,0)	229 (55,2)	14 (3,4)	0 (0,0)	2 (0,5)	413 (100,0)	176 (42,6)	222 (53,8)	13 (3,1)	1 (0,2)	1 (0,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Domäne	Baseline	GC+N						GC					
		Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)
Angst, Depression	Level 1	178 (42,9)	117 (28,2)	59 (14,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	188 (45,5)	129 (31,2)	54 (13,1)	5 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Level 2	223 (53,7)	58 (14,0)	158 (38,1)	7 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	197 (47,7)	51 (12,3)	136 (32,9)	9 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,2)
	Level 3	14 (3,4)	1 (0,2)	13 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (5,3)	3 (0,7)	11 (2,7)	7 (1,7)	1 (0,2)	0 (0,0)
	n. b.	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,2)	4 (1,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	415 (100,0)	176 (42,4)	230 (55,4)	8 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,2)	413 (100,0)	188 (45,5)	202 (48,9)	21 (5,1)	1 (0,2)	1 (0,2)
<p>EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; n: Anzahl Patienten mit EQ-5D Auswertung; n.b. nicht beantwortet. EQ-5D Antwortlevel: nicht/kein (Level 1), leicht/wenig (Level 2), schwer (Level 3).</p>													

Von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase fanden sich im GC+N-Arm bzw. GC-Arm keine Veränderungen hinsichtlich des Grads für Beweglichkeit/Mobilität bei 69,2% bzw. 71,4% der Patienten, für Selbstversorgung bei 78,1% bzw. 82,3% der Patienten, für alltägliche Tätigkeiten bei 58,1% bzw. 63,6% der Patienten, für Schmerzen/Beschwerden bei 63,3% bzw. 67,6% der Patienten und für Angst/Depression bei 66,3 bzw. 65,8% der Patienten.

Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, d.h. Veränderung der Antwortlevel von einer höheren auf eine niedrigere Stufe, wurde für Beweglichkeit/Mobilität bei 8,2% bzw. 7,3% der Patienten, für Selbstversorgung bei 4,1% bzw. 4,6% der Patienten, für alltägliche Tätigkeiten bei 11,7% bzw. 10,2% der Patienten, für Schmerzen/Beschwerden bei 18,2% bzw. 16,2% der Patienten und für Angst/Depression bei 17,3 bzw. 15,7% der Patienten festgestellt.

Eine Verschlechterung ergab sich im GC+N-Arm bzw. im GC-Arm für Beweglichkeit/Mobilität bei 22,4% bzw. 19,3% der Patienten, für Selbstversorgung bei 17,3% bzw. 11,4% der Patienten, für alltägliche Tätigkeiten bei 29,5% bzw. 23,8% der Patienten, für Schmerzen/Beschwerden bei 17,3% bzw. 14,0% der Patienten und für Angst/Depression bei 16,1 bzw. 16,5% der Patienten.

Von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase führte somit die Zugabe von Necitumumab zu Gemcitabin und Cisplatin bei der Mehrheit der Patienten (über 60%) zu einer gleichbleibenden Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D. Die Werte waren in allen Domänen zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Eine statistische Auswertung erfolgte nicht, da nur die Auswertungen über die Zeit bis zur Verschlechterung zur Nutzenableitung herangezogen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Veränderung des Antwortlevels nach EQ-5D Domäne für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Domäne	Baseline	GC+ N						GC					
		Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)
Beweglichkeit, Mobilität	<i>Level 1</i>	148 (65,8)	100 (44,4)	45 (20,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	169 (64,0)	105 (39,8)	57 (21,6)	5 (1,9)	0 (0,0)	2 (0,8)
	<i>Level 2</i>	75 (33,3)	26 (11,6)	48 (21,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	91 (34,5)	22 (8,3)	65 (24,6)	4 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<i>Level 3</i>	2 (0,9)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<i>n. b.</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<i>Fehlend</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	225 (100,0)	127 (56,4)	93 (41,3)	3 (1,3)	1 (0,4)	1 (0,4)	264 (100,0)	130 (49,2)	123 (46,6)	9 (3,4)	0 (0,0)	2 (0,8)
Selbstversorgung	<i>Level 1</i>	196 (87,1)	151 (67,1)	40 (17,8)	2 (0,9)	1 (0,4)	2 (0,9)	225 (85,2)	186 (70,5)	33 (12,5)	4 (1,5)	0 (0,0)	2 (0,8)
	<i>Level 2</i>	28 (12,4)	14 (6,2)	13 (5,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	35 (13,3)	11 (4,2)	21 (8,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<i>Level 3</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<i>n. b.</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<i>Fehlend</i>	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	225	166	53	3	1	2	264	201	54	7	0	2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Domäne	Baseline	GC+ N						GC					
		Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)
		(100,0)	(73,8)	(23,6)	(1,3)	(0,4)	(0,9)	(100,0)	(76,1)	(20,5)	(2,7)	(0,0)	(0,8)
Alltägliche Tätigkeiten	Level 1	127 (56,4)	73 (32,4)	47 (20,9)	7 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	133 (50,4)	75 (28,4)	51 (19,3)	4 (1,5)	0 (0,0)	3 (1,1)
	Level 2	92 (40,9)	14 (6,2)	71 (31,6)	6 (2,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	114 (43,2)	20 (7,6)	81 (30,7)	13 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Level 3	5 (2,2)	0 (0,0)	4 (1,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (3,8)	0 (0,0)	5 (1,9)	5 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	n. b.	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,9)	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	225 (100,0)	88 (39,1)	122 (54,2)	14 (6,2)	0 (0,0)	1 (0,4)	264 (100,0)	99 (37,5)	139 (52,7)	23 (8,7)	0 (0,0)	3 (1,1)
Schmerzen, Beschwerden	Level 1	94 (41,8)	65 (28,9)	27 (12,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	107 (40,5)	71 (26,9)	35 (13,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Level 2	121 (53,8)	26 (11,6)	86 (38,2)	8 (3,6)	0 (0,0)	1 (0,4)	143 (54,2)	33 (12,5)	102 (38,6)	6 (2,3)	0 (0,0)	2 (0,8)
	Level 3	8 (3,6)	1 (0,4)	3 (1,3)	3 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,4)	9 (3,4)	1 (0,4)	6 (2,3)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	n. b.	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,5)	2 (0,8)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	225 (100,0)	94 (41,8)	116 (51,6)	13 (5,8)	0 (0,0)	2 (0,9)	264 (100,0)	108 (40,9)	145 (54,9)	9 (3,4)	0 (0,0)	2 (0,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Domäne	Baseline	GC+ N						GC					
		Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)
Angst, Depression	Level 1	95 (42,2)	56 (24,9)	37 (16,4)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	117 (44,3)	77 (29,2)	34 (12,9)	6 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Level 2	123 (54,7)	28 (12,4)	89 (39,6)	5 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,4)	129 (48,9)	27 (10,2)	95 (36,0)	6 (2,3)	0 (0,0)	1 (0,4)
	Level 3	7 (3,1)	0 (0,0)	6 (2,7)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (4,9)	2 (0,8)	7 (2,7)	3 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,4)
	n. b.	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,5)	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	225 (100,0)	84 (37,3)	132 (58,7)	8 (3,6)	0 (0,0)	1 (0,4)	264 (100,0)	110 (41,7)	137 (51,9)	15 (5,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; n: Anzahl Patienten mit EQ-5D Auswertung; n. b. nicht beantwortet. EQ-5D Antwortlevel: nicht/kein (Level 1), leicht/wenig (Level 2), schwer (Level 3).													

Von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) fanden sich im GC+N-Arm bzw. GC-Arm keine Veränderungen hinsichtlich des Grads für Beweglichkeit/Mobilität bei 66,1% bzw. 64,4% der Patienten, für Selbstversorgung bei 72,9% bzw. 78,5% der Patienten, für alltägliche Tätigkeiten bei 64,4% bzw. 61,0% der Patienten, für Schmerzen/Beschwerden bei 68,4% bzw. 66,3% der Patienten und für Angst/Depression bei 64,9% bzw. 66,3% der Patienten.

Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, d.h. Veränderung der Antwortlevel von einer höheren auf eine niedrigere Stufe, wurde für Beweglichkeit/Mobilität bei 12,0% bzw. 8,3% der Patienten, für Selbstversorgung bei 6,2% bzw. 4,2% der Patienten, für alltägliche Tätigkeiten bei 8,0% bzw. 9,5% der Patienten, für Schmerzen/Beschwerden bei 13,3% bzw. 15,2% der Patienten und für Angst/Depression bei 15,1 bzw. 13,7% der Patienten festgestellt.

Eine Verschlechterung ergab sich im GC+N-Arm bzw. im GC-Arm für Beweglichkeit/Mobilität bei 20,8% bzw. 25,0% der Patienten, für Selbstversorgung bei 19,1% bzw. 15,1% der Patienten, für alltägliche Tätigkeiten bei 26,7% bzw. 25,7% der Patienten, für Schmerzen/Beschwerden bei 16,5% bzw. 16,0% der Patienten und für Angst/Depression bei 19,5 bzw. 17,5% der Patienten.

Von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) führte somit die Zugabe von Necitumumab zu Gemcitabin und Cisplatin bei der Mehrheit der Patienten (über 60%) zu einer gleichbleibenden Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D. Die Werte waren in allen Domänen zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Eine statistische Auswertung erfolgte nicht, da nur die Auswertungen über die Zeit bis zur Verschlechterung zur Nutzenableitung herangezogen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Veränderung des Antwortlevels nach EQ-5D Domäne für gesundheitsbezogene Lebensqualität vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Domäne	Baseline	GC+ N						GC					
		Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)
Beweglichkeit, Mobilität	Level 1	135 (60,0)	108 (48,0)	25 (11,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	130 (51,0)	105 (41,2)	23 (9,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)
	Level 2	89 (39,6)	18 (8,0)	68 (30,2)	2 (0,9)	1 (0,4)	0 (0,0)	119 (46,7)	21 (8,2)	94 (36,9)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Level 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	n. b.	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fehlend	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	225 (100,0)	127 (56,4)	93 (41,3)	3 (1,3)	1 (0,4)	1 (0,4)	255 (100,0)	126 (49,4)	120 (47,1)	8 (3,1)	0 (0,0)	1 (0,4)
Selbstversorgung	Level 1	178 (79,1)	149 (66,2)	24 (10,7)	2 (0,9)	1 (0,4)	2 (0,9)	211 (82,7)	190 (74,5)	16 (6,3)	4 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,4)
	Level 2	45 (20,0)	15 (6,7)	29 (12,9)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	41 (16,1)	6 (2,4)	34 (13,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Level 3	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	n. b.	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fehlend	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Domäne	Baseline	GC+ N						GC					
		Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)
	Total	225 (100,0)	166 (73,8)	53 (23,6)	3 (1,3)	1 (0,4)	2 (0,9)	255 (100,0)	196 (76,9)	52 (20,4)	6 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,4)
Alltägliche Tätigkeiten	Level 1	86 (38,2)	66 (29,3)	18 (8,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	105 (41,2)	76 (29,8)	25 (9,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,4)
	Level 2	129 (57,3)	19 (8,4)	101 (44,9)	9 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	135 (52,9)	21 (8,2)	107 (42,0)	7 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Level 3	9 (4,0)	1 (0,4)	4 (1,8)	4 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (5,5)	0 (0,0)	3 (1,2)	10 (3,9)	0 (0,0)	1 (0,4)
	n. b.	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	fehlend	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	225 (100,0)	87 (38,7)	123 (54,7)	14 (6,2)	0 (0,0)	1 (0,4)	255 (100,0)	97 (38,0)	136 (53,3)	20 (7,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Schmerzen, Beschwerden	Level 1	108 (48,0)	71 (31,6)	33 (14,7)	3 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,4)	112 (43,9)	85 (33,3)	25 (9,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)
	Level 2	110 (48,9)	21 (9,3)	79 (35,1)	9 (4,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	137 (53,7)	20 (7,8)	113 (44,3)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Level 3	5 (2,2)	1 (0,4)	3 (1,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	n. b.	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fehlend	2 (0,9)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	225 (100,0)	94 (41,8)	116 (51,6)	13 (5,8)	0 (0,0)	2 (0,9)	255 (100,0)	106 (41,6)	140 (54,9)	8 (3,1)	0 (0,0)	1 (0,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Domäne	Baseline	GC+ N						GC					
		Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)	Total n (%)	Level 1 n (%)	Level 2 n (%)	Level 3 n (%)	n.b. n (%)	Fehlend n (%)
Angst, Depression	Level 1	101 (44,9)	72 (32,0)	27 (12,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	118 (46,3)	93 (36,5)	25 (9,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Level 2	120 (53,3)	11 (4,9)	103 (45,8)	6 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	124 (48,6)	13 (5,1)	103 (40,4)	7 (2,7)	0 (0,0)	1 (0,4)
	Level 3	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (4,7)	1 (0,4)	5 (2,0)	6 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	n. b.	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fehlend	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	225 (100,0)	84 (37,3)	132 (58,7)	8 (3,6)	0 (0,0)	1 (0,4)	255 (100,0)	107 (42,0)	133 (52,2)	14 (5,5)	0 (0,0)	1 (0,4)

EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; n: Anzahl Patienten mit EQ-5D Auswertung; n.b.: nicht beantwortet.
EQ-5D Antwortlevel: nicht/kein (Level 1), leicht/wenig (Level 2), schwer (Level 3).

Vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) fanden sich im GC+N-Arm bzw. GC-Arm keine Veränderungen hinsichtlich des Grads für Beweglichkeit/Mobilität bei 78,2% bzw. 79,3% der Patienten, für Selbstversorgung bei 79,1% bzw. 88,2% der Patienten, für alltägliche Tätigkeiten bei 76,0% bzw. 75,7% der Patienten, für Schmerzen/Beschwerden bei 67,1% bzw. 78,8% der Patienten und für Angst/Depression bei 78,2% bzw. 79,3% der Patienten.

Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, d. h. Veränderung der Antwortlevel von einer höheren auf eine niedrigere Stufe, wurde für Beweglichkeit/Mobilität bei 8,0% bzw. 9,0% der Patienten, für Selbstversorgung bei 7,1% bzw. 2,8% der Patienten, für alltägliche Tätigkeiten bei 10,6% bzw. 9,4% der Patienten, für Schmerzen/Beschwerden bei 11,0% bzw. 8,6% der Patienten und für Angst/Depression bei 4,9% bzw. 7,5% der Patienten festgestellt.

Eine Verschlechterung ergab sich im GC+N-Arm bzw. im GC-Arm für Beweglichkeit/Mobilität bei 12,4% bzw. 11,0% der Patienten, für Selbstversorgung bei 12,0% bzw. 8,3% der Patienten, für alltägliche Tätigkeiten bei 12,4% bzw. 13,7% der Patienten, für Schmerzen/Beschwerden bei 20,0% bzw. 11,8% der Patienten und für Angst/Depression bei 15,1% bzw. 12,5% der Patienten.

Vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) führte somit bei der Mehrheit (über 60%) der Patienten die Zugabe von Necitumumab zu Gemcitabin und Cisplatin zu einer gleichbleibenden Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D. Die Werte waren in allen Domänen zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Eine statistische Auswertung erfolgte nicht, da nur die Auswertungen für die Zeit bis zur Verschlechterung zur Nutzenableitung herangezogen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-36: Ergebnisse für durchschnittliche EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS für gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N			GC		
	Baseline	Ende Kombi- nationstherapie	Ende Mono- therapie	Baseline	Ende Kombi- nationstherapie	Ende Post- Therapie
	n	n	n	n	n	n
	MW	MW	MW	MW	MW	MW
	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)	(SD)
SQUIRE						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EQ-5D Utility Index ^a	445 0,702 (0,2447)	417 0,673 (0,2662)	222 0,679 (0,2825)	453 0,702 (0,2492)	417 0,689 (0,2656)	261 0,669 (0,2959)
EQ-5D VAS	442 65,8 (20,44)	414 64,4 (19,40)	221 65,9 (20,55)	443 65,0 (19,30)	414 65,5 (19,84)	257 66,4 (20,87)
EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit EQ-5D Auswertung; SD: Standardabweichung; VAS: Visual Analogue Scale. a. EQ-5D Utility Index basierend auf UK Nutzwerten.						

Die durchschnittlichen (SD) Baseline-Scores des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS waren zwischen den Behandlungsarmen sehr ähnlich (jeweils GC+N vs. GC; EQ-5D Utility Index: 0,702 [0,2447] vs. 0,702 [0,2492]; EQ-5D VAS: 65,8 [20,44] vs. 65,0 [19,30]).

Auch die durchschnittlichen Scores des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC	
	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Kombinationstherapie	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Kombinationstherapie
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EQ-5D Utility Index ^a	411	-0,0430 (0,01195)	407	-0,0219 (0,01201)
EQ-5D VAS	412	-2,2 (0,84)	402	-0,2 (0,85)
EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; n: Anzahl Patienten mit EQ-5D Auswertung; SD: Standardabweichung; VAS: Visual Analogue Scale. Mittlere Veränderung wurde ausgehend von Least Square Mean bestimmt. a. EQ-5D Utility Index basierend auf UK Nutzwerten.				

Von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase wurden in beiden Behandlungsarmen nur marginale mittlere Veränderungen des EQ-5D Utility Index (GC+N: -0,0430; GC: -0,0219) und EQ-5D VAS (GC+N: -2,2; GC: -0,2) beobachtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC	
	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Monotherapie	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Post-Therapie
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EQ-5D Utility Index ^a	218	-0,0553 (0,01802)	258	-0,0524 (0,01656)
EQ-5D VAS	220	-1,4 (1,23)	254	-0,4 (1,15)
EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; n: Anzahl Patienten mit EQ-5D Auswertung; SD: Standardabweichung; VAS: Visual Analogue Scale. Mittlere Veränderung wurde ausgehend von Least Square Mean bestimmt. a. EQ-5D Utility Index basierend auf UK Nutzwerten.				

Von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) zeigten sich in beiden Behandlungsarmen nur marginale mittlere Veränderungen des EQ-5D Utility Index (GC+N: -0,0553; GC: -0,0524) und EQ-5D VAS (GC+N: -1,4; GC: -0,4).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für mittlere Veränderung des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS für gesundheitsbezogene Lebensqualität vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC	
	n	Mittlere Veränderung (SD) von Ende Kombinations- therapie bis Ende Monotherapie	n	Mittlere Veränderung (SD) von Ende Kombinations- therapie bis Ende Post-Therapie
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EQ-5D Utility Index ^a	221	-0,0515 (0,01498)	253	-0,0373 (0,01400)
EQ-5D VAS	221	-2,1 (1,04)	248	-1,4 (0,98)
EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; n: Anzahl Patienten mit EQ-5D Auswertung; SD: Standardabweichung; VAS: Visual Analogue Scale. Mittlere Veränderung wurde ausgehend von den Least Square Mean bestimmt. a. EQ-5D Utility Index basierend auf UK Nutzwerten.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) zeigten sich in beiden Behandlungsarmen nur marginale mittlere Veränderungen des EQ-5D Utility Index (GC+N: -0,0515; GC: -0,0373) und EQ-5D VAS (GC+N: -2,1; GC: -1,4).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% CI]	p-Wert
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EQ-5D Utility Index ^a	199 / 412 (48,3) 6,80 [4,47; 9,95]	179 / 415 (43,1) 5,65 [4,30; 8,61]	0,968 [0,787; 1,191]	0,7588
EQ-5D VAS ^b	170 / 414 (41,1) 8,41 [7,16; 31,51]	142 / 412 (34,5) 6,93 [5,65; 6,97]	0,965 [0,766; 1,216]	0,7660
EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten mit EQ-5D Auswertung; VAS: Visual Analogue Scale. p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank Test berechnet. a. EQ-5D Utility Index basierend auf UK Nutzwerten; Verschlechterung war definiert als Reduktion um $\geq 0,11$. b. EQ-5D VAS: Verschlechterung war definiert als Reduktion um ≥ 12 mm.				

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des EQ-5D Utility Index und des EQ-5D VAS wurde zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet: die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D Utility Index betrug 6,80 Monate im GC+N-Arm und 5,65 Monate im GC-Arm (HR = 0,968; 95% KI [0,787; 1,191]; p = 0,7588).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS betrug 8,41 Monate im GC+N-Arm und 6,93 Monate im GC-Arm (HR = 0,965; 95% KI [0,766; 1,216]; p = 0,7660).

Zusammenfassend lassen die unterstützenden Auswertungen zum EQ-5D und die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D den Schluss zu, dass es durch die Kombination von Necitumumab mit einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie zu keiner Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kommt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen

Entsprechend der in Abschnitt 4.3.2 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (SQUIRE Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1.). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In der Praxis wird regelmäßig die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der in der Onkologie weit verbreitete EQ-5D als verlässliches und valides Erhebungsinstrument herangezogen [59, 77]. Die Ergebnisse zur Zielgröße der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D sind somit grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Für weitere Details zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand LCSS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität erhoben mittels LCSS

Studie	Operationalisierung
<SQUIRE>	<p>Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zusätzlich die Items 7-9 des LCSS Fragebogens sowie der als globaler Index (GTIC) definierte Durchschnittswert aus diesen 3 LCSS Items und der LCSS Total Score (Durchschnittswert aus den LCSS Items 1-9) herangezogen. Die LCSS Items 7-9 erfassen die Schwere der Gesamtsymptomatik, die Beeinträchtigung des Patienten im Hinblick auf alltägliche Aktivitäten und die Einschätzung der Lebensqualität.</p> <p>Für eine detaillierte Beschreibung der LCSS, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Jeder Patient hatte den LCSS Fragenbogen vor Verabreichung der ersten Infusion in den Zyklen 1-6 und alle 6 Wochen danach bis zur PD jeweils vor qualifiziertem Kontakt mit dem Studienpersonal auszufüllen.</p> <p>Die Auswertung und Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des LCSS erfolgte unter Berücksichtigung der Therapiephasen, d.h. Kombinationstherapie und Necitumumab Monotherapie (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm). Hierbei wurden die Ergebnisse der LCSS bis zum 6. Zyklus der Kombinationstherapiephase und nach dem 6. Zyklus bis PD der Necitumumab Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. der Post-Therapiephase (GC-Arm) zugeordnet.</p> <p>Folgende Auswertungen der krankheitsspezifischen LCSS zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden dargestellt:</p> <p>a. Mittlere Veränderung der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität nach LCSS Items 7-9, GTIC und LCSS Total Score, jeweils</p> <ul style="list-style-type: none"> • von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase, • von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) sowie • vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm). <p>Generell stellt ein negativer Wert der mittleren Veränderung eine Verbesserung der Symptomatik und ein positiver Wert eine Verschlechterung der Symptomatik und ein dar.</p> <p>b. Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Baseline getrennt nach LCSS Items 7-9, GTIC und LCSS Total Score. Verschlechterung war definiert als Anstieg des jeweiligen Scores um ≥ 15 mm im Vergleich zur Baseline.</p> <p>Für jeden Patienten wurde die Zeit bis zur ersten Verschlechterung einer Krankheitssymptomatik als Zeit ab Randomisierung bis zu dem Datum definiert, zu welchem sich eine erste Verschlechterung eines Symptoms nach Baseline zeigte. Falls keine Verschlechterung beobachtet wurde, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten LCSS Erfassung. Patienten ohne eine Erfassung nach Baseline wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Resultate des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Baseline getrennt nach LCSS Items 7-9, GTIC und LCSS Total Score herangezogen.</p> <p>Die Resultate für die mittlere Veränderung der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität nach LCSS Items 7-9, GTIC und LCSS Total Score und nach Therapiephase dienten allein der Unterstützung der Time-to-event Analysen.</p>
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; GTIC: Global Three Item Composite Index; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; PD: Krankheitsprogression.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-A.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels LCSS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<SQUIRE>	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zusätzlich zur Verwendung des EQ-5D erfolgte die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der Symptom-übergreifenden Skalen des LCSS sowie mittels des als GTIC definierten Durchschnittswert aus den LCSS Items 7-9 und des LCSS Total Scores.

Die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfassen die zuvor genannten 5 Variablen.

Aufgrund des offenen Studiendesigns in Verbindung mit einem patientenberichteten Endpunkt und der sinkenden Rücklaufquoten des Fragebogens mit fortschreitender Studiendauer wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Zudem ist zu beachten, dass aufgrund einer Auflage der FDA während des ersten Zyklus im GC+N-Arm nicht erlaubt war, eine präemptive Therapie der zu erwartenden akneiformen Hautausschläge ((üblich bei der Behandlung mit EGFR-Inhibitoren/-Antikörpern) zu beginnen [110].

Für Details zu den Rücklaufquoten des LCSS Fragebogens im Verlauf der SQUIRE Studie, siehe Tabelle 4-23.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand LCSS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im folgenden Abschnitt wird zunächst die für die Nutzenbewertung unterstützende Auswertung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels LCSS nach

Therapiephase dargestellt, und im Anschluss der für die Ableitung des Zusatznutzens relevante Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-43 stellt die durchschnittlichen LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS Items 7-9, GTIC, LCSS Total Score) zu Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) dar.

Tabelle 4-44 zeigt die mittlere Veränderung der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS Items 7-9, GTIC und LCSS Total Score) von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase.

Tabelle 4-45 zeigt die Ergebnisse für die mittlere Veränderung der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS Items 7-9, GTIC, LCSS Total Score) von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm).

Tabelle 4-46 zeigt die Ergebnisse für die mittlere Veränderung der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS Items 7-9, GTIC, LCSS Total Score) vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm).

Tabelle 4-47 stellt die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des LCSS (LCSS Items 7-9, GTIC, LCSS Total Score), dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die durchschnittlichen LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Baseline, zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N			GC		
	Baseline	Ende Kombinations- therapie	Ende Mono- therapie	Baseline	Ende Kombinations- therapie	Ende Post- Therapie
	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (SD)
SQUIRE						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
<i>LCSS Symptom- übergreifende Items/Indices</i>						
7. Gesamt- symptomatik	441 30,6 (27,30)	417 32,4 (41,84)	222 31,5 (25,30)	445 29,8 (26,49)	414 29,0 (25,11)	263 29,0 (25,74)
8. Beein- trächtig. alltäglicher Aktivitäten	442 34,7 (28,70)	415 41,8 (40,20)	220 36,3 (26,34)	450 37,2 (28,42)	415 39,0 (26,25)	263 38,4 (28,39)
9. Lebens- qualität	440 39,6 (26,65)	415 42,3 (37,27)	222 41,4 (35,08)	450 39,2 (25,69)	416 38,7 (23,26)	266 39,5 (25,87)
GTIC ^a	440 35,0 (23,48)	413 38,9 (37,91)	221 36,4 (24,39)	446 35,5 (22,66)	414 35,4 (21,90)	260 35,4 (24,13)
LCSS Total Score ^b	430 29,6 (18,15)	411 31,0 (30,70)	218 29,5 (18,32)	442 29,1 (17,06)	411 28,2 (17,39)	253 28,6 (18,83)
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit LCSS-Erhebung; SD: Standardabweichung.						
Der Mittelwert ist in mm dargestellt.						
a. Mittelwert der LCSS Items 7-9.						
b. Mittelwert der LCSS Items 1-9.						

Bei Baseline waren die durchschnittlichen Scores sowohl über das LCSS Item 7 zur Gesamtsymptomatik, Item 8 zur Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Item 9 zur Lebensqualität, als auch für den GTIC und LCSS Total Score zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Auch zum Ende der Kombinationstherapiephase und zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) wurden nur

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

marginale Unterschiede der entsprechenden LCSS Scores zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für mittlere Veränderung der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC	
	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Kombinationstherapie	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Kombinationstherapie
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>LCSS Symptom-übergreifende Items/Indices</i>				
7. Gesamtsymptomatik	414	2,8 (1,60)	403	0,6 (1,63)
8. Beeinträchtigung allt. Aktivitäten	413	7,5 (1,57)	406	3,6 (1,59)
9. Lebensqualität	412	3,7 (1,46)	406	0,2 (1,47)
GTIC ^a	405	4,8 (1,44)	396	1,2 (1,46)
LCSS Total Score ^b	396	2,1 (1,19)	391	-0,1 (1,19)
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit LCSS-Erhebung; SD: Standardabweichung. Mittlere Veränderung in mm wurde ausgehend von den Least Square Mean bestimmt. a Mittelwert der LCSS Items 7-9. b. Mittelwert der LCSS Items 1-9.				

Von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase waren die mittleren Veränderungen der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS Items 7-9, GTIC, LCSS Total Score) in beiden Behandlungsarmen im Ausmaß sehr gering und bei Zugrundelegung eines MID von 15 mm klinisch nicht relevant.

In beiden Behandlungsarmen wurde die größte mittlere (SD) Veränderung des LCSS Scores für Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten gemessen (GC+N: 7,5 [1,57] vs. GC: 3,6 [1,59]).

Hinsichtlich des LCSS Total Scores wurde eine mittlere (SD) Veränderung von 2,1 (1,19) im GC+N-Arm und von -0,1 (1,19) im GC-Arm beobachtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für mittlere Veränderung der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC	
	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Monotherapie	n	Mittlere Veränderung (SD) von Baseline bis Ende Post-Therapie
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>LCSS Symptom-übergreifende Items/Indices</i>				
7. Gesamtsymptomatik	221	4,2 (1,64)	259	1,6 (1,52)
8. Beeinträchtigung allt. Aktivitäten	220	4,1 (1,67)	262	5,1 (1,53)
9. Lebensqualität	221	3,8 (1,95)	265	1,8 (1,78)
GTIC ^a	219	4,2 (1,49)	255	2,6 (1,39)
LCSS Total Score ^b	214	2,1 (1,17)	248	1,5 (1,09)
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl der Patienten mit LCSS-Erhebung; SD: Standardabweichung. Mittlere Veränderung in mm wurde ausgehend von den Least Square Mean bestimmt. a. Mittelwert der Items 7-9. b. Mittelwert der Items 1-9.				

Von Baseline bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) waren die mittleren Veränderungen der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS Items 7-9, GTIC, LCSS Total Score) in beiden Behandlungsarmen im Ausmaß sehr gering und bei Zugrundelegung eines MID von 15 mm klinisch nicht relevant.

In beiden Behandlungsarmen wurde die größte mittlere Veränderung des LCSS Scores gemessen: GC+N: 4,2 (Gesamtsymptomatik und GTIC) vs. GC: 5,1 (Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten).

Hinsichtlich des LCSS Total Scores wurde eine mittlere (SD) Veränderung von 2,1 (1,17) im GC+N-Arm und von 1,5 (1,09) im GC-Arm beobachtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für mittlere Veränderung der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC	
	n	Mittlere Veränderung (SD) von Ende Kombinationstherapie bis Ende Monotherapie	n	Mittlere Veränderung (SD) von Ende Kombinationstherapie bis Ende Post-Therapie
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>LCSS Symptom-übergreifende Items/Indices</i>				
7. Gesamtsymptomatik	221	5,1 (1,38)	253	2,1 (1,29)
8. Beeinträchtigt. allt. Aktivitäten	220	1,7 (1,38)	254	2,4 (1,29)
9. Lebensqualität	221	6,2 (1,77)	256	3,4 (1,65)
GTIC ^a	220	4,3 (1,21)	251	2,6 (1,13)
LCSS Total Score ^b	218	4,0 (0,88)	246	2,5 (0,83)
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl der Patienten mit LCSS-Erhebung; SD: Standardabweichung. Mittlere Veränderung in mm wurde ausgehend von den Least Square Mean bestimmt. a. Mittelwert der LCSS Items 7-9. b. Mittelwert der LCSS Items 1-9.				

Vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) wurden in beiden Behandlungsarmen nur geringe mittlere Veränderungen der LCSS Scores für gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS Items 7-9, GTIC, LCSS Total Score) gemessen; diese waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und bei Zugrundelegung eines MID von 15 mm klinisch nicht relevant.

In beiden Behandlungsarmen wurde die größte mittlere (SD) Veränderung des LCSS Scores für Lebensqualität beobachtet (GC+N: 6,2 [1,77] vs. GC: 3,4 [1,65]).

Hinsichtlich des LCSS Total Scores wurde eine mittlere (SD) Veränderung von 4,0 (0,88) im GC+N-Arm und von 2,5 (0,83) im GC-Arm beobachtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand der LCSS Items 7-9, des GTIC und des LCSS Total Scores in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>LCSS Symptom- übergreifende Items/Indices</i>				
7. Gesamtsymptomatik	190 / 462 (41,1) 6,28 [3,94; 9,95]	164 / 473 (34,7) 8,34 [4,47; n.b.]	1,062 [0,861; 1,310]	0,5652
8. Beeinträchtigt. allt. Aktivitäten	228 / 462 (49,4) 3,48 [2,89; 4,27]	190 / 473 (40,2) 4,70 [3,78; 8,54]	1,165 [0,960; 1,413]	0,1188
9. Lebensqualität	204 / 462 (44,2) 6,24 [3,61; 7,75]	184 / 473 (38,9) 4,47 [4,14; 5,75]	0,997 [0,815; 1,220]	0,9765
GTIC ^b	184 / 462 (39,8) 7,62 [5,09; 10,15]	164 / 473 (34,7) 6,90 [4,50; 29,96]	1,034 [0,837; 1,279]	0,7549
LCSS Total Score ^c	134 / 462 (29,0) 26,41 [9,46; n.b.]	117 / 473 (24,7) 16,62 [11,07; n.b.]	0,991 [0,772; 1,273]	0,9482
<p>GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>p-Werte wurden mittels unstratifiziertem Log-Rank Test berechnet.</p> <p>a. Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands definiert als Anstieg des LCSS Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline.</p> <p>b. Definiert als Mittelwert der Items 7-9.</p> <p>c. Definiert als Mittelwert der Items 1-9.</p>				

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war für die Symptom-übergreifenden LCSS Item 7 zur Gesamtsymptomatik, Item 8 zur Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Item 9 zur Lebensqualität sowie für den Global Composite Index und den LCSS Total Score zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Dieses Resultat bestätigt die Analyse mittels EQ-5D, dass sich durch die Hinzunahme von Necitumumab zu Gemcitabin und Cisplatin keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen

Entsprechend der in Abschnitt 4.3.2 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (SQUIRE Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1.). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In der Praxis wird regelmäßig die Patientensicht während des Krankheitsverlaufs erfragt, um frühzeitig Symptome sowie Problembereiche und Nebenwirkungen der Therapie zu identifizieren. Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der in der Onkologie weit verbreitete LCSS als verlässliches und valides Erhebungsinstrument herangezogen [29]. Die Ergebnisse für die Zielgröße der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des LCSS (LCSS Items 7-9, GTIC, LCSS Total Score) sind somit grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Für weitere Details zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
<SQUIRE>	<p>Zur Bewertung der Sicherheit wurden jegliche S(UE) in der Gesamtheit sowie individuelle UE betrachtet.</p> <p>Für Definitionen der (S)UE und AESI/konsolidierten Begriffe und zu den Auswahlkriterien individueller UE, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Die Auswertung und Darstellung der Sicherheitsvariablen erfolgte getrennt nach Therapiephase, d.h. Kombinationstherapie-, Necitumumab Monotherapie (nur GC+N-Arm)- und Gesamttherapiephase (für Details des Studiendesigns, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>UE, welche innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Gemcitabin oder Cisplatin auftraten, wurden der Kombinationstherapiephase zugeordnet. UE, welche im Anschluss an die Kombinationstherapiephase auftraten, wurden der Necitumumab Monotherapiephase zugeordnet. UE, welche innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis jeglicher Studienmedikation auftraten, wurden der Gesamttherapiephase zugeordnet.</p> <p>Aufgrund der durch das Studiendesign bedingten Unterschiede der Gesamttherapiedauer war für Patienten im GC+N-Arm der Beobachtungszeitraum bzgl. Sicherheitsvariablen länger als im GC-Arm. Diesem Umstand wurde mit der Analyse der Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines UE Rechnung getragen.</p> <p>Folgende Endpunkte zur Sicherheit werden berichtet:</p> <p>a. Anteil der Patienten mit jeglichen UE, UE \geq Grad 3, SUE, (Behandlungs) Abbruch wegen UE, UE, die zum Tode führten und individuellen UE (nach AESI/konsolidierten Begriff: Anämie, arterielle thromboembolische Ereignisse, Fatigue, Hautreaktionen, Hypomagnesiämie, Konjunktivitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, venöse thromboembolische Ereignisse), jeweils nach Therapiephase getrennt.</p> <p>b. Zeit bis zum Auftreten jeglicher UE, UE \geq Grad 3, SUE, (Behandlungs)Abbruch wegen UE, UE, die zum Tode führten und individuellen (nach AESI/konsolidierten Begriff: Anämie, arterielle thromboembolische Ereignisse, Fatigue, Hautreaktionen, Hypomagnesiämie, Konjunktivitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, venöse thromboembolische Ereignisse) in der Gesamttherapiephase.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden nur die Resultate der adäquaten zeitgewichteten Analysen der jeweiligen UE herangezogen.</p> <p>Resultate für den Anteil der Patienten mit dem jeweiligen individuellen UE nach Therapiephase dienen allein der Unterstützung der Time-to-event Analysen.</p>
<p>AESI: Adverse Event(s) of Special Interest; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-A.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<SQUIRE>	niedrig					siehe Art des Endpunkts
Art des UE						
UE, jeglicher Grad		nein	ja	ja	nein	hoch
UE \geq Grad 3		nein	ja	ja	nein	hoch
SUE		nein	ja	ja	nein	hoch
(Behandlungs)- Abbruch wegen UE		nein	ja	ja	nein	hoch
UE, die zum Tode führten		nein	ja	ja	ja	niedrig
Anämie ^a		nein	ja	ja	ja	niedrig
Arterielle thrombo- embolische Ereignisse ^b		nein	ja	ja	nein	hoch
Fatigue ^a		nein	ja	ja	nein	hoch
Hautreaktionen ^b		nein	ja	ja	nein	hoch
Hypomagnesiämie ^b		nein	ja	ja	ja	niedrig
Konjunktivitis ^b		nein	ja	ja	nein	hoch
Neutropenie ^a		nein	ja	ja	ja	niedrig
Thrombozytopenie ^a		nein	ja	ja	ja	niedrig
Venöse thromboem- bolische Ereignisse ^b		nein	ja	ja	nein	hoch
AESI: Adverse Event(s) of Special Interest; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis. a. UE nach konsolidiertem Begriff. b. UE nach AESI						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der UE erfolgte durch den Prüfarzt in Kenntnis der Studienmedikation.

Die Analysen der Endpunkte zur Sicherheit wurden für die Safety EGFR+ Population durchgeführt, d.h. alle randomisierten Patienten mit einem EGFR exprimierenden Tumor, entsprechend der ersten tatsächlich verabreichten Behandlung, die zumindest eine Dosis jeglicher Studienmedikation erhalten hatten, gingen in die Analyse ein.

Die im CSR dargestellten Ergebnisse folgen den im SAP spezifizierten Analysen. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Zudem besteht ein aus den unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen resultierendes Verzerrungspotential. Diesem Umstand wurde mit der Analyse der Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines UE Rechnung getragen, jedoch kann eine informative Zensierung methodisch nicht ausgeschlossen werden. Für die Kombinationstherapiephase waren die Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen ähnlich, wobei auch in dieser Phase Patienten im GC+N-Arm median 6 Zyklen und im GC-Arm median nur 5 Zyklen durchliefen.

Des Weiteren ist zu beachten, dass aufgrund einer Auflage der FDA während des ersten Zyklus im GC+N-Arm nicht erlaubt war, eine präemptive Therapie des zu erwartenden akneiformen Hautausschlags (üblich bei der Behandlung mit EGFR-Inhibitoren) einzuleiten [110].

Eine Beeinflussung der Ergebnisse für die Endpunkte zur Sicherheit wird in Abhängigkeit des analysierten UE unterschiedlich bewertet. UE, die anhand einer objektiven Messung ermittelt werden konnten, werden hinsichtlich des Verzerrungspotentials als niedrig eingestuft. Hierzu gehören UE, die zum Tode führten, Neutropenie, Anämie, Hypomagnesiämie und Thrombozytopenie. Die verbleibenden UE werden hinsichtlich des Verzerrungspotentials als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für die Endpunkte zur Sicherheit sind durchgehend alle UE dargestellt, wobei zu beachten ist, dass die UE unabhängig von einem (etwaigen) kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation berichtet und ausgewertet wurden.

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Im folgenden Abschnitt wird zunächst die Gesamtheit jeglicher (S)UE in der Chronologie der Abfolge der Therapiephasen (d. h. Kombinationstherapiephase, Nectinumab Monotherapiephase [nur GC+N-Arm] und Gesamttherapiephase) für die Safety EGFR+ Population dargestellt.

Tabelle 4-50 zeigt den Anteil der Patienten mit jeglichen (S)UE in der Kombinationstherapiephase.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit jeglichen (S)UE in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR + Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N	GC	GC+N vs. GC		
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^d	OR [95% KI] p-Wert ^d	ARR [95% KI] p-Wert ^e
SQUIRE					
Sicherheit: Kombinationstherapiephase					
UE (jeglicher Grad ^a)	451 / 456 (98,9)	456 / 468 (97,4)	1,015 [0,997; 1,033] 0,985 [0,968; 1,003] 0,1403	2,374 [0,830; 6,792] 0,1403	0,015 [-0,003; 0,032] 0,1571
UE ≥ Grad 3 ^a	303 / 456 (66,4)	281 / 468 (60,0)	1,107 [1,003; 1,221] 0,904 [0,819; 0,997] 0,0479	1,318 [1,008; 1,724] 0,0479	0,064 [0,002; 0,126] 0,0512
SUE	190 / 456 (41,7)	181 / 468 (38,7)	1,077 [0,920; 1,261] 0,928 [0,793; 1,087] 0,3830	1,133 [0,871; 1,474] 0,3830	0,030 [-0,033; 0,093] 0,3896
Abbruch wegen UE ^b	127 / 456 (27,9)	118 / 468 (25,2)	1,105 [0,891; 1,369] 0,905 [0,730; 1,122] 0,3720	1,145 [0,855; 1,534] 0,3720	0,026 [-0,031; 0,083] 0,4046
UE, die zum Tode führten ^c	22 / 456 (4,8)	33 / 468 (7,1)	0,684 [0,405; 1,155] 1,462 [0,866; 2,468] 0,1660	0,668 [0,383; 1,165] 0,1660	-0,022 [-0,053; 0,008] 0,1966

ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Nectinumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.

a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events. (NCI-CTCAE Grad).

b. Abbruch jeglicher Studienmedikation.

c. Tod durch Krankheitsprogression wurde nicht mitgezählt.

d. Exakter Test nach Fisher.

e. Continuity-adjusted Chi-Square Test.

In der Kombinationstherapiephase waren die Anteile der Patienten mit jeglichem UE (jeglicher Grad) zwischen den GC+N und GC-Armen vergleichbar (98,9% vs. 97,4%). Ein statistisch signifikanter Unterschied für das RR ($p = 0,1403$), das OR ($p = 0,1403$) und die ARR ($p = 0,1571$) ergab sich nicht.

Ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten wies ein UE \geq Grad 3 im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm auf (66,4% vs. 60,0%; $p = 0,0479$). Dieser Unterschied beruhte auf einem Behandlungsarm-Unterschied der UE Grad 3 (45,2% vs. 35,9%; $p = 0,0048$), während die Inzidenz für die im Schweregrad ausgeprägteren und klinisch potentiell relevanteren UE Grad 4 im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm numerisch geringer war (13,4% vs. 14,3%; $p = 0,7039$) [111].

Die Anteile der Patienten mit jeglichem SUE und Abbruch wegen UE waren im GC+N-Arm numerisch geringfügig höher als im GC-Arm (SUE: 41,7% vs. 38,7%; Abbruch wegen UE: 27,9% vs. 25,2%), diese Unterschiede waren statistisch aber nicht signifikant.

Das Auftreten von jeglichen UE, die zum Tod führten, war im GC+N-Arm seltener als im GC-Arm (4,8% vs. 7,1%), ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen.

Folgende Aspekte sind bei der Interpretation der Endpunkte zur Sicherheit hinsichtlich jeglicher (S)UE in der Kombinationstherapiephase zu berücksichtigen:

In der Kombinationstherapiephase erhielten die Patienten im GC+N-Arm median 6 Zyklen, während Patienten im GC-Arm median nur 5 Zyklen erhielten, resultierend in einer verkürzten Beobachtungsdauer bzgl. der Sicherheitsvariablen im GC-Arm.

Weiterhin muss beachtet werden, dass sich UE jeglichen Grads sowie UE \geq Grad 3 aus 2 prinzipiell unterschiedlichen Arten von UE zusammensetzen: zum einen handelt es sich um UE, die aufgrund einer klinischen Symptomatik festgestellt werden, zum anderen um aus Messwerten abgeleiteten UE (die meisten davon sind Laborwerte des Blutbildes oder der klinischen Chemie). Die direkte Patientenrelevanz der Mehrheit dieser Messwerte ist nicht allein aufgrund des Auftretens gegeben, was bei der Bewertung im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss.

Zudem ist zu beachten, dass aufgrund einer Auflage der FDA während des ersten Zyklus im GC+N-Arm nicht erlaubt war, eine präemptive Therapie des zu erwartenden akneiformen Hautausschlags (üblich bei der Behandlung mit EGFR-Inhibitoren) einzuleiten [110].

Schließlich werden alle (S)UE unabhängig von einem (etwaigen) kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation dargestellt.

Tabelle 4-51 stellt den Anteil der Patienten im GC+N-Arm mit jeglichen (S)UE während der Necitumumab Monotherapiephase dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit jeglichen (S)UE im GC+N-Arm in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Necitumumab Monotherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N Patienten mit Ereignis n / N (%)
SQUIRE	
Sicherheit: Necitumumab Monotherapiephase	
UE (jeglicher Grad ^a)	185 / 242 (76,4)
UE \geq Grad 3 ^a	67 / 242 (27,7)
SUE	42 / 242 (17,4)
Necitumumab Abbruch wegen UE ^b	13 / 242 (5,4)
UE, die zum Tode führten ^c	9 / 242 (3,7)
GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events. (NCI-CTCAE Grad). b. Abbruch jeglicher Studienmedikation. c. Tod durch Krankheitsprogression wurde nicht mitgezählt.	

In der Necitumumab Monotherapiephase trat bei 76,4% der Patienten im GC+N-Arm mindestens ein UE jeglichen Grads auf. Bei etwas mehr als einem Viertel der Patienten (27,7%) trat ein UE \geq Grad 3 auf. Der Anteil der Patienten mit jeglichen SUE betrug 17,4%. Bei 13 (5,4%) Patienten führte ein UE zum Abbruch der Necitumumab-Therapie. Insgesamt verstarben 9 Patienten (3,7%) während der Necitumumab Monotherapiephase in Folge eines UE.

Tabelle 4-52 stellt die Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten jeglichen (S)UE in der Gesamttherapiephase dar.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten jeglicher (S)UE in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N	GC	GC+N vs. GC
	n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95 % KI] p-Wert ^e
SQUIRE			
Sicherheit: Gesamttherapiephase^a			
UE (jeglicher Grad ^b)	451 / 456 (98,9) 0,16 [0,10; 0,20]	456 / 468 (97,4) 0,23 [0,13; 0,23]	1,262 [1,106; 1,439] 0,0004
UE ≥ Grad 3 ^b	323 / 456 (70,8) 2,30 [2,07; 2,43]	281 / 468 (60,0) 2,60 [2,14; 3,12]	1,139 [0,968; 1,339] 0,1137
SUE	215 / 456 (47,1) 8,57 [4,80; 15,90]	181 / 468 (38,7) n.b. [n.b.; n.b.]	1,073 [0,876; 1,314] 0,4953
Abbruch wegen UE ^c	139 / 456 (30,5) 23,49 [16,92; n.b.]	118 / 468 (25,2) n.b. [5,42; n.b.]	1,043 [0,812; 1,340] 0,7418
UE, die zum Tode führten ^d	31 / 456 (6,8) n.b. [27,50; n.b.]	33 / 468 (7,1) n.b. [n.b.; n.b.]	0,736 [0,438; 1,237] 0,2456
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. a. Im GC-Arm entsprechen aufgrund des Studiendesigns die Patienten der Gesamttherapiephase denen der Kombinationstherapiephase. b. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events. (NCI-CTCAE Grad). c. Abbruch jeglicher Studienmedikation. d. Tod durch Krankheitsprogression wurde nicht mitgezählt. e. Unstratifizierter Log-Rank p-Wert.			

In der Gesamttherapiephase zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten jeglicher UE (jeglicher Grad) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von GC+N (median 0,16 vs. 0,23 Monate; HR = 1,262; p = 0,0004).

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

Folgende Aspekte sind bei der Interpretation der Endpunkte zur Sicherheit hinsichtlich jeglicher (S)UE in der Gesamttherapiephase zu berücksichtigen:

Wie im folgenden Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 dargestellt, bestimmen die Behandlungsarm-Unterschiede hinsichtlich Hautreaktionen zu einem gewissen Anteil die Gesamtinzidenzen jeglicher UE (alle Grade) und jeglicher UE ≥ Grad 3. Vor dem Hintergrund, dass aufgrund der Anforderung der FDA im ersten Zyklus keine präemptive Therapie möglicher Hautreaktionen

erlaubt war [110], und dass diese Hautreaktionen durch eine präemptive Therapie zu einem Großteil verhindert werden bzw. der Schweregrad der auftretenden Hautreaktionen im Mittel deutlich reduziert wird [112, 113], kann der Unterschied für jegliche UE (jeglicher Grad) nur schwer eingeschätzt werden. Eine tatsächliche Relevanz für die (Zusatz-)Nutzenableitung ist daher auch vor dem Hintergrund des nicht vorhandenen Unterschieds der Anteile der Patienten mit einem UE jeglichen Grads in der Kombinationstherapiephase fraglich.

Der in der Kombinationstherapie beobachtete, statistisch signifikante, jedoch marginale Behandlungsarm-Unterschied hinsichtlich des RR für $UE \geq \text{Grad } 3$ findet seine Entsprechung in der Gesamttherapiephase mittels zeitgewichteter Analyse ($HR = 1,139$), welche aber statistisch keine Signifikanz erreicht. Unter Berücksichtigung des Verbots einer präemptiven Therapie möglicher Hautreaktionen während des ersten Therapiezyklus durch die FDA, die einen Großteil des beobachteten Unterschieds der UE bedingen, ist die Relevanz des Unterschieds im RR für die Nutzenableitung fraglich.

4.3.1.3.1.4.2 Individuelle unerwünschte Ereignisse – RCT

Zu Anfang dieses Abschnitts wird ein Überblick der Inzidenzen für AESI/konsolidierte Begriffe (wie abschließend im SQUIRE CSR berichtet) und der häufig auftretenden UE nach PT ($\geq 10\%$ in jeglichem Behandlungsarm in jeglicher Therapiephase, falls nicht bereits Bestandteil eines AESI/konsolidierten Begriffs oder eine Abweichung eines Laborparameters) für die Safety EGFR+ Population dargestellt.

Ausgehend von diesem Überblick wurden individuelle UE für die anschließenden inferenzstatistischen Auswertungen und Ableitung des (Zusatz-)Nutzens ausgewählt. Die Auswahl konzentrierte sich auf die AESI/konsolidierte Begriffe und richtete sich nach medizinischen Fachurteilen. Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 stellen die Anteile der Patienten mit UE nach AESI/konsolidierten Begriff und UE nach PT, jeweils nach NCI-CTCAE Grad und Therapiephase, dar.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE nach AESI/konsolidierten Begriffen in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Therapiephase und NCI-CTCAE Grad (Safety EGFR+ Population)

Studie	Zielgröße	Endpunkt	GC+N		GC	
			Jeglicher Grad n / N (%)	\geq Grad 3 n / N (%)	Jeglicher Grad n / N (%)	\geq Grad 3 n / N (%)
SQUIRE						
Hautreaktionen	Kombi		361 / 456 (79,2)	25 / 456 (5,5)	54 / 468 (11,5)	3 / 468 (0,6)
	Mono		78 / 242 (32,2)	12 / 242 (5,0)		
	Gesamt ^b		365 / 456 (80,0)	35 / 456 (7,7)	54 / 468 (11,5)	3 / 468 (0,6)
Hautauschlag	Kombi		348 / 456 (76,3)	21 / 456 (4,6)	48 / 468 (10,3)	2 / 468 (0,4)
	Mono		62 / 242 (25,6)	10 / 242 (4,1)		
	Gesamt ^b		351 / 456 (77,0)	29 / 456 (6,4)	48 / 468 (10,3)	2 / 468 (0,4)
Neutropenie	Kombi		199 / 456 (43,6)	112 / 456 (24,6)	206 / 468 (44,0)	126 / 468 (26,9)
	Mono		1 / 242 (0,4)	1 / 242 (0,4)		
	Gesamt ^b		199 / 456 (43,6)	112 / 456 (24,6)	206 / 468 (44,0)	126 / 468 (26,9)
Fatigue	Kombi		181 / 456 (39,7)	34 / 456 (7,5)	195 / 468 (41,7)	33 / 468 (7,1)
	Mono		23 / 242 (9,5)	2 / 242 (0,8)		
	Gesamt ^b		191 / 456 (41,9)	36 / 456 (7,9)	195 / 468 (41,7)	33 / 468 (7,1)
Anämie	Kombi		179 / 456 (39,3)	45 / 456 (9,9)	212 / 468 (45,3)	50 / 468 (10,7)
	Mono		32 / 242 (13,2)	3 / 242 (1,2)		
	Gesamt ^b		186 / 456 (40,8)	46 / 456 (10,1)	212 / 468 (45,3)	50 / 468 (10,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt		GC+N		GC	
		Jeglicher Grad n / N (%)	≥ Grad 3 n / N (%)	Jeglicher Grad n / N (%)	≥ Grad 3 n / N (%)
SQUIRE					
Hypo- magnesiämie	Kombi	140 / 456 (30,7)	43 / 456 (9,4)	72 / 468 (15,4)	4 / 468 (0,9)
	Mono	37 / 242 (15,3)	5 / 242 (2,1)		
	Gesamt ^b	145 / 456 (31,8)	44 / 456 (9,6)	72 / 468 (15,4)	4 / 468 (0,9)
Thrombo- zytopenie	Kombi	101 / 456 (22,1)	48 / 456 (10,5)	120 / 468 (25,6)	51 / 468 (10,9)
	Mono	3 / 242 (1,2)	0 / 242 (0,0)		
	Gesamt ^b	101 / 456 (22,1)	48 / 456 (10,5)	120 / 468 (25,6)	51 / 468 (10,9)
Venöse thrombo- embolische Ereignisse	Kombi	42 / 456 (9,2)	22 / 456 (4,8)	25 / 468 (5,3)	12 / 468 (2,6)
	Mono	6 / 242 (2,5)	4 / 242 (1,7)		
	Gesamt ^b	46 / 456 (10,1)	25 / 456 (5,5)	25 / 468 (5,3)	12 / 468 (2,6)
Konjunktivitis	Kombi	27 / 456 (5,9)	0 / 456 (0,0)	12 / 468 (2,6)	0 / 468 (0,0)
	Mono	12 / 242 (5,0)	1 / 242 (0,4)		
	Gesamt ^b	37 / 456 (8,1)	1 / 456 (0,2)	12 / 468 (2,6)	0 / 468 (0,0)
Arterielle throm- boembolische Ereignisse	Kombi	21 / 456 (4,6)	14 / 456 (3,1)	18 / 468 (3,8)	9 / 468 (1,9)
	Mono	5 / 242 (2,1)	4 / 242 (1,7)		
	Gesamt ^b	26 / 456 (5,7)	18 / 456 (3,9)	18 / 468 (3,8)	9 / 468 (1,9)
Überempfindlich- keitsreaktionen/ Infusionsbedingte Reaktionen	Kombi	8 / 456 (1,8)	2 / 456 (0,4)	10 / 456 (2,1)	0 / 456 (0,0)
	Mono	0 / 242 (0,0)	0 / 242 (0,0)		
	Gesamt ^b	8 / 456 (1,8)	2 / 456 (0,4)	10 / 468 (2,1)	0 / 468 (0,0)
Febrile Neutropenie	Kombi	3 / 456 (0,7)	3 / 456 (0,7)	8 / 468 (1,7)	7 / 468 (1,5)
	Mono	2 / 242 (0,8)	1 / 242 (0,4)		
	Gesamt ^b	5 / 456 (1,1)	4 / 456 (0,9)	8 / 468 (1,7)	7 / 468 (1,5)
Interstitielle Lungen- erkrankung	Kombi	3 / 456 (0,7)	1 / 456 (0,2)	4 / 468 (0,9)	3 / 468 (0,6)
	Mono	1 / 242 (0,4)	1 / 242 (0,4)		
	Gesamt ^b	4 / 456 (0,9)	2 / 456 (0,4)	4 / 468 (0,9)	3 / 468 (0,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; Gesamt: Gesamttherapiephase;
IRR: infusionsbedingte Reaktionen; Kombi: Kombinationstherapiephase;
Mono: Necitumumab Monotherapiephase; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.

a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grad).

b. Im GC-Arm entsprechen aufgrund des Studiendesigns die Patienten der Gesamttherapiephase denen der Kombinationstherapiephase.

Darstellung der AESI/konsolidierten Begriffe in abfallender Reihenfolge der Inzidenz im GC+N-Arm bezogen auf die Gesamttherapiephase.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit UE nach PT^c in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Therapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie	Zielgröße	GC+N		GC	
		jeglicher Grad ^a n / N (%)	≥ Grad 3 ^a n / N (%)	jeglicher Grad ^a n / N (%)	≥ Grad 3 ^a n / N (%)
SQUIRE					
Übelkeit	Kombi	224 / 456 (49,1)	13 / 456 (2,9)	234 / 468 (50,0)	13 / 468 (2,8)
	Mono	8 / 242 (3,3)	0 / 242 (0,0)		
	Gesamt ^b	225 / 456 (49,3)	13 / 456 (2,9)	234 / 468 (50,0)	13 / 468 (2,8)
Erbrechen	Kombi	133 / 456 (29,2)	14 / 456 (3,1)	107 / 468 (22,9)	5 / 468 (1,1)
	Mono	8 / 242 (3,3)	0 / 242 (0,0)		
	Gesamt ^b	134 / 456 (29,4)	14 / 456 (3,1)	107 / 468 (22,9)	5 / 468 (1,1)
Verringerter Appetit	Kombi	121 / 456 (26,5)	4 / 456 (0,9)	130 / 468 (27,8)	7 / 468 (1,5)
	Mono	19 / 242 (7,9)	0 / 242 (0,0)		
	Gesamt ^b	129 / 456 (28,3)	4 / 456 (0,9)	130 / 468 (27,8)	7 / 468 (1,5)
Obstipation	Kombi	74 / 456 (16,2)	2 / 456 (0,4)	86 / 468 (18,4)	1 / 468 (0,2)
	Mono	11 / 242 (4,5)	0 / 242 (0,0)		
	Gesamt ^b	82 / 456 (18,0)	2 / 456 (0,4)	86 / 468 (18,4)	1 / 468 (0,2)
Dyspnoe	Kombi	56 / 456 (12,3)	11 / 456 (2,4)	68 / 468 (14,5)	19 / 468 (4,1)
	Mono	20 / 242 (8,3)	4 / 242 (1,7)		
	Gesamt ^b	76 / 456 (16,7)	15 / 456 (3,3)	68 / 468 (14,5)	19 / 468 (4,1)
Husten	Kombi	55 / 456 (12,1)	0 / 456 (0,0)	65 / 468 (13,9)	3 / 468 (0,6)
	Mono	26 / 242 (10,7)	0 / 242 (0,0)		
	Gesamt ^b	72 / 456 (15,8)	0 / 456 (0,0)	65 / 468 (13,9)	3 / 468 (0,6)

Studie Zielgröße Endpunkt		GC+N		GC	
		jeglicher Grad ^a n / N (%)	≥ Grad 3 ^a n / N (%)	jeglicher Grad ^a n / N (%)	≥ Grad 3 ^a n / N (%)
SQUIRE					
Diarrhö	Kombi	64 / 456 (14,0)	8 / 456 (1,8)	53 / 468 (11,3)	7 / 468 (1,5)
	Mono	13 / 456 (5,4)	1 / 456 (0,4)		
	Gesamt ^b	72 / 456 (15,8)	9 / 456 (2,0)	53 / 468 (11,3)	7 / 468 (1,5)
Alopezie	Kombi	63 / 456 (13,8)	0 / 456 (0,0)	63 / 468 (13,5)	0 / 468 (0,0)
	Mono	3 / 242 (1,2)	0 / 242 (0,0)		
	Gesamt ^b	64 / 456 (14,0)	0 / 456 (0,0)	63 / 468 (13,5)	0 / 468 (0,0)
Verringertes Gewicht	Kombi	56 / 456 (12,3)	2 / 456 (0,4)	31 / 468 (6,6)	3 / 468 (0,6)
	Mono	9 / 242 (3,7)	1 / 242 (0,4)		
	Gesamt ^b	63 / 456 (13,8)	3 / 456 (0,7)	31 / 468 (6,6)	3 / 468 (0,6)
Pyrexie	Kombi	54 / 456 (11,8)	4 / 456 (0,9)	51 / 468 (10,9)	2 / 468 (0,4)
	Mono	12 / 242 (5,0)	0 / 242 (0,0)		
	Gesamt ^b	62 / 456 (13,6)	4 / 456 (0,9)	51 / 468 (10,9)	2 / 468 (0,4)
Stomatitis	Kombi	49 / 456 (10,7)	5 / 456 (1,1)	32 / 468 (6,8)	3 / 468 (0,6)
	Mono	5 / 242 (2,1)	0 / 242 (0,0)		
	Gesamt ^b	52 / 456 (11,4)	5 / 456 (1,1)	32 / 468 (6,8)	3 / 468 (0,6)
Schwindel	Kombi	45 / 456 (9,9)	0 / 456 (0,0)	37 / 468 (7,9)	1 / 468 (0,2)
	Mono	6 / 242 (2,5)	1 / 242 (0,4)		
	Gesamt ^b	50 / 456 (11,0)	1 / 456 (0,2)	37 / 468 (7,9)	1 / 468 (0,2)
<p>GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; Gesamt: Gesamttherapiephase; Kombi: Kombinationstherapiephase; Mono: Necitumumab Monotherapiephase; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PT: preferred term; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grad).</p> <p>b. Im GC-Arm entsprechen aufgrund des Studiendesigns die Patienten der Gesamttherapiephase denen der Kombinationstherapiephase.</p> <p>c. Nur solche UE nach PT mit Anteil der Patienten ≥ 10% in jeglicher Therapiephase und jeglichem Behandlungsarm sofern nicht bereits in AESI / konsolidierten Begriff enthalten oder Abweichung in einem Laborparameter.</p> <p>Darstellung der UE nach PT in abfallender Reihenfolge der Inzidenz im GC+N-Arm bezogen auf die Gesamttherapiephase.</p>					

UE nach AESI/konsolidierten Begriffen

In der Gesamttherapiephase waren die AESI/konsolidierten Begriffe in abfallender Reihenfolge der Häufigkeit (bezogen auf den GC+N-Arm) wie folgt zu beobachten: Hautreaktionen, Hautausschlag, Neutropenie, Fatigue, Anämie, Hypomagnesiämie, Thrombozytopenie, venöse thromboembolische Ereignisse, Konjunktivitis, arterielle thromboembolische Ereignisse, Überempfindlichkeitsreaktion/infusionsbedingte Reaktion, febrile Neutropenie und interstitielle Lungenerkrankung.

In der Necitumumab Monotherapiephase waren die Anteile der Patienten mit UE nach AESI/konsolidierten Begriff wesentlich kleiner als in der Kombinationstherapiephase mit Ausnahme der Patienten mit febriler Neutropenie im GC+N-Arm (Kombinationstherapiephase und Necitumumab Monotherapiephase: 0,7 bzw. 0,8%).

Der Anteil der Patienten mit febriler Neutropenie, interstitieller Lungenerkrankung und Überempfindlichkeits-/infusionsbedingter Reaktion lag in beiden Behandlungsarmen jeweils unter 2,5% (in der Kombinations- und Gesamttherapiephase, jeweils jeglicher Grad).

Auf eine inferenz-statistische Auswertung der folgenden UE nach AESI/konsolidierten Begriffen wird im Folgenden verzichtet:

- Hautausschlag (Rash): Dieses AESI ist Bestandteil des AESI Hautreaktionen. Das AESI Hautreaktionen beinhaltet über den Hautausschlag (Rash) hinaus weitere PT, so dass die Darstellung der Hautreaktionen zielführender ist und auf eine separate Darstellung des AESI Hautausschlag (Rash) verzichtet wird.
- Überempfindlichkeitsreaktionen/infusionsbedingte Reaktionen, febrile Neutropenie und interstitielle Lungenerkrankung: Aufgrund der geringen und vergleichbaren Fallzahlen in beiden Behandlungsarmen ist eine über die deskriptive Statistik hinausgehende Auswertung für die Ableitung des (Zusatz-)Nutzens nicht zielführend.

Ergebnisse für Überempfindlichkeitsreaktionen/infusionsbedingte Reaktionen:

- GC+N-Arm: Kombinations- bzw. Gesamttherapiephase: UE jeglicher Grad: n = 8 (1,8%); UE \geq Grad 3: n = 2 (0,4%); Monotherapiephase: n = 0 für UE jegliche Grade und UE \geq Grad 3.
- GC-Arm: Kombinations- bzw. Gesamttherapiephase: UE jeglicher Grad: n = 10 (2,1%); UE \geq Grad 3 n=0 (0%).

Ergebnisse für febrile Neutropenie:

- GC+N-Arm: Kombinations- bzw. Gesamttherapiephase: UE jeglicher Grad: n = 3 (0,7%) bzw. n = 5 (1,1%); UE \geq Grad 3: n = 3 (0,7%) bzw. n = 4 (0,9%); Monotherapiephase: n = 2 (0,8%) für UE jegliche Grade und UE \geq Grad 3 n = 1 (0,4%).

- GC-Arm: Kombinations- bzw. Gesamttherapiephase: UE jeglicher Grad: n = 8 (1,7%); UE \geq Grad 3 n = 7 (1,5%).

Ergebnisse für interstitielle Lungenerkrankung:

- GC+N-Arm: Kombinations- bzw. Gesamttherapiephase: UE jeglicher Grad: n = 3 (0,7%) bzw. n = 4 (0,9%); UE \geq Grad 3: n = 1 (0,2%) bzw. n = 2 (0,4%); Monotherapiephase: n = 1 (0,4%) für UE jegliche Grade und UE \geq Grad 3.
- GC-Arm: Kombinations- bzw. Gesamttherapiephase: UE jeglicher Grad: n = 4 (0,9%); UE \geq Grad 3 n = 3 (0,6%).

Hervorzuheben ist für alle 3 UE nach AESI/konsolidiertem Begriff, dass die absolute Anzahl betroffener Patienten im GC+N-Arm jeweils geringer ist. Zudem ist der Schweregrad der interstitiellen Lungenerkrankungen im GC+N-Arm weniger hoch.

UE nach PT

In der Gesamttherapiephase waren die UE nach PT (Anteil der Patienten \geq 10% in jeglicher Therapiephase und jeglichem Behandlungsarm; nur dargestellt, sofern nicht bereits in AESI/konsolidierten Begriff enthalten oder Abweichung in einem Laborparameter) in abfallender Reihenfolge der Häufigkeit wie folgt zu beobachten (bezogen auf den GC+N-Arm):

Übelkeit, Erbrechen, verringerter Appetit, Obstipation, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Alopezie, verringertes Gewicht, Pyrexie, Stomatitis und Schwindel.

Von den oben genannten UE nach PT traten für Erbrechen und verringertes Gewicht (jeglicher Grad) Behandlungsarm-Unterschiede von 6,3% bzw. 5,7% in der Kombinationstherapiephase zuungunsten von GC+N auf. Ähnliches zeigte sich in der Gesamttherapiephase. Für die verbleibenden der oben genannten UE nach PT betragen die Behandlungsarm-Unterschiede $<$ 5% (UE jegliche Grade) und $<$ 2,5% (UE \geq Grad 3) unabhängig von der betrachteten Therapiephase.

Folgende UE wurden für die sich anschließenden inferenz-statistischen Auswertungen herangezogen:

- Nach AESI/konsolidierten Begriff: Hautreaktionen, Neutropenie, Fatigue, Anämie, Hypomagnesiämie, Thrombozytopenie, venöse thromboembolische Ereignisse, Konjunktivitis, arterielle thromboembolische Ereignisse.

Die tabellarische Darstellung der individuelle UE erfolgt fortan in der alphabetischen Reihenfolge. Für die bessere Lesbarkeit wird auf die Kennzeichnung AESI/konsolidierter Begriff im Text verzichtet.

Tabelle 4-55 stellt den Anteil der Patienten mit den individuellen UE (jeglicher Grad) in der Kombinationstherapiephase dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit individuellen UE (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N	GC	GC+N vs. GC		
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR [95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c
SQUIRE					
Sicherheit: Individuelle UE (jeglicher Grad^a); Kombinationstherapiephase					
Anämie	179 / 456 (39,3)	212 / 468 (45,3)	0,867 [0,745; 1,008] 0,0721	0,780 [0,601; 1,014] 0,0721	-0,060 [-0,124; 0,003] 0,0730
Arterielle thrombo- embolische Ereignisse	21 / 456 (4,6)	18 / 468 (3,8)	1,197 [0,647; 2,217] 0,6251	1,207 [0,634; 2,296] 0,6251	0,008 [-0,018; 0,034] 0,6817
Fatigue	181 / 456 (39,7)	195 / 468 (41,7)	0,953 [0,815; 1,113] 0,5474	0,921 [0,709; 1,198] 0,5474	-0,020 [-0,083; 0,044] 0,5867
Haut- reaktionen	361 / 456 (79,2)	54 / 468 (11,5)	6,861 [5,316; 8,856] 0,146 [0,113; 0,188] <0,0001	29,133 [20,272; 41,867] <0,0001	0,676 [0,629; 0,723] <0,0001
Hypomagne- siämie	140 / 456 (30,7)	72 / 468 (15,4)	1,996 [1,549; 2,571] 0,501 [0,389; 0,646] <0,0001	2,437 [1,769; 3,357] <0,0001	0,153 [0,100; 0,207] <0,0001
Konjunktivi- vitis	27 / 456 (5,9)	12 / 468 (2,6)	2,309 [1,184; 4,502] 0,433 [0,222; 0,844] 0,0135	2,392 [1,196; 4,781] 0,0135	0,034 [0,008; 0,060] 0,0176
Neutropenie	199 / 456 (43,6)	206 / 468 (44,0)	0,991 [0,857; 1,147] 0,9471	0,985 [0,759; 1,277] 0,9471	-0,004 [-0,068; 0,060] 0,9609
Thrombo- zytopenie	101 / 456 (22,1)	120 / 468 (25,6)	0,864 [0,686; 1,088] 0,2182	0,825 [0,609; 1,117] 0,2182	-0,035 [-0,090; 0,020] 0,2433
Venöse thrombo- embolische Ereignisse	42 / 456 (9,2)	25 / 468 (5,3)	1,724 [1,069; 2,781] 0,580 [0,360; 0,935] 0,0304	1,798 [1,076; 3,002] 0,0304	0,039 [0,005; 0,072] 0,0323
<p>AESI: Adverse Events of Special Interest; ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversioniertes relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grad).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher.</p> <p>c. Continuity-adjusted Chi-Square Test.</p> <p>Darstellung der UE nach AESI/konsolidiertem Begriff in alphabetischer Reihenfolge.</p>					

In der Kombinationstherapiephase traten folgende UE (jeglicher Grad) bei einem statistisch signifikant höheren Anteil der Patienten im GC+N-Arm als im GC-Arm auf: Hautreaktionen (79,2% vs. 11,5%; RR = 6,861, $p < 0,0001$), Hypomagnesiämie (30,7% vs. 15,4%; RR = 1,996, $p < 0,0001$), Konjunktivitis (5,9% vs. 2,6%; RR = 2,309, $p = 0,0135$) und venöse thromboembolische Ereignisse (9,2% vs. 5,3%; RR = 1,724, $p = 0,0304$).

Für den Anteil der Patienten mit Anämie, arteriellen thromboembolischen Ereignissen, Fatigue, Neutropenie und Thrombozytopenie (jeweils jeglichen Grades) wurden keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede festgestellt.

Tabelle 4-56 stellt den Anteil der Patienten mit den individuellen UE \geq Grad 3 in der Kombinationstherapiephase dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit den individuellen UE \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N	GC	GC+N vs. GC		
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Pat. mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR [95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c
SQUIRE					
Sicherheit: Individuelle UE (\geq 3 Grad^a); Kombinationstherapiephase					
Anämie	45 / 456 (9,9)	50 / 468 (10,7)	0,924 [0,631; 1,353] 0,7454	0,915 [0,598; 1,400] 0,7454	-0,008 [-0,047; 0,031] 0,7644
Arterielle thrombo- embolische Ereignisse	14 / 456 (3,1)	9 / 468 (1,9)	1,596 [0,698; 3,652] 0,2960	1,615 [0,692; 3,770] 0,2960	0,011 [-0,009; 0,032] 0,3640
Fatigue	34 / 456 (7,5)	33 / 468 (7,1)	1,057 [0,667; 1,677] 0,8992	1,062 [0,646; 1,746] 0,8992	0,004 [-0,029; 0,038] 0,9121
Haut- reaktionen	25 / 456 (5,5)	3 / 468 (0,6)	8,553 [2,600; 28,130] 0,117 [0,036; 0,385] <0,0001	8,991 [2,695; 29,991] <0,0001	0,048 [0,026; 0,071] <0,0001
Hypomagne- siämie	43 / 456 (9,4)	4 / 468 (0,9)	11,033 [3,993; 30,486] 0,091 [0,033; 0,250] <0,0001	12,077 [4,298; 33,935] <0,0001	0,086 [0,058; 0,114] <0,0001
Konjunk- tivitis	0 / 456 (0,0)	0 / 468 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Neutropenie	112 / 456 (24,6)	126 / 46 8 (26,9)	0,912 [0,733; 1,136] 0,4519	0,884 [0,658; 1,187] 0,4519	-0,024 [-0,080; 0,033] 0,4560
Thrombo- zytopenie	48 / 456 (10,5)	51 / 468 (10,9)	0,966 [0,666; 1,402] 0,9154	0,962 [0,634; 1,460] 0,9154	-0,004 [-0,044; 0,036] 0,9394
Venöse thrombo- embolische Ereignisse	22 / 456 (4,8)	12 / 468 (2,6)	1,882 [0,942; 3,757] 0,0806	1,926 [0,942; 3,940] 0,0806	0,023 [-0,002; 0,047] 0,0989
<p>AESI: Adverse Events of Special Interest; ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grad).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher</p> <p>c. Continuity-adjusted Chi-Square Test</p> <p>Darstellung der UE nach AESI/konsolidiertem Begriff in alphabetischer Reihenfolge.</p>					

In der Kombinationstherapiephase zeigte sich für folgende UE \geq Grad 3 ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten im GC+N-Arm als im GC-Arm: Hautreaktionen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

(5,5% vs. 0,6%; RR = 8,553; $p < 0,0001$) und Hypomagnesiämie (9,4% vs. 0,9%; RR = 11,003; $p < 0,0001$).

Für den Anteil der Patienten mit Anämie, arteriellen thromboembolischen Ereignissen, Fatigue, Konjunktivitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und venösen thromboembolische Ereignisse (jeweils Grad ≥ 3) wurden keine signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede beobachtet.

Tabelle 4-57 stellt die Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten der individuellen UE jeglichen Grades in der Gesamttherapiephase dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten individueller UE (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Pat. mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95%KI]	Pat. mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95%-KI]	HR [95% KI] ^a	p-Wert ^d
SQUIRE				
Sicherheit: Individuelle UE (jeglicher Grad^c); Gesamttherapiephase^b				
Anämie	186 / 456 (40,8) 11,07 [4,34; n.b.]	212 / 468 (45,3) 3,94 [3,48; n.b.]	0,772 [0,633; 0,942]	0,0105
Arterielle thrombo- embolische Ereignisse	26 / 456 (5,7) n.b. [27,50; n.b.]	18 / 468 (3,8) n.b. [n.b.; n.b.]	1,158 [0,618; 2,173]	0,6455
Fatigue	191 / 456 (41,9) 10,78 [5,49; n.b.]	195 / 468 (41,7) n.b. [4,24; n.b.]	0,906 [0,741; 1,109]	0,3424
Hautreaktionen	365 / 456 (80,0) 0,69 [0,62; 0,72]	54 / 468 (11,5) n.b. [n.b.; n.b.]	13,812 [10,328; 18,471]	<0,0001
Hypomagnesiämie	145 / 456 (31,8) n.b. [12,94; n.b.]	72 / 468 (15,4) n.b. [n.b.; n.b.]	2,193 [1,651; 2,913]	<0,0001
Konjunktivitis	37 / 456 (8,1) 27,53 [22,18; n.b.]	12 / 468 (2,6) n.b. [n.b.; n.b.]	2,252 [1,145; 4,430]	0,0157
Neutropenie	199 / 456 (43,6) 4,14 [3,48; n.b.]	206 / 468 (44,0) 3,91 [3,25; n.b.]	0,943 [0,776; 1,145]	0,5609
Thrombozytopenie	101 / 456 (22,1) n.b. [n.b.; n.b.]	120 / 468 (25,6) n.b. [n.b.; n.b.]	0,784 [0,601; 1,023]	0,0720
Venöse thrombo- embolische Ereignisse	46 / 456 (10,1) n.b. [n.b.; n.b.]	25 / 468 (5,3) n.b. [n.b.; n.b.]	1,730 [1,057; 2,832]	0,0274
<p>AESI: Adverse events of special interest; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a. HR für die Zeit bis zum Auftreten eines UE.</p> <p>b. Im GC-Arm entsprechen aufgrund des Studiendesigns die Patienten der Gesamttherapiephase denen der Kombinationstherapiephase.</p> <p>c. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grad).</p> <p>d. Unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank p-Wert.</p> <p>Darstellung der UE nach AESI/konsolidiertem Begriff in alphabetischer Reihenfolge.</p>				

In der Gesamttherapiephase zeigte sich bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der Anämie jeglichen Grads ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zugunsten für GC+N (p = 0,0105).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede zuungunsten GC+N traten für Hautreaktionen ($p < 0,0001$), Hypomagnesiämie ($p < 0,0001$), Konjunktivitis ($p = 0,0157$) und venöse thromboembolische Ereignisse ($p = 0,0274$) auf (jeweils jeglicher Grad).

Für die Zeit bis zum Auftreten arterieller thromboembolischer Ereignisse, Fatigue, einer Neutropenie und einer Thrombozytopenie (jeweils jeglicher Grad) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Tabelle 4-58 zeigt die Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten der individuellen UE \geq Grad 3 in der Gesamttherapiephase.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten individueller UE \geq Grad 3 in der RCT Studie SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] ^a	p-Wert ^d
SQUIRE				
Sicherheit: Individuelle UE (\geq Grad 3 ^c); Gesamttherapiephase^b				
Anämie	46 / 456 (10,1) n.b. [n.b.; n.b.]	50 / 468 (10,7) n.b. [n.b.; n.b.]	0,854 [0,571; 1,279]	0,4421
Arterielle thrombo- embolische Ereignisse	18 / 456 (3,9) n.b. [27,50; n.b.]	9 / 468 (1,9) n.b. [n.b.; n.b.]	1,527 [0,662; 3,527]	0,3175
Fatigue	36 / 456 (7,9) n.b. [n.b.; n.b.]	33 / 468 (7,1) n.b. [n.b.; n.b.]	1,023 [0,634; 1,651]	0,9241
Hautreaktionen	35 / 456 (7,7) 27,53 [27,53; 28,32]	3 / 468 (0,6) n.b. [n.b.; n.b.]	8,528 [2,579; 28,208]	<0,0001
Hypomagnesiämie	44 / 456 (9,6) n.b. [n.b.; n.b.]	4 / 468 (0,9) n.b. [n.b.; n.b.]	11,004 [3,950; 30,655]	<0,0001
Konjunktivitis	1 / 456 (0,2) n.b. [n.b.; n.b.]	0 / 468 (0,0) n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Neutropenie	112 / 456 (24,6) n.b. [n.b.; n.b.]	126 / 468 (26,9) n.b. [n.b.; n.b.]	0,852 [0,661; 1,100]	0,2198
Thrombozytopenie	48 / 456 (10,5) n.b. [n.b.; n.b.]	51 / 468 (10,9) n.b. [n.b.; n.b.]	0,901 [0,607; 1,336]	0,6040
Venöse thrombo- embolische Ereignisse	25 / 456 (5,5) n.b. [n.b.; n.b.]	12 / 468 (2,6) n.b. [n.b.; n.b.]	1,917 [0,954; 3,852]	0,0629
<p>AESI: Adverse event of special interest; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a. Zeit bis zum Auftreten eines UE.</p> <p>b. Im GC-Arm entsprechen aufgrund des Studiendesigns die Patienten der Gesamttherapiephase denen der Kombinationstherapiephase.</p> <p>c. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grad).</p> <p>d. Unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank p-Wert.</p> <p>Darstellung der UE nach AESI/konsolidiertem Begriff in alphabetischer Reihenfolge.</p>				

Für folgende UE \geq Grad 3 zeigten sich statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede hinsichtlich der Zeit des Auftretens zuungunsten von GC+N: Hautreaktionen ($p < 0,0001$) und Hypomagnesiämie ($p < 0,0001$).

Für die Zeit bis zum Auftreten von einer Anämie, arterieller thromboembolischer Ereignisse, Fatigue, Konjunktivitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und venöse thromboembolische Ereignisse (jeweils \geq Grad 3) wurden keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede festgestellt.

Abschließende Erörterung der Resultate

Hautreaktionen

Hautreaktionen sind ein Klasseneffekt von EGFR-Inhibitoren, so dass präemptive und therapeutische Strategien erarbeitet wurden und etabliert sind [113]. Die Ergebnisse bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer Hautreaktion (jeglichen Grads und \geq Grad 3) muss vor dem Hintergrund der Auflage der FDA gesehen werden. Diese Auflage verbot präemptive Therapien von Hautreaktionen im ersten Zyklus der Studientherapie im Rahmen der SQUIRE Studie [110].

Durch präemptive Therapiestrategien sind ein Großteil der durch EGFR-Inhibitoren induzierten Hautreaktionen verhinderbar bzw. deren Schweregrad deutlich weniger ausgeprägt [112], so dass die Zahl der betroffenen Patienten reduziert sowie die Ausprägung verringert werden könnte.

In der SQUIRE Studie führten Hautreaktionen in keinem Fall zum Tod eines Patienten. Therapieabbrüche aufgrund von Veränderungen der Haut oder der Unterhautweichteile waren in der Safety Population mit 2,6% im GC+N-Arm im Vergleich zu 0,2% im GC-Arm nur gering gesteigert. Zudem betraf nur ein Teil der Therapieabbrüche Patienten mit einer Hautreaktion vom \geq Grad 3. Eine Dosisänderung einer der 3 Studienmedikationen im GC+N-Arm erfolgte aufgrund einer Hautreaktion bei 7,4% der Patienten, davon 2,2% mit einer Hautreaktion Grad 1-2 und 5,2% mit \geq Grad 3 (0,4% der Patienten im GC-Arm) [80].

Insgesamt ist davon auszugehen, dass sowohl Häufigkeit als auch die Ausprägung der Hautreaktionen in der SQUIRE Studie durch die Auflage der FDA beeinflusst war. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Hautreaktionen nur eine geringe Auswirkung auf die Gabe der Studienmedikationen hatten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt anhand des LCSS und EQ-5D zeigte keine Behandlungsarm-Unterschiede, so dass die reale Auswirkung der Hautreaktionen im Sinne der Nutzenableitung nur schwer eingeschätzt werden kann.

Hypomagnesiämien

Die Zeit bis zum Auftreten der Hypomagnesiämie (jeglichen Grads und \geq Grad 3) war unter GC+N signifikant verkürzt. Auch die Hypomagnesiämie ist als ein Klasseneffekt einer Therapie mit EGFR-Inhibitoren bekannt, so dass die behandelnden Ärzte sensibilisiert sind und diagnostische, prophylaktische wie auch therapeutische Maßnahmen die Regel sind.

Es trat im Rahmen der SQUIRE Studie gemäß der Einstufung der behandelnden Prüfarzte kein Todesfall im Zusammenhang mit einer Hypomagnesiämie auf. Zur Beantwortung der Fragen an Tag 150 und Tag 180 im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses zur Korrelation einer Hypomagnesiämie mit einer Hypokaliämie und/oder kardialen Todesfällen

bzw. Todesfällen unbekannter Ursache wurden umfangreiche Analysen durchgeführt. In diesen Analysen konnte auch nach Einschätzung des Rapporteurs keine Korrelation hergestellt werden, so dass auch ein indirekter Effekt einer Hypomagnesiämie mit der Folge häufigerer Todesfälle nicht bestätigt wurde [114, 115].

Ein Therapieabbruch jeglicher Studienmedikation in Folge einer Hypomagnesiämie erfolgte in der Safety Population nur für 2 (0,4%) Patienten im GC+N-Arm und für keinen Patient im GC-Arm. Necitumumab wurde nur in einem Fall (0,2%) abgebrochen. Eine Dosisänderung einer der 3 Studienmedikationen erfolgte aufgrund einer Hypomagnesiämie bei 2,4% der Patienten im GC+N-Arm und bei keinem Patienten im GC-Arm [80].

Während das Auftreten einer Hypomagnesiämie als Klasseneffekt einer EGFR-Inhibition nachgewiesen ist, muss der Einfluss der Hypomagnesiämie in Bezug auf die Nutzenableitung aus mehreren Gründen in Frage gestellt werden: Die mit der Hypomagnesiämie in Zusammenhang stehende klinische Symptomatik wird an anderer Stelle aufgeführt und kodiert, der Einfluss der Hypomagnesiämie auf die Anwendung der Studienmedikation war sehr gering und die Hypomagnesiämie führte zu keiner Steigerung der Todesfälle.

Konjunktivitis

Die Zeit bis zum Auftreten konjunktivitischer Veränderungen jeglichen Grads war im GC+N-Arm verkürzt, während höhergradige Ausprägungen nur in einem einzigen Fall auftraten. Auch konjunktivitische Veränderungen sind als ein Klasseneffekt von EGFR-Inhibitoren bekannt, so dass präemptive und therapeutische Strategien erarbeitet wurden und etabliert sind [116, 117].

Die im Rahmen der SQUIRE Studie (Safety Population) aufgetretenen konjunktivitischen Veränderungen waren bis auf einen Fall niedrigen NCI-CTCAE Grades, führten nur in einem Fall im GC+N-Arm zum Therapieabbruch, nur in seltenen Fällen zu einer Dosismodifikation bzw. Therapieverschiebung (GC+N-Arm 0,7% vs. GC-Arm 0,4%) und verursachten keinen Todesfall [80].

Die therapeutischen Strategien bestehen zunächst in topischer Applikation von Steroiden und/oder Antibiotika, wodurch eine effektive Kontrolle der konjunktivitischen Veränderungen fast immer zu erreichen ist [118].

Die aufgetretenen konjunktivitischen Veränderungen waren aufgrund der einfachen Diagnose und der guten Behandelbarkeit somit insgesamt von geringer Auswirkung auf die Studientherapie und den Allgemeinzustand der Patienten und sind dem Komplex der nicht schweren/nicht schwerwiegenden UE zuzuordnen, so dass die Relevanz für die Nutzenableitung als gering eingestuft wird.

Venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse

Die Zeit bis zum Auftreten eines venösen thromboembolischen Ereignisses jeglichen Grads war im GC+N-Arm verkürzt, während dies für venöse thromboembolische Ereignisse \geq Grad 3 nicht der Fall war. Es bestätigt sich auch in der Auswertung der Anteile der Patienten mit einem venösen thromboembolischen Ereignis in der

Kombinationstherapiephase, dass die venösen thromboembolischen Ereignisse jeglichen Grades im GC+N-Arm vermehrt auftraten, während die höhergradigen Ereignisse (\geq Grad 3) keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwiesen.

In Folge venöser thromboembolischer Ereignisse verstarben in der Safety Population in beiden Behandlungsarmen jeweils 0,2% der Patienten. Auch ein Abbruch der Therapie bzw. eine Dosismodifikation oder Therapieverschiebung durch ein venöses thromboembolisches Ereignis war in beiden Studienarmen ein relativ seltenes Ereignis ($< 1\%$). Eine Medikation mit Antikoagulantien (Heparinen, Vitamin K Antagonisten) erfolgte bei 29% der Patienten im GC+N-Arm und 23,1% der Patienten im GC-Arm, wobei zu beachten ist, dass unterschiedliche Beobachtungsdauern, prophylaktischer und therapeutischer Einsatz und Wechsel zwischen verschiedenen Präparaten bei einem einzelnen Patienten die Interpretation dieses potentiellen Unterschieds erschweren [80].

Zusammenfassend lassen sich die venösen thromboembolischen Ereignisse, die nur für die NCI-CTCAE Grade 1 und 2 in unterschiedlicher Häufigkeit und Zeit bis zum Auftreten in der RCT SQUIRE beobachtet wurden, den nicht schwerwiegenden/nicht schweren unerwünschten Ereignissen zuordnen, deren Relevanz für die Frühe Nutzenbewertung wenig ausgeprägt erscheint.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass weder der Anteil der Patienten mit einem arteriellen thromboembolischen Ereignis noch die Zeit bis zum Auftreten eines arteriellen thromboembolischen Ereignisses (jeweils jeglichen Grads und \geq Grad 3) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufwies. Daher wird davon ausgegangen, dass Necitumumab keine Risikosteigerung für arterielle thromboembolische Ereignisse verursacht, was auch im CHMP Assessment Report bestätigt wird [108].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante randomisierte kontrollierte klinische Studie (SQUIRE-Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1). Aus diesem Grund ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Endpunkte zur Sicherheit stellen eine patientenrelevante Zielgröße dar, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist [7].

Eine Erfassung von unter der Therapie auftretenden UE findet in Deutschland im Rahmen der ärztlichen Betreuung regelhaft statt.

Für weitere Details zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse für die Endpunkte zur Sicherheit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In Abschnitt 4.2.5.5 findet sich eine ausführliche Beschreibung und Begründung für die Wahl der Trennpunkte sowie für die Kategorisierung von quantitativen Merkmalen.

Die Durchführung von Meta-Analysen auf Ebene der Subgruppenanalysen war aufgrund des Vorliegens von lediglich einer Studie (SQUIRE), die den Einschlusskriterien entsprach, nicht möglich.

Zunächst werden die Analysen für die obligatorischen Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (i.e., ECOG PS, Fernmetastasen in der Leber, Raucherhistorie), ethnische Zugehörigkeit, Länder und geografische Region dargestellt.

Für Merkmale mit einem Interaktionstests von $p < 0,2$ werden die Resultate pro Endpunkt im Detail nach Behandlungsarm dargestellt.

In Tabelle 4-59 findet sich eine Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests für die obligatorischen Subgruppen (zur Unterteilung der Subgruppen, siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen (RCT SQUIRE) für die Zeit bis zum jeweiligen Ereignis (Gesamttherapiephase) und den Anteil der Patienten mit einem Ereignis (Kombinationstherapiephase)

Zielgröße Endpunkte	Alters- kategorie 1 (< 70 Jahre, ≥ 70 Jahre)	Alters- kategorie 2 (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich, männlich)	Auftreten von Fernmetas- tasen in der Leber (ja, nein)	ECOG PS (0,1,2)	Raucher- historie (Nicht- raucher oder ex- leichte Raucher, Raucher)	Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, nicht- kaukasisch)	Länder (Deutschland, sonstige Länder)	Geografische Region (Nord- amerika/ Europa/ Australien, Südamerika/ Südafrika/ Indien, Ostasien)
Mortalität									
Gesamtüberleben (OS)	0,3147	0,3720	0,9690	0,8656	0,9057	0,7109	0,9591	0,1354	0,9738
Morbidität									
Progressionsfreies Überleben (PFS)	0,2027	0,7990	0,0436	0,6931	0,9303	0,8567	0,6906	0,0490	0,5256
Krankheitssymptomatik anhand LCSS (Zeit bis zur Verschlechterung nach LCSS Items 1-6 und ASBI, Interaktion basierend auf HR)									
1. Appetitverlust	0,7491	0,1214	0,7730	0,8321	0,1854	0,6331	0,2304	0,0564	0,4197
2. Fatigue	0,4903	0,4625	0,8393	0,3774	0,9958	0,5603	0,4086	0,5826	0,2603
3. Husten	0,0271	0,4105	0,0476	0,9103	0,6751	0,3779	0,2363	0,9136	0,7344
4. Dyspnoe	0,3278	0,3739	0,4428	0,1052	0,1060	0,9105	0,3658	0,7330	0,5705
5. Bluthusten	0,0408	0,6473	0,9123	0,4591	0,2963	0,5643	0,6880	0,6466	0,7340
6. Schmerzen	0,3067	0,3120	0,9022	0,6053	0,4105	0,2816	0,7759	0,9873	0,8343
LCSS ASBI ^a	0,3712	0,3265	0,5996	0,6461	0,1281	0,3453	0,0175	0,9030	0,1233
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt anhand EQ-5D (Zeit bis zur Verschlechterung, Interaktion basierend auf HR)									
EQ-5D Utility Index ^b	0,9856	0,5356	0,7347	0,8302	0,6659	0,1707	0,3243	0,6485	0,9276

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zielgröße Endpunkte	Alters- kategorie 1 (< 70 Jahre, ≥ 70 Jahre)	Alters- kategorie 2 (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich, männlich)	Auftreten von Fernmetas- tasen in der Leber (ja, nein)	ECOG PS (0,1,2)	Raucher- historie (Nicht- raucher oder ex- leichte Raucher, Raucher)	Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, nicht- kaukasisch)	Länder (Deutschland, sonstige Länder)	Geografische Region (Nord- amerika/ Europa/ Australien, Südamerika/ Südafrika/ Indien, Ostasien)
EQ-5D VAS	0,5335	0,9052	0,9599	0,1661	0,9007	0,3354	0,0294	0,1947	0,1731
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt anhand LCSS (Zeit bis zur Verschlechterung nach LCSS Items 7-9, GTIC und LCSS Total Score, Interaktion basierend auf HR)									
7. Gesamtsymptomatik	0,2607	0,8317	0,2605	0,6676	0,6975	0,5684	0,0200	0,6880	0,0317
8. Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten	0,2780	0,1148	0,2264	0,4242	0,4133	0,6344	0,7248	0,7812	0,3169
9. Lebensqualität	0,0919	0,4664	0,4948	0,8041	0,4824	0,8577	0,2780	0,3430	0,2125
GTIC ^c	0,4210	0,9226	0,4221	0,9088	0,6293	0,5596	0,2099	0,6087	0,1430
LCSS Total Score ^d	0,2863	0,8926	0,9857	0,6818	0,0948	0,9149	0,0798	0,7031	0,1383
Sicherheit									
Kombinationstherapiephase (Anteile der Patienten mit UE - Interaktion basierend auf OR)									
UE jeglicher Grad ^e	0,5875	0,5444	0,1487	0,7660	0,5984	n.b.	0,3333	n.b.	0,3317
UE ≥ Grad 3	0,0303	0,0709	0,1156	0,4857	0,3875	0,0545	0,4191	0,9253	0,4412
SUE	0,9528	0,8426	0,2379	0,5909	0,5731	0,9704	0,5431	0,8801	0,7722
Abbruch wegen UE ^f	0,3243	0,0299	0,5349	0,0092	0,4658	0,9205	0,4317	0,1382	0,8109
UE, die zum Tod führten ^g	0,8422	0,4501	0,8330	0,8334	0,5495	0,2571	0,8932	0,3244	0,9719
Individuelle UE									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zielgröße Endpunkte	Alters- kategorie 1 (<i>< 70 Jahre,</i> <i>≥ 70 Jahre</i>)	Alters- kategorie 2 (<i>< 65 Jahre,</i> <i>≥ 65 Jahre</i>)	Geschlecht (weiblich, männlich)	Auftreten von Fernmetas- tasen in der Leber (ja, nein)	ECOG PS (0,1,2)	Raucher- historie (Nicht- raucher oder ex- leichte Raucher, Raucher)	Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, nicht- kaukasisch)	Länder (Deutschland, sonstige Länder)	Geografische Region (Nord- amerika/ Europa/ Australien, Südamerika/ Südafrika/ Indien, Ostasien)
Anämie jeglicher Grad	0,6610	0,4252	0,9375	0,1355	0,0513	0,4038	0,4730	0,1329	0,1239
Anämie ≥ Grad 3	0,6514	0,6483	0,2534	0,4939	0,2040	0,8520	0,8216	0,3420	0,8533
ATE jeglicher Grad	0,1071	0,0749	0,2072	0,9338	0,2071	0,5528	0,7958	0,9318	0,8832
ATE ≥ Grad 3	0,2406	0,1813	0,4448	0,2091	0,6397	0,8155	0,5082	0,6706	0,4672
Fatigue	0,6829	0,7362	0,4239	0,0594	0,2428	0,9320	0,4479	0,9532	0,6619
Fatigue ≥ Grad 3	0,4082	0,6748	0,9824	0,5179	0,9348	0,5836	0,7106	0,0658	0,2739
Hautreaktionen	0,5796	0,6632	0,0728	0,5563	0,3169	0,3485	0,4492	0,3880	0,3826
Hautreaktionen ≥ Grad 3	0,4703	0,5397	0,0129	0,3807	0,8584	0,2267	0,5240	0,4706	0,8127
Hypomagnesiämie jeglicher Grad	0,8107	0,8058	0,1703	0,0963	0,2116	0,4982	0,4564	0,9372	0,1913
Hypomagnesiämie ≥ Grad 3	0,4439	0,5776	0,1518	0,7848	0,3150	0,4886	0,6680	0,0004	0,8630
Konjunktivitis jeglicher Grad	0,4184	0,7428	0,1749	0,9034	0,1742	0,9906	0,6754	0,4073	0,3491
Konjunktivitis ≥ Grad 3	Kein Patient erlitt eine Konjunktivitis ≥ Grad 3 in der Kombinationstherapiephase.								
Neutropenie jeglicher Grad	0,5857	0,5140	0,8889	0,7242	0,5217	0,2440	0,6190	0,5937	0,2833

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zielgröße Endpunkte	Alters- kategorie 1 (< 70 Jahre, ≥ 70 Jahre)	Alters- kategorie 2 (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich, männlich)	Auftreten von Fernmetas- tasen in der Leber (ja, nein)	ECOG PS (0,1,2)	Raucher- historie (Nicht- raucher oder ex- leichte Raucher, Raucher)	Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, nicht- kaukasisch)	Länder (Deutschland, sonstige Länder)	Geografische Region (Nord- amerika/ Europa/ Australien, Südamerika/ Südafrika/ Indien, Ostasien)
Neutropenie ≥ Grad 3	0,5566	0,5237	0,6869	0,6593	0,3507	0,9870	0,9985	0,4674	0,5773
Thrombozytopenie jeglicher Grad	0,1036	0,1653	0,2699	0,8173	0,1650	0,8431	0,7267	0,5176	0,1951
Thrombozytopenie ≥ Grad 3	0,0796	0,2668	0,8889	0,9586	0,5616	0,3376	0,4582	0,2195	0,7233
VTE jeglicher Grad	0,1815	0,1827	0,6363	0,0502	0,0093	0,5093	0,4373	0,5707	0,4277
VTE ≥ Grad 3	0,9754	0,3634	0,2356	0,6195	0,1396	n.b.	0,0654	0,4034	0,5092
Gesamttherapiephase (Zeit bis zum Auftreten des UE - Interaktion basierend auf HR)									
UE	0,7994	0,8229	0,7155	0,1064	0,4639	0,7376	0,7427	0,2293	0,0732
UE ≥ Grad 3	0,0525	0,0582	0,0493	0,6278	0,3578	0,0304	0,8368	0,5014	0,7188
SUE	0,9471	0,9714	0,2436	0,8969	0,5379	0,8938	0,5445	0,2833	0,8139
Abbruch wegen UE	0,3226	0,0347	0,2817	0,0143	0,4914	0,5991	0,4738	0,4199	0,8640
UE, die zum Tod führten ^g	0,2431	0,9428	0,3410	0,7713	0,4775	0,1589	0,9862	0,7326	0,7474
Individuelle UE (nach AESI /konsolidiertem Begriff)									
Anämie jeglicher Grad	0,8150	0,6167	0,5779	0,0771	0,1506	0,1888	0,6509	0,1413	0,7736
Anämie ≥ Grad 3	0,5552	0,8023	0,1347	0,4693	0,2705	0,7453	0,7720	0,3538	0,8299
ATE jeglicher Grad	0,2435	0,0576	0,9837	0,7249	0,2285	0,7234	0,6600	0,7147	0,8825

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zielgröße Endpunkte	Alters- kategorie 1 (<i>< 70 Jahre, ≥ 70 Jahre</i>)	Alters- kategorie 2 (<i>< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre</i>)	Geschlecht (weiblich, männlich)	Auftreten von Fernmetas- tasen in der Leber (ja, nein)	ECOG PS (0,1,2)	Raucher- historie (Nicht- raucher oder ex- leichte Raucher, Raucher)	Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, nicht- kaukasisch)	Länder (Deutschland, sonstige Länder)	Geografische Region (Nord- amerika/ Europa/ Australien, Südamerika/ Südafrika/ Indien, Ostasien)
ATE ≥ Grad 3	0,4444	0,1875	0,9880	0,9899	0,5331	0,6617	0,7493	0,9635	0,9135
Fatigue jeglicher Grad	0,5340	0,7304	0,6480	0,0618	0,2567	0,8821	0,6200	0,8998	0,7520
Fatigue ≥ Grad 3	0,5135	0,7621	0,8473	0,6258	0,9852	0,7731	0,5846	0,0698	0,7910
Hautreaktionen jeglicher Grad	0,4805	0,5631	0,0079	0,5511	0,5718	0,9151	0,1986	0,2168	0,1349
Hautreaktionen ≥ Grad 3	0,9879	0,4114	0,0312	0,9869	0,9209	0,1623	0,9883	0,9900	0,9999
Hypomagnesiämie jeglicher Grad	0,7025	0,5607	0,2308	0,0870	0,3247	0,5376	0,4206	0,8191	0,1461
Hypomagnesiämie ≥ Grad 3	0,9854	0,6227	0,1705	0,8614	0,4114	0,9889	0,9871	0,0058	0,9999
Konjunktivitis jeglicher Grad	0,7235	0,9917	0,2672	0,9476	0,6117	0,7635	0,5018	0,1685	0,9998
Konjunktivitis ≥ Grad 3	Lediglich ein Patient im GC+N-Arm erlitt eine Konjunktivitis ≥ Grad 3.								
Neutropenie jeglicher Grad	0,6421	0,7112	0,6276	0,7448	0,3228	0,3524	0,9162	0,5355	0,4039
Neutropenie ≥ Grad 3	0,5599	0,7744	0,4488	0,6852	0,2578	0,8662	0,9342	0,2796	0,5298
Thrombozytopenie jeglicher Grad	0,0993	0,2084	0,1413	0,6840	0,2139	0,7580	0,7158	0,5129	0,2625

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zielgröße Endpunkte	Alters- kategorie 1 (< 70 Jahre, ≥ 70 Jahre)	Alters- kategorie 2 (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich, männlich)	Auftreten von Fernmetas- tasen in der Leber (ja, nein)	ECOG PS (0,1,2)	Raucher- historie (Nicht- raucher oder ex- leichte Raucher, Raucher)	Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, nicht- kaukasisch)	Länder (Deutschland, sonstige Länder)	Geografische Region (Nord- amerika/ Europa/ Australien, Südamerika/ Südafrika/ Indien, Ostasien)
Thrombozytopenie ≥ Grad 3	0,0932	0,3908	0,7186	0,9816	0,5952	0,2907	0,4862	0,3088	0,8045
VTE jeglicher Grad	0,2103	0,2588	0,4522	0,0615	0,3517	0,4123	0,2622	0,8275	0,9228
VTE ≥ Grad 3	0,8981	0,3434	0,1458	0,5022	0,4989	0,9887	0,0451	0,5844	0,8700

AESI: Adverse event of special interest; ASBI: Average Symptom Burden Index; ATE: arterielles thromboembolisches Ereignis; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GTIC: Global Three-Item Composite Index; HR: Hazard Ratio; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n. b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben (engl.: overall survival); PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; VTE: venöses thromboembolisches Ereignis.

Fettdruck = Beleg für eine Interaktion.

Kursivdruck = Hinweis auf eine Interaktion.

Bei der Subgruppeninteraktion basierend auf dem OR wurde der p-Wert wie folgt bestimmt: Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.

Bei der Subgruppeninteraktion basierend auf dem HR wurde der p-Wert wie folgt bestimmt: Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Modell.

LCSS: Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands, definiert als Anstieg des Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline.

EQ-5D Utility Index: MID von 0,11 beim Lungenkarzinom.

EQ-5D VAS: MID von 12 beim Lungenkarzinom.

a. Definiert als Mittelwert der Items 1-6.

b. Basierend auf UK Nutzwerten.

c. Definiert als Mittelwert der Items 7-9.

d. Definiert als Mittelwert der Items 1-9.

e. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grad).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zielgröße Endpunkte	Alters- kategorie 1 (< 70 Jahre, ≥ 70 Jahre)	Alters- kategorie 2 (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich, männlich)	Auftreten von Fernmetas- tasen in der Leber (ja, nein)	ECOG PS (0,1,2)	Raucher- historie (Nicht- raucher oder ex- leichte Raucher, Raucher)	Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, nicht- kaukasisch)	Länder (Deutschland, sonstige Länder)	Geografische Region (Nord- amerika/ Europa/ Australien, Südamerika/ Südafrika/ Indien, Ostasien)
f. Abbruch jeglicher Studienmedikation (Necitumumab, Gemcitabin, Cisplatin). g. Tod durch Krankheitsprogression wurde nicht mitgezählt.									

Zusammenfassend zeigen die Subgruppenanalysen einzelne Merkmale, für die sich in den entsprechenden Subgruppen unterschiedliche, statistisch signifikante Effekte zwischen den Behandlungsarmen ergeben. Hierbei ist eine erhebliche Heterogenität bzgl. der jeweiligen Subgruppe und der untersuchten Endpunkte zu beobachten. Ein konsistentes Bild für spezifische Vorteile oder Nachteile einzelner Subgruppen über eine hinreichende Anzahl von Endpunkten lässt sich nicht erkennen.

Die beobachteten Hinweise auf und Belege für eine Interaktion können zufällig sein oder einem systematischen Effekt unterliegen. Die Anzahl der beobachteten Hinweise und Belege werden im Folgenden getrennt nach Zielgröße für die obligatorischen Subgruppen dargestellt.

Endpunkt zur Zielgröße Mortalität

Für das Gesamtüberleben lässt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Länder (Deutschland vs. sonstige Länder) beobachten.

Endpunkte zur Zielgröße Morbidität

Für die insgesamt 8 Endpunkte zur Zielgröße Morbidität traten 7 Hinweise auf und 6 Belege für eine Effektmodifikation auf.

Endpunkte zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die insgesamt 7 Endpunkte zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität traten 10 Hinweise und 3 Belege für eine Effektmodifikation auf.

Endpunkte zur Sicherheit

Für die insgesamt 23 Endpunkte zur Zielgröße Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses) traten 26 Hinweise auf und 8 Belege für eine Effektmodifikation auf.

Für die insgesamt 23 Endpunkte zur Zielgröße Sicherheit (Anteile der Patienten in der Kombinationstherapiephase) traten 31 Hinweise auf und 6 Belege für eine Effektmodifikation auf.

Interpretation der zufälligen vs. systematischen Subgruppeneffekten

Bei der Einschätzung anhand der Anzahl der potentiellen Interaktionen hinsichtlich der Kategorisierung in zufällige und systematische Subgruppeneffekte ist zu berücksichtigen, ob eine Abhängigkeit bzw. Korrelation der Subgruppen zueinander besteht.

Zum Beispiel kann bei der Analyse von individuellen UE und der Gesamtrate für jegliche UE eine Korrelation bestehen. Dies gilt umso mehr, wenn insgesamt seltener auftretende UE, z.B. UE höheren Grades, betrachtet werden oder UE mit teilweise überlappenden Definitionen, wie höhergradige UE, SUE und UE, die zum Abbruch einer Therapie führen.

Es ist daher nur eingeschränkt möglich, allein aus der Anzahl der auftretenden potentiellen Interaktionen auf einen systematischen Effekt zu schließen und vielmehr wichtig, die jeweiligen Hinweise und Belege auf Plausibilität zu prüfen.

Zudem konnte keine Adjustierung bzgl. multiplen Testens durchgeführt werden, was eine konfirmatorische Interpretation der Ergebnisse verhindert: Insgesamt ergibt sich bei 9 Subgruppen und 62 Endpunkten eine Zahl von 558 Interaktionstests. Bei einem angenommenen α -Niveau von 0,2 resultiert daraus ein Erwartungswert von rund 112 (falsch) positiven Interaktionstests ($0,2 \cdot 558$) bzw. bei unabhängiger Betrachtung, von rund 28 (falsch) positiven Ergebnissen ($0,05 \cdot 558$) bei einem α -Niveau von 0,05.

Tatsächlich beobachtet wurden 75 Hinweise auf und 23 Belege für eine Interaktion.

4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT**4.3.1.3.2.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	GC Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	GC+N vs. GC	
			HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Mortalität: Gesamtüberleben				
Länder				
Deutschland	29 / 42 12,4 [8,7; 22,2]	47 / 54 8,4 [5,9; 13,2]	0,59 [0,37; 0,94] 0,0262	0,1354
Sonstige Länder ^a	319 / 420 11,6 [10,5; 12,9]	342 / 419 10,3 [9,1; 11,6]	0,84 [0,72; 0,97] 0,0215	
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse. a. An der Studie beteiligte Länder außer Deutschland. b. Unstratifizierter Log-Rank p-Wert. c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Länder (Deutschland vs. sonstige; p = 0,1354).

Hinsichtlich des Merkmals Länder wiesen sowohl Patienten in Deutschland als auch Patienten in sonstigen Ländern ein jeweils signifikant verbessertes Gesamtüberleben zugunsten von GC+N auf, mit einer HR [95%-KI] von 0,59 [0,37; 0,94]; p = 0,0262, bzw. HR [95%-KI]: 0,84 [0,72; 0,97]; p = 0,0215).

Der Hinweis auf eine Interaktion, also ein gegenüber der ITT EGFR+ Population verbessertes Gesamtüberleben in der deutschen Subgruppe (ca. 10% aller Patienten), sollte für die Nutzenbewertung und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext berücksichtigt werden.

4.3.1.3.2.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.2.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT**

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Morbidität: Progressionsfreies Überleben				
Geschlecht				
Weiblich	60 / 81 (74,1) 7,0 [5,6; 8,3]	54 / 73 4,8 (74,0) 5,7 [4,1; 5,6]	0,58 [0,40; 0,85] 0,0051	0,0436
Männlich	303 / 381 (79,5) 5,7 [5,6; 6,0]	308 / 400 (77,0) 5,6 [5,3; 5,6]	0,89 [0,76; 1,04] 0,1492	
Länder				
Deutschland	24 / 42 (57,1) 6,2 [4,0; 9,3]	37 / 54 (68,5) 4,2 [2,9; 5,1]	0,56 [0,33; 0,95] 0,0289	0,0490
Sonstige Länder ^a	339 / 420 5,7 [5,6; 6,1]	325 / 419 5,6 [5,3; 5,6]	0,87 [0,75; 1,01] 0,0709	
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse. a. An der Studie beteiligte Länder außer Deutschland. b. Unstratifizierter Log-Rank p-Wert. c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens fanden sich Belege auf eine Interaktion für die Merkmale Geschlecht (weiblich vs. männlich; $p = 0,0436$) und Länder (Deutschland vs. sonstige; $p = 0,0490$).

Hinsichtlich des Merkmals Geschlecht trat eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zugunsten von GC+N für weibliche Patienten (HR = 0,58; 95% KI [0,40; 0,85]; $p = 0,0051$) auf, während bei Männern der Effektschätzer zwar in dieselbe Richtung wies, jedoch ohne eine Signifikanz zu erreichen (HR = 0,89; 95% KI [0,76; 1,04]; $p = 0,1492$).

Da beide Effektschätzer auf einen Vorteil zugunsten GC+N hindeuten und die Konfidenzintervalle weit überlappen, liegt zunächst eine rein quantitative Interaktion vor. Bei

zusätzlich fehlender biologischer Plausibilität wird dieser Beleg für eine Interaktion als nicht fazitrelevant erachtet.

Hinsichtlich des Merkmals Länder wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zugunsten von GC+N für Patienten aus Deutschland (HR = 0,56; 95% KI [0,33; 0,95]; $p = 0,0289$) beobachtet. Diese Beobachtung ist konsistent mit dem Subgruppen-Ergebnis zum Gesamtüberleben.

4.3.1.3.2.2 Krankheitssymptomatik – RCT

Die Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik wurden ausschließlich für solche Endpunkte vorgenommen, welche direkt für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, d.h. für die zeitgewichteten Analysen.

Tabelle 4-62 zeigt die Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Appetitverlust, Tabelle 4-63 für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Husten, Tabelle 4-64 für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Dyspnoe, Tabelle 4-65 für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Bluthusten und Tabelle 4-66 für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Krankheitssymptomatik, ermittelt anhand des LCSS ASBI.

Für die Zeit bis zum Auftreten der Krankheitssymptome Fatigue und Schmerzen zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise oder Belege auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, weshalb keine Tabellen dargestellt werden.

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Appetitverlust, ermittelt anhand des LCSS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
SQUIRE				
Morbidität: Krankheitssymptomatik; LCSS Item 1: Appetitverlust				
Alterskategorie 2				
< 65 Jahre	140 / 285 (49,1) 3,91 [3,02; 5,98]	122 / 296 (41,2) 4,01 [3,22; 8,61]	1,100 [0,862; 1,404] 0,4477	0,1214
≥ 65 Jahre	77 / 177 (43,5) 6,01 [3,12; 8,57]	77 / 177 (43,5) 3,58 [2,86; 5,82]	0,799 [0,582; 1,098] 0,1707	
ECOG PS				
0	70 / 138 (50,7) 3,78 [2,33; 6,44]	65 / 158 (41,1) 3,94 [2,63; n.b.]	1,128 [0,803; 1,583] 0,4798	0,1854
1	136 / 280 (48,6) 4,63 [3,52; 6,31]	120 / 278 (43,2) 3,94 [3,06; 5,59]	0,978 [0,764; 1,253] 0,8660	
2	11 / 44 (25,0) n.b. [2,76; n.b.]	14 / 37 (37,8) 3,84 [1,48; n.b.]	0,492 [0,222; 1,094] 0,0742	
Länder				
Deutschland	15 / 42 (35,7) 11,66 [2,66; n.b.]	23 / 54 (42,6) 2,56 [2,33; n.b.]	0,469 [0,232; 0,948] 0,0317	0,0564
Sonstige Länder ^b	202 / 420 (48,1) 4,37 [3,52; 5,98]	176 / 419 (42,0) 4,11 [3,48; 6,90]	1,036 [0,846; 1,269] 0,7289	
<p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>a. Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands, definiert als Anstieg des LCSS Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline.</p> <p>b. An der Studie beteiligte Länder außer Deutschland.</p> <p>c. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>d. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p>				

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Appetitverlust fanden sich Hinweise auf eine Interaktion für die Merkmale Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre; p = 0,1214), ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2; p = 0,1854) und Länder (Deutschland vs. sonstige; p = 0,0564).

Weder für die Subgruppen der Alterskategorie 2 noch für die Subgruppen nach ECOG PS traten statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem GC+N- und GC-Arm auf. Eine Fazitrelevanz dieses Hinweises auf eine Interaktion liegt somit nicht vor.

Eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten des Appetitverlusts zugunsten von GC+N wurde für Patienten aus Deutschland beobachtet (HR = 0,469; 95% KI [0,232; 0,948]; $p = 0,0317$), während für die sonstige Studienpopulation keine Behandlungsarm-Unterschiede beobachtet wurden (HR = 1,036; 95% KI [0,846; 1,269]; $p = 0,7289$).

Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von GC+N in der Subgruppe von Patienten aus Deutschland mit einer Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten des Appetitverlusts um median 11,66 Monate sollte für die Nutzenableitung zur Zielgröße Morbidität in Betracht gezogen werden.

Für die weiteren analysierten Merkmalen zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Husten, ermittelt anhand des LCSS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Morbidität: Krankheitssymptomatik; LCSS Item 3: Husten				
Alterskategorie 1				
< 70 Jahre	136 / 380 (35,8) 8,11 [6,28; n.b.]	127 / 396 (32,1) 9,72 [6,93; n.b.]	0,936 [0,733; 1,195] 0,5946	0,0271
≥ 70 Jahre	34 / 82 (41,5) 6,70 [3,61; 9,07]	17 / 77 (22,1) n.b. [5,68; n.b.]	1,745 [0,970; 3,139] 0,0588	
Geschlecht				
Weiblich	22 / 81 (27,2) 23,72 [13,04; n.b.]	21 / 73 (28,8) n.b. [4,14; n.b.]	0,654 [0,350; 1,224] 0,1795	0,0476
Männlich	148 / 381 (38,8) 6,93 [5,59; 8,11]	123 / 400 (30,8) 9,72 [5,75; n.b.]	1,135 [0,892; 1,443] 0,2984	
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar. a. Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands, definiert als Anstieg des LCSS Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline [29]. b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert. c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				

Für die Zeit bis zum Auftreten des Krankheitssymptoms Husten fanden sich ein Beleg für eine Interaktion für das Merkmal Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre; $p = 0,0271$) und Geschlecht (weiblich vs. männlich; $p = 0,0476$).

Weder für die Subgruppen der Alterskategorie 1 noch für die Subgruppen nach Geschlecht traten statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem GC+N- und GC-Arm auf. Eine Fazitrelevanz dieses Hinweises auf eine Interaktion liegt somit nicht vor.

Für die weiteren analysierten Merkmalen zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Dyspnoe, ermittelt anhand des LCSS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Morbidität: Krankheitssymptomatik; LCSS Item 4: Dyspnoe				
Fernmetastasen Leber				
Ja	33 / 89 (37,1) 7,39 [3,86; n.b.]	24 / 96 (25,0) n.b. [4,47; n.b.]	1,272 [0,747; 2,166] 0,3681	
Nein	149 / 373 (39,9) 7,62 [5,06; 13,67]	152 / 377 (40,3) 4,40 [3,52; 6,93]	0,810 [0,645; 1,018] 0,0728	0,1052
ECOG PS				
0	62 / 138 (44,9) 5,36 [2,96; n.b.]	62 / 158 (39,2) 4,47 [3,09; n.b.]	1,007 [0,705; 1,437] 0,9639	
1	116 / 280 (41,4) 6,28 [4,24; 9,26]	105 / 278 (37,8) 4,70 [4,11; n.b.]	0,894 [0,685; 1,165] 0,4148	0,1060
2	4 / 44 (9,1) n.b. [n.b.; n.b.]	9 / 37 (24,3) n.b. [1,94; n.b.]	0,315 [0,097; 1,025] 0,0419	
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar. a. Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands, definiert als Anstieg des LCSS Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline. b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert. c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Dyspnoe fanden sich Hinweise auf eine Interaktion für die Merkmale ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2; $p = 0,1060$) und für Patienten mit Fernmetastasen in der Leber (ja vs. nein; $p = 0,1052$).

Hinsichtlich des Merkmals ECOG PS ist bemerkenswert, dass in der kleinsten Subgruppe der Patienten mit ECOG PS 2 das HR zugunsten von GC+N statistisch signifikant reduziert ist ($p = 0,0419$), wobei der Median in keinem Behandlungsarm erreicht wurde. Für die Patienten mit ECOG PS 0 oder 1 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den

Behandlungsarmen. Eine Fazitrelevanz dieses Hinweises auf eine Interaktion wird daher nicht angenommen.

Für das Merkmal Fernmetastasen in der Leber, welches prognostische Relevanz besitzt, zeigt sich in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt somit keine bestätigte qualitative Interaktion vor, weshalb eine Fazitrelevanz dieses Hinweises nicht gegeben erscheint.

Für die weiteren analysierten Merkmalen zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Bluthusten, ermittelt anhand des LCSS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Morbidität: Krankheitssymptomatik; LCSS Item 5: Bluthusten				
Alterskategorie 1				
< 70 Jahre	48 / 380 (12,6) n.b. [n.b.; n.b.]	53 / 396 (13,4) n.b. [n.b.; n.b.]	0,733 [0,494; 1,089] 0,1234	0,0408
≥ 70 Jahre	15 / 82 (18,3) n.b. [7,62; n.b.]	6 / 77 (7,8) n.b. [n.b.; n.b.]	2,030 [0,785; 5,252] 0,1353	
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.				
a. Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands, definiert als Anstieg des LCSS Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline [29].				
b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.				
c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Bluthusten fand sich ein Beleg für eine Interaktion für das Merkmal Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre; p = 0,0408). Es zeigte sich bei relativ geringen Ereignisraten in keiner der entsprechenden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zudem wurde in beiden Subgruppen der Median in Monaten nicht erreicht. Vor allem in der Subgruppe der Patienten ≥ 70 Jahre traten insgesamt nur wenige Ereignisse auf. Eine

Fazitrelevanz dieses Belegs für eine Interaktion wird daher nicht abgeleitet. Für die weiteren analysierten Merkmalen zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik, ermittelt anhand des LCSS ASBI in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
SQUIRE				
Morbidität: Krankheitssymptomatik; LCSS ASBI^b				
ECOG PS				
0	43 / 138 (31,2) 19,12 [5,98; n.b.]	35 / 158 (22,2) n.b. [16,62; n.b.]	1,337 [0,853; 2,097] 0,2045	
1	76 / 280 (27,1) 26,41 [8,51; 26,41]	82 / 278 (29,5) 12,48 [5,09; n.b.]	0,684 [0,499; 0,938] 0,0180	0,1281
2	7 / 44 (15,9) n.b. [n.b.; n.b.]	5 / 37 (13,5) n.b. [5,75; n.b.]	0,823 [0,253; 2,676] 0,7337	
Ethnische Zugehörigkeit				
Kaukasisch	107 / 388 (27,6) 19,12 [9,99; n.b.]	93 / 396 (23,5) n.b. [12,48; n.b.]	0,990 [0,748; 1,310] 0,9460	0,0175
Nicht- kaukasisch	19 / 74 (25,7) n.b. [5,59; n.b.]	29 / 77 (37,7) 4,70 [2,20; n.b.]	0,433 [0,240; 0,781] 0,0043	
Geografische Region				
Nordamerika, Europa, Australien	109 / 400 (27,3) 19,12 [10,02; n.b.]	97 / 407 (23,8) n.b. [12,48; n.b.]	0,957 [0,726; 1,262] 0,7559	
Südamerika, Südafrika, Indien	4 / 26 (15,4) n.b. [n.b.; n.b.]	8 / 29 (27,6) n.b. [2,79; n.b.]	0,464 [0,139; 1,542] 0,2025	0,1233
Ostasien	13 / 36 (36,1) 5,68 [4,21; n.b.]	17 / 37 (45,9) 3,15 [1,58; 6,93]	0,461 [0,222; 0,955] 0,0330	

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
SQUIRE				
Morbidität: Krankheitssymptomatik; LCSS ASBI^b				
ASBI: Average Symptom Burden Index; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.				
a. Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands, definiert als Anstieg des LCSS Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline.				
b. Definiert als Mittelwert der LCSS Items 1-6.				
c. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.				
d. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des LCSS ASBI fanden sich Hinweise auf eine Interaktion für die Merkmale ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2; $p = 0,1281$) und geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien vs. Südamerika, Südafrika, Indien vs. Ostasien; $p = 0,1233$) sowie ein Beleg für eine Interaktion für das Merkmal ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch; $p = 0,0175$).

Ein statistisch signifikanter Vorteil bzgl. des ASBI wurde unter GC+N für Patienten mit ECOG PS 1 beobachtet (HR = 0,684; 95% KI [0,499; 0,938]; $p = 0,0180$), während in der Subgruppe von Patienten mit ECOG PS 0 oder ECOG PS 2 kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt wurde. Bei einer relativ geringen Anzahl von Ereignissen für die Zeit bis zur Verschlechterung lagen die beobachteten Zeiten bis zur Verschlechterung weit über den medianen Therapiezeiten, so dass eine große Anzahl der Patienten zensiert wurde. Folglich waren in manchen Subgruppen keine Mediane berechenbar. Somit wird davon ausgegangen, dass dieser Hinweis auf eine Interaktion nicht fazitrelevant ist.

Für nicht-kaukasische Patienten (HR = 0,433; 95% KI [0,240; 0,781]; $p = 0,0043$) und Patienten aus Ostasien (HR = 0,461; 95% KI [0,222; 0,955]; $p = 0,0330$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von GC+N, während für kaukasische Patienten bzw. Patienten aus der geografischen Region Nordamerika, Europa und Australien keine Behandlungsarm-Unterschiede festgestellt wurden ($p = 0,9460$ bzw. $p = 0,7559$). Eine Fazitrelevanz der Belege bzw. Hinweise für eine Interaktion der Merkmale ethnische Zugehörigkeit und geografische Region liegt für den deutschen Versorgungskontext daher nicht vor. Für die weiteren analysierten Merkmalen zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.2.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D – RCT

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D Utility Index in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D Utility Index^a				
Raucherhistorie				
Nichtraucher oder ex-leichte Raucher	12 / 33 (36,4) n.b. [3,75; n.b.]	18 / 38 (47,4) 3,81 [2,14; 5,72]	0,573 [0,268; 1,224] 0,1444	0,1707
Raucher	187 / 379 (49,3) 6,44 [3,78; 9,43]	161 / 377 (42,7) 5,65 [4,40; 8,61]	1,011 [0,815; 1,255] 0,9190	
EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar. a. EQ-5D Utility Index basierend auf UK Nutzwerten; MID: 0,11 beim Lungenkarzinom. b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert. c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D Utility Index fand sich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Raucherhistorie (Nichtraucher oder ex-leichte Raucher vs. Raucher; $p = 0,1707$). In keiner der Subgruppen trat ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied auf, so dass keine Fazitrelevanz dieses Hinweises auf eine Interaktion angenommen wird.

Für die weiteren analysierten Merkmalen zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D VAS in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D VAS^a				
Fernmetastasen Leber				
Ja	27 / 78 (34,6) n.b. [5,75; n.b.]	32 / 79 (40,5) 5,65 [4,47; 6,97]	0,679 [0,400; 1,152] 0,1490	0,1661
Nein	143 / 336 (42,6) 8,34 [6,21; 31,51]	110 / 333 (33,0) 6,93 [5,52; 11,10]	1,054 [0,815; 1,363] 0,6863	
Ethnische Zugehörigkeit				
Kaukasisch	151 / 350 (43,1) 8,31 [5,85; 31,51]	116 / 352 (33,0) 6,93 [5,65; 8,54]	1,060 [0,825; 1,362] 0,6433	0,0294
Nicht- kaukasisch	19 / 64 (29,7) n.b. [8,34; n.b.]	26 / 60 (43,3) 6,93 [3,52; 6,93]	0,585 [0,318; 1,077] 0,0788	
Länder				
Deutschland	14 / 39 (35,9) 31,51 [3,29; 31,51]	16 / 42 (38,1) n.b. [2,37; n.b.]	0,692 [0,325; 1,476] 0,3407	0,1947
Sonstige Länder ^b	156 / 375 (41,6) 8,41 [6,51; n.b.]	126 / 370 (34,1) 6,93 [5,65; 6,97]	1,002 [0,786; 1,277] 0,9872	
Geografische Region				
Nordamerika, Europa, Australien	153 / 357 (42,9) 8,34 [6,21; 31,51]	119 / 357 (33,3) 6,93 [5,65; 8,54]	1,046 [0,817; 1,341] 0,7169	0,1731
Südamerika, Südafrika, Indien	6 / 26 (23,1) n.b. [4,07; n.b.]	8 / 27 (29,6) n.b. [1,58; n.b.]	0,674 [0,233; 1,950] 0,4711	
Ostasien	11 / 31 (35,5) 8,34 [3,06; n.b.]	15 / 28 (53,6) 4,47 [2,10; 6,93]	0,539 [0,239; 1,217] 0,1209	
<p>EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar. VAS: Visual Analogue Scale.</p> <p>a. EQ-5D VAS: MID von 12 beim Lungenkarzinom. b. An der Studie beteiligte Länder außer Deutschland. c. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert. d. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p>				

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS fanden sich Hinweise auf eine Interaktion für das Merkmal Fernmetastasen in der Leber (ja vs. nein; $p = 0,1661$), Länder (Deutschland vs. sonstige Länder; $p = 0,1947$) und geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien vs. Südamerika, Südafrika, Indien vs. Ostasien; $p = 0,1731$) sowie ein Beleg für eine Interaktion für das Merkmal ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch; $p = 0,0249$).

In der kleinen Subgruppe der Patienten mit Fernmetastasen in der Leber fand sich bei nicht erreichtem Median ein numerischer Vorteil zugunsten GC+N (HR = 0,679; [0,400; 1,152]; $p = 0,1490$), während dies in der Subgruppe ohne Lebermetastasen nicht der Fall war (HR = 1,054; 95% KI [0,815; 1,363]). Da in beiden Subgruppen kein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt, wird keine Fazitrelevanz dieses Hinweises abgeleitet.

Für das Merkmal ethnische Zugehörigkeit zeigte sich weder in der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Subgruppe der kaukasischen Patienten noch in der Subgruppe der nicht-kaukasischen Patienten ein signifikanter Behandlungsarm-Unterschied.

Auch für die Merkmale geografische Region und Länder fand sich in keiner der Subgruppen bei teilweise geringen Fallzahlen und nicht erreichten Medianen ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied, so dass keine Fazitrelevanz der beschriebenen potentiellen Interaktionen für die Merkmale ethnische Zugehörigkeit, geographische Region oder Länder vorliegt.

Für die weiteren analysierten Merkmalen zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

4.3.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand LCSS – RCT

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des LCSS Item 7 (Gesamtsymptomatik) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS Item 7: Gesamtsymptomatik				
Ethnische Zugehörigkeit				
Kaukasisch	167 / 388 (43,0) 6,05 [3,75; 8,57]	133 / 396 (33,6) 9,23 [4,90; n.b.]	1,174 [0,934; 1,476] 0,1660	0,0200
Nicht-kaukasisch	23 / 74 (31,1) n.b. [3,38; n.b.]	31 / 77 (40,3) 3,94 [2,17; n.b.]	0,614 [0,357; 1,054] 0,0744	
Geografische Region				
Nordamerika, Europa, Australien	171 / 400 (42,8) 5,85 [3,61; 8,57]	137 / 407 (33,7) 9,23 [4,90; n.b.]	1,166 [0,930; 1,461] 0,1797	0,0317
Südamerika, Südafrika, Indien	9 / 26 (34,6) n.b. [2,63; n.b.]	9 / 29 (31,0) 15,24 [4,14; 15,24]	0,956 [0,378; 2,419] 0,9317	
Ostasien	10 / 36 (27,8) n.b. [2,76; n.b.]	18 / 37 (48,6) 2,37 [1,41; 4,40]	0,388 [0,178; 0,844] 0,0131	
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.				
a. Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands, definiert als Anstieg des LCSS Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline.				
b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.				
c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Modell.				

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesamtsymptomatik (LCSS Item 7) fanden sich Belege auf eine Interaktion für die Merkmale ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch; $p = 0,0200$) und geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien vs. Südamerika, Südafrika, Indien vs. Ostasien; $p = 0,0317$).

Für beide Subgruppenanalysen fand sich jeweils in der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Subgruppe kaukasisch bzw. Nordamerika, Europa, Australien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Eine statistisch signifikanter Vorteil wurde unter GC+N nur für die kleine Subgruppe der Patienten aus Ostasien (HR = 0,388; 95% KI [0,178; 0,844]; p = 0,0131) beobachtet.

Eine Fazitrelevanz der Belege auf eine Interaktion durch die Subgruppen ethnische Zugehörigkeit bzw. geografische Region werden aus den genannten Gründen nicht angenommen.

Für die weiteren analysierten Merkmalen zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des LCSS Item 8 (Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS Item 8: Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten				
Alterskategorie 2				
< 65 Jahre	139 / 285 (48,8) 3,42 [2,83; 4,86]	110 / 296 (37,2) 5,62 [4,11; n.b.]	1,329 [1,034; 1,707] 0,0259	0,1148
≥ 65 Jahre	89 / 177 (50,3) 3,61 [2,40; 6,28]	80 / 177 (45,2) 3,75 [2,14; 6,90]	0,948 [0,699; 1,286] 0,7412	
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.				
a. Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands, definiert als Anstieg des LCSS Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline.				
b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.				
c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten fand sich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre; p = 0,1148).

Für Patienten < 65 Jahren wurden signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von GC+N beobachtet (HR = 1,329; 95% KI [1,034; 1,707]; p = 0,0259), während für Patienten ≥ 65 Jahre keine Behandlungsarm-Unterschiede festgestellt wurden (HR = 0,948; 95% KI [0,699; 1,286]; p = 0,7412). In der Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) fand sich kein Hinweis auf eine Interaktion.

Aufgrund der Ergebnisse der anderen in der vorliegenden Frühen Nutzenbewertung durchgeführten Subgruppenanalysen zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Sicherheit ergibt sich kein eindeutig wegweisender Befund für die Einordnung des Hinweises auf eine Interaktion in der Alterskategorie 2. Da Patienten < 65 Jahren vor der Erkrankung wahrscheinlich eher am Arbeitsleben teilnahmen, potentiell mehr Aktivitäten aufwiesen, und Komorbiditäten möglicherweise weniger ausgeprägt waren im Vergleich zu Patienten ≥ 65 Jahre, könnten schon relativ kleine Unterschiede geeignet sein, die Patienten feststellen zu lassen, dass eine Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten vorliegt. Die Fazitrelevanz des Hinweises auf eine Interaktion ist unter Berücksichtigung des Verbots einer präemptiven Therapie der akneiformen Hautausschläge mit konsekutiv höherer Wahrscheinlichkeit der jüngeren Patienten, sich eingeschränkt zu fühlen, dem fehlenden Unterschied in der ITT EGFR+ Population, der fehlenden Konsistenz des Einflusses der betrachteten Subgruppe über multiple Merkmale und der fehlenden Korrektur für multiples Testen zumindest in Frage zu stellen.

Für die weiteren analysierten Merkmalen zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des LCSS Item 9 (Lebensqualität) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95%-KI]	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95%-KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS Item 9: Lebensqualität				
Alterskategorie 1				
< 70 Jahre	167 / 380 (43,9) 6,28 [3,78; 8,51]	160 / 396 (40,4) 4,37 [3,94; 5,55]	0,928 [0,745; 1,156] 0,4973	
≥ 70 Jahre	37 / 82 (45,1) 3,61 [2,23; n.b.]	24 / 77 (31,2) 29,96 [4,37; 29,96]	1,565 [0,928; 2,638] 0,0891	0,0919
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar. a. Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands, definiert als Anstieg des LCSS Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline. b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert. c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (LCSS Item 9) fand sich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre; p = 0,0919).

In beiden Subgruppen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungsarme festgestellt (< 70 Jahre: HR = 0,928; 95% KI [0,745; 1,156]; p = 0,4973 vs. ≥ 70 Jahre: HR = 1,565; 95% KI [0,928; 2,638]; p = 0,0891). Daher wird für diesen Hinweis keine Fazitrelevanz angenommen. Für die weiteren analysierten Merkmale zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des LCSS GTIC in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS GTIC^b				
Geografische Region				
Nordamerika, Europa, Australien	163 / 400 (40,8) 6,93 [4,86; 10,15]	136 / 407 (33,4) 18,20 [5,55; 29,96]	1,127 [0,896; 1,418] 0,3046	
Südamerika, Südafrika, Indien	5 / 26 (19,2) n.b. [4,01; n.b.]	11 / 29 (37,9) 4,47 [2,79; n.b.]	0,445 [0,154; 1,286] 0,1247	0,1430
Ostasien	16 / 36 (44,4) 4,37 [2,17; 16,82]	17 / 37 (45,9) 4,44 [1,68; 5,62]	0,719 [0,359; 1,442] 0,3532	
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; GTIC: Global-Three-Composite Item Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.				
a. Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands, definiert als Anstieg des LCSS Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline.				
b. GTIC definiert als Mittelwert der LCSS Items 7-9.				
c. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.				
d. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Modell.				

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des LCSS GTIC fand sich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien vs. Südamerika, Südafrika, Indien vs. Ostasien; $p = 0,1430$).

Da sich für keine der 3 Subgruppen dieses Merkmals ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied fand, wird dieser Hinweis auf eine Interaktion als nicht-fazitrelevant angesehen.

Für die weiteren analysierten Merkmalen zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des LCSS Total Scores in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS Total Score^b				
ECOG PS				
0	49 / 138 (35,5) n.b. [3,88; n.b.]	35 / 158 (22,2) n.b. [16,62; n.b.]	1,565 [1,013; 2,418] 0,0417	
1	78 / 280 (27,9) 26,41 [8,51; 26,41]	77 / 278 (27,7) 11,07 [6,93; n.b.]	0,793 [0,577; 1,090] 0,1543	0,0948
2	7 / 44 (15,9) n.b. [n.b.; n.b.]	5 / 37 (13,5) 7,03 [7,03; n.b.]	0,943 [0,294; 3,024] 0,9182	
Ethnische Zugehörigkeit				
Kaukasisch	114 / 388 (29,4) 26,41 [8,80; n.b.]	92 / 396 (23,2) 16,62 [11,07; n.b.]	1,100 [0,834; 1,450] 0,4966	0,0798
Nicht- kaukasisch	20 / 74 (27,0) n.b. [4,96; n.b.]	25 / 77 (32,5) 4,70 [3,15; n.b.]	0,590 [0,324; 1,071] 0,0798	
Geografische Region				
Nordamerika, Europa, Australien	118 / 400 (29,5) 26,41 [8,80; n.b.]	95 / 407 (23,3) 16,62 [11,07; N,E],	1,099 [0,837; 1,442] 0,4954	
Südamerika, Südafrika, Indien	3 / 26 (11,5) n.b. [n.b.; n.b.]	7 / 29 (24,1) n.b. [4,27; n.b.]	0,429 [0,111; 1,660] 0,2075	0,1383
Ostasien	13 / 36 (36,1) 5,19 [3,98; n.b.]	15 / 37 (40,5) 4,47 [2,50; 6,93]	0,583 [0,276; 1,233] 0,1528	

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis ^a n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
SQUIRE				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: LCSS Total Score^b				
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar. a. Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands. Definiert als Anstieg des LCSS Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline. b. Definiert als Mittelwert der LCSS Items 1-9. c. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert. d. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des LCSS Total Score ergaben sich Hinweise auf eine Interaktion für die Merkmale ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2; $p = 0,0948$), ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch; $p = 0,0798$) und geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien vs. Südamerika, Südafrika, Indien vs. Ostasien; $p = 0,1383$).

Hinsichtlich des Merkmals ECOG PS wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von GC+N für Patienten mit ECOG PS 0 beobachtet (HR = 1,565; 95% KI [1,013; 2,418]; $p = 0,0417$), während für Patienten mit ECOG PS 1 und 2 gegenläufige Ergebnisse festgestellt wurden, die kein Signifikanzniveau erreichen (ECOG PS 1: HR = 0,793; 95% KI [0,577; 1,090]; $p = 0,1543$; ECOG PS 2: HR = 0,9182; 95% KI [0,294; 3,024]; $p = 0,9182$). Bei relativ geringen Ereignisraten und folglich hohen Zensurraten konnten in einigen Subgruppen, vor allem der Subgruppe mit ECOG PS 0, keine Mediane berechnet werden.

Der LCSS Total Score ist die Summe der Ergebnisse aller LCSS Einzelitems. Hinweise auf eine Interaktion für das Merkmal ECOG PS waren über die LCSS Einzelitems nicht zu finden. Aufgrund der fehlenden Konsistenz über die in den LCSS Total Score einfließenden Einzelitems wie auch über andere Endpunkte wird das Ergebnis der Interaktionsanalyse für den LCSS Total Score und das Merkmal ECOG PS als nicht fazitrelevant eingestuft.

Hinsichtlich der Merkmale ethnische Zugehörigkeit und geografische Region fanden sich weder für kaukasische Patienten noch für Patienten aus Nordamerika, Europa, Australien, welche jeweils für den deutschen Versorgungskontext relevant sind, statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede. Auch in den anderen Subgruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Eine Fazitrelevanz der Hinweise auf eine Interaktion

für die Merkmale ethnische Zugehörigkeit und geografische Region wird aus den genannten Gründen nicht angenommen.

Für die weiteren analysierten Merkmalen zeigten sich in den entsprechenden Subgruppen keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

4.3.1.3.2.4 Sicherheit – RCT

4.3.1.3.2.4.1 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

Die Darstellung der Endpunkte zur Sicherheit in den obligatorischen Subgruppen erfolgt für die Kombinationstherapiephase und Gesamttherapiephase. Die Ergebnisse der Subgruppenauswertungen für die Necitumumab Monotherapiephase werden ergänzend mitgeliefert [111].

Die UE werden jeweils getrennt nach jeglichen Graden und \geq Grad 3 dargestellt.

Die Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75 zeigen den Anteil der Patienten mit jeglichen UE (jeglicher Grad) in der Kombinationstherapiephase und die Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE (jeglicher Grad) in der Gesamttherapiephase, jeweils nach Subgruppe.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit jeglichen UE (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions- test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: UE (jeglicher Grad^a) in Kombinationstherapiephase						
Geschlecht						
Weiblich	77 / 79 (97,5)	71 / 72 (98,6)	0,988 [0,945; 1,034] 1,012 [0,967; 1,058] >0,9999	0,542 [0,048; 6,110] >0,9999	-0,011 [-0,055; 0,033] >0,9999	
Männlich	374 / 377 (99,2)	385 / 396 (97,2)	1,020 [1,001; 1,040] 0,980 [0,962; 0,999] 0,0562	3,562 [0,986; 12,869] 0,0562	0,020 [0,001; 0,038] 0,0725	0,1487
<p>ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher.</p> <p>c. Continuity-adjusted Chi-Square Test.</p> <p>d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p>						

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE (jeglicher Grad) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten ^a [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten ^a [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: UE (jeglicher Grad^a), Gesamttherapiephase				
Fernmetastasen Leber				
Ja	86 / 88 (97,7) 0,10 [0,07; 0,20]	90 / 94 (95,7) 0,25 [0,13; 0,26]	1,547 [1,143; 2,095] 0,0032	0,1064
Nein	365 / 368 (99,2) 0,16 [0,10; 0,23]	366 / 374 (97,9) 0,20 [0,13; 0,23]	1,196 [1,033; 1,385] 0,0132	
Region				
Nordamerika, Europa, Australien	391 / 396 (98,7) 0,16 [0,10; 0,23]	395 / 405 (97,5) 0,23 [0,16; 0,26]	1,308 [1,135; 1,507] 0,0001	
Südamerika, Südafrika, Indien	26 / 26 (100,0) 0,10 [0,07; 0,10]	27 / 27 (100,0) 0,07 [0,07; 0,10]	0,700 [0,399; 1,227] 0,1766	0,0732
Ostasien	34 / 34 (100,0) 0,20 [0,10; 0,26]	34 / 36 (94,4) 0,13 [0,07; 0,23]	1,079 [0,662; 1,757] 0,7618	
<p>GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p>				

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase fand sich bzgl. des Anteils der Patienten mit UE jeglichen Grads ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Geschlecht (weiblich vs. männlich; $p = 0,1487$). In beiden Subgruppen erreicht das Ergebnis keine statistische Signifikanz und der absolute Risikounterschied zwischen Männern und Frauen beträgt nur 0,031. Auch in der Betrachtung der Safety EGFR+ Population findet sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-52). Eine Fazitrelevanz dieses Hinweises auf eine Interaktion scheint daher nicht gegeben, vor allem auch, da sich in der informativeren zeitgewichteten Analyse keine Interaktion für das Geschlecht ergibt.

Für die sonstigen Subgruppen zeigten sich in der Kombinationstherapiephase für die Anteile der Patienten mit UE jeglichen Grads keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

Gesamttherapiephase

In der Gesamttherapiephase fanden sich bzgl. der Zeit bis zum Auftreten eines UE jeglichen Grads Hinweise auf eine Interaktion für die Merkmale Fernmetastasen Leber (ja vs. nein; $p = 0,1064$) und geografische Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien; $p = 0,0732$).

Für die Interaktionsanalyse der Patienten mit vs. ohne Fernmetastasen in der Leber fand sich für beide Subgruppen ein gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von GC, analog zum Ergebnis für die Safety EGFR+ Population.

Eine Fazitrelevanz für das Merkmal Fernmetastasen in der Leber liegt somit nicht vor.

In der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika, Europa und Australien (86,6% der Patienten im GC+N-Arm und 86,0% der Patienten im GC-Arm) war in Analogie zur Safety EGFR+ Population bei Ereignisraten von nahezu 100% ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines UE (jeglicher Grad) unter GC+N zu beobachten, wohingegen sich bei Patienten aus den beiden kleineren Subgruppen Südamerika, Südafrika und Indien sowie Ostasien kein Behandlungsarm-Unterschied zeigte.

Eine Fazitrelevanz dieses Hinweises auf eine Interaktion für das Merkmal geografische Region wird bei fehlendem Unterschied zur Safety EGFR+ Population nicht angenommen.

Für die sonstigen Subgruppen zeigten sich in der zeitgewichteten Analyse der Gesamttherapiephase für die Anteile der Patienten mit einem UE jeglichen Grads keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

4.3.1.3.2.4.2 Unerwünschte Ereignisse \geq Grad 3 – RCT

Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77 zeigen den Anteil der Patienten mit jeglichen UE Grad ≥ 3 in der Kombinationstherapiephase und die Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE Grad ≥ 3 in der Gesamttherapiephase, jeweils nach Subgruppe.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit jeglichen UE ≥ Grad 3 in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions- test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: UE ≥ Grad 3^a, Kombinationstherapiephase						
Alterskategorie 1						
< 70 Jahre	258 / 376 (68,6)	231 / 391 (59,1)	1,161 [1,043; 1,293] 0,861 [0,774; 0,958] 0,0068	1,514 [1,126; 2,038] 0,0068	0,095 [0,028; 0,163] 0,0075	0,0303
≥ 70 Jahre	45 / 80 (56,3)	50 / 77 (64,9)	0,866 [0,672; 1,116] 1,154 [0,896; 1,488] 0,3275	0,694 [0,365; 1,321] 0,3275	-0,087 [-0,239; 0,065] 0,3423	
Alterskategorie 2						
< 65 Jahre	192 / 282 (68,1)	167 / 292 (57,2)	1,190 [1,048; 1,352] 0,840 [0,740; 0,954] 0,0076	1,597 [1,135; 2,246] 0,0076	0,109 [0,030; 0,188] 0,0091	0,0709
≥ 65 Jahre	111 / 174 (63,8)	114 / 176 (64,8)	0,985 [0,842; 1,151] 1,015 [0,869; 1,187] 0,9112	0,958 [0,619; 1,484] 0,9112	-0,010 [-0,110; 0,091] 0,9365	
Geschlecht						
Weiblich	53 / 79 (67,1)	52 / 72 (72,2)	0,929 [0,752; 1,147] 1,077 [0,872; 1,329] 0,5958	0,784 [0,390; 1,575] 0,5958	-0,051 [-0,198; 0,095] 0,6118	0,1156
Männlich	250 / 377 (66,3)	229 / 396 (57,8)	1,147 [1,027; 1,281] 0,872 [0,781; 0,974] 0,0177	1,436 [1,072; 1,923] 0,0177	0,085 [0,017; 0,153] 0,0185	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions- test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: UE ≥ Grad 3^a, Kombinationstherapiephase						
Raucherhistorie						
Nichtraucher oder ehemaliger leichter Raucher	19 / 35 (54,3)	28 / 41 (68,3)	0,795 [0,550; 1,149] 1,258 [0,870; 1,819] 0,2425	0,551 [0,216; 1,405] 0,2425	-0,140 [-0,358; 0,078] 0,3096	0,0545
Raucher	284 / 421 (67,5)	253 / 427 (59,3)	1,139 [1,027; 1,262] 0,878 [0,792; 0,974] 0,0153	1,426 [1,077; 1,888] 0,0153	0,082 [0,017; 0,147] 0,0160	
<p>ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events. (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher.</p> <p>c. Continuity-adjusted Chi-Square Test.</p> <p>d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE \geq Grad 3 in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: UE \geq Grad 3^a, Gesamttherapiephase				
Alterskategorie 1				
< 70 Jahre	272 / 376 (72,3) 2,20 [2,00; 2,40]	231 / 391 (59,1) 2,79 [2,30; 3,38]	1,223 [1,024; 1,460] 0,0257	0,0525
\geq 70 Jahre	51 / 80 (63,8) 2,43 [1,64; 4,37]	50 / 77 (64,9) 1,41 [0,95; 2,76]	0,801 [0,539; 1,192] 0,2773	
Alterskategorie 2				
< 65 Jahre	202 / 282 (71,6) 2,14 [1,77; 2,43]	167 / 292 (57,2) 3,09 [2,30; 3,91]	1,290 [1,048; 1,587] 0,0157	0,0582
\geq 65 Jahre	121 / 174 (69,5) 2,33 [1,91; 2,73]	114 / 176 (64,8) 2,14 [1,38; 2,79]	0,934 [0,720; 1,211] 0,6118	
Geschlecht				
Weiblich	55 / 79 (69,6) 1,64 [1,18; 3,02]	52 / 72 (72,2) 2,10 [0,99; 2,76]	0,833 [0,567; 1,224] 0,3452	0,0493
Männlich	268 / 377 (71,1) 2,30 [2,10; 2,43]	229 / 396 (57,8) 2,79 [2,14; 3,52]	1,204 [1,007; 1,440] 0,0405	
Raucherhistorie				
Nichtraucher oder ehemaliger leichter Raucher	21 / 35 (60,0) 3,25 [1,64; 10,09]	28 / 41 (68,3) 2,14 [0,89; 3,09]	0,636 [0,355; 1,142] 0,1257	0,0304
Raucher	302 / 421 (71,7) 2,27 [2,00; 2,37]	253 / 427 (59,3) 2,66 [2,14; 3,25]	1,201 [1,014; 1,422] 0,0324	
<p>GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p>				

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase zeigte sich für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE \geq Grad 3 ein Hinweis auf eine Interaktion für die Merkmale Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre; p = 0,0709), Geschlecht (weiblich vs. männlich; p = 0,1156) und

Raucherhistorie (Nichtraucher oder ex-leichter Raucher vs. Raucher; $p = 0,0545$) sowie einen Beleg für eine Interaktion für das Merkmal Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre; $p = 0,0303$).

Für Patienten < 70 Jahre und < 65 Jahre wurden analog zur Safety EGFR+ Population statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede zuungunsten von GC+N beobachtet, während dies für die Subgruppen der Patienten ≥ 65 Jahre respektive ≥ 70 Jahre nicht der Fall war. Für die Subgruppen der jeweils älteren Patienten beinhalten die 95% KI des HR jeweils den Wert 1, so dass für diese beiden Subgruppen kein Unterschied bezüglich des Anteils des Auftretens einer UE \geq Grad 3 beobachtet wurde.

Auch für männliche Patienten wurden analog zur Safety EGFR+ Population signifikante Behandlungsarm-Unterschiede zuungunsten von GC+N beobachtet, während dies für die Subgruppen der Frauen nicht der Fall war. Für Frauen fand sich ein nicht signifikantes $HR < 1$, so dass für die Subgruppe der Frauen kein Unterschied bezüglich des Anteils des Auftretens einer UE \geq Grad 3 beobachtet wurde.

Für Raucher wurden ebenfalls analog der Safety EGFR+ Population signifikante Behandlungsarm-Unterschiede zuungunsten von GC+N beobachtet, während dies für die Subgruppen der Nichtraucher oder ex-leichten Raucher nicht der Fall war. Für diese zweite Subgruppe fand sich ein nicht signifikantes $HR < 1$, so dass für Nichtraucher oder ex-leichten Raucher kein Unterschied bezüglich des Anteils des Auftretens einer UE \geq Grad 3 besteht.

Gesamttherapiephase

In der Gesamttherapiephase zeigte sich bzgl. der Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE \geq Grad 3 jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion für die Merkmale Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre; $p = 0,0525$) und Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre; $p = 0,0582$). Belege für eine Interaktion ergaben sich für die Merkmale Geschlecht (weiblich vs. männlich; $p = 0,0493$) und Raucherhistorie (Nichtraucher oder ex-leichte Raucher vs. Raucher; $p = 0,0304$).

Hinsichtlich des Alters war die Zeit bis zum Auftreten eines UE \geq Grad 3 im GC+N-Arm für Patienten < 70 Jahre bzw. Patienten < 65 Jahre statistisch signifikant kürzer als im GC-Arm (< 70 Jahre: $HR = 1,223$, 95% KI [1,024; 1,460]; $p = 0,0257$; < 65 Jahre: $HR = 1,290$, 95% KI [1,048; 1,587]; $p = 0,0157$). In den Subgruppen der Patienten ≥ 70 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre fand sich jeweils ein nicht-signifikantes $HR < 1$ (≥ 70 Jahre: $HR = 0,801$ [0,539; 1,192], $p = 0,2773$; ≥ 65 Jahre: $HR = 0,934$ [0,720; 1,211]; $p = 0,6118$), so dass für diese Subgruppen der jeweils älteren Patienten bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer UE \geq Grad 3 kein Behandlungsarm-Unterschied beobachtet wurde.

Hinsichtlich des Merkmals Geschlecht zeigte sich in der Subgruppe der Männer eine relativ geringe, statistisch signifikante Verkürzung der Zeit bis zum Auftreten eines UE \geq Grad 3 im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm ($HR = 1,204$ 95% KI [1,007; 1,440]; $p = 0,0405$) während dies für die Subgruppen der Frauen nicht der Fall war. Für Frauen fand sich ein nicht signifikantes $HR < 1$ ($HR = 0,833$ 95% KI [0,567; 1,224]; $p = 0,3452$), so dass für die

Subgruppe der Frauen kein Unterschied bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer $UE \geq$ Grad 3 besteht.

Hinsichtlich der Raucherhistorie war in der größeren Subgruppe der Raucher die mediane Zeit bis zum Auftreten eines $UE \geq$ Grad 3 im GC+N-Arm geringfügig und statistisch signifikant kürzer als im GC-Arm (HR = 1,201; 95% KI [1,014; 1,422]; $p = 0,0324$). Die kleinere Subgruppe der Nichtraucher oder ex-leichten Raucher zeigte eine Verlängerung der medianen Zeit bis zum Auftreten eines $UE \geq$ Grad 3 von 2,14 Monaten im GC-Arm auf 3,25 Monaten im GC+N-Arm mit einer HR = 0,636; 95% KI [0,355; 1,142] ohne statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,1257$).

Zur Einschätzung dieser Hinweise oder Belege auf eine Interaktion sind folgende Aspekte von Bedeutung:

In der Betrachtung der Gesamtpopulation (Safety EGFR+ Population) ergab sich kein Unterschied der Zeit bis zum Auftreten eines $UE \geq$ Grad 3, wie Tabelle 4-52 zeigt.

Eine weitere Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse in UE vom Grad 3 und UE vom Grad 4 zeigt in der Gesamtpopulation (Safety EGFR+ Population) keinen Behandlungsarm-Unterschied. Zudem fällt auf, dass das HR > 1 für UE Grad 3 während das HR < 1 für UE Grad 4 ist, somit eine gegenläufige Tendenz aufweist, jeweils ohne statistische Signifikanz zu erreichen [111].

In den folgenden Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79 werden inferenzstatistischen und Interaktionsanalysen für die Subgruppen Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre), Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich) und Raucherhistorie (Nichtraucher oder ex-leichte Raucher vs. Raucher) für die Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE Grad 3 und UE Grad 4 in der RCT SQUIRE dargestellt. Die Zeit bis zum Auftreten eines UE vom Grad 5 (Tod) wird separat berichtet (Abschnitt 4.3.1.3.2.4.5.).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE Grad 3 in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: UE Grad 3^a, Gesamttherapiephase				
Alterskategorie 1				
< 70 Jahre	246 / 376 (65,4) 2,37 [2,20; 2,79]	209 / 391 (53,5) 3,22 [2,76; 3,91]	1,220 [1,012; 1,470] 0,0366	0,0570
≥ 70 Jahre	46 / 80 (57,5) 2,66 [2,20; 4,70]	46 / 77 (59,7) 2,10 [1,08; 3,71]	0,797 [0,527; 1,207] 0,2859	
Alterskategorie 2				
< 65 Jahre	183 / 282 (64,9) 2,33 [2,10; 2,89]	147 / 292 (50,3) 3,48 [2,92; 4,21]	1,333 [1,070; 1,661] 0,0101	0,0160
≥ 65 Jahre	109 / 174 (62,6) 2,63 [2,33; 3,06]	108 / 176 (63,9) 2,66 [1,81; 3,02]	0,882 [0,674; 1,155] 0,3625	
Geschlecht				
Weiblich	52 / 79 (65,8) 2,40 [1,35; 3,71]	46 / 72 (63,9) 2,37 [1,64; 3,19]	0,894 [0,598; 1,224] 0,5804	0,1616
Männlich	240 / 377 (63,7) 2,43 [2,30; 2,86]	209 / 396 (52,8) 3,25 [2,76; 3,94]	1,181 [0,978; 1,425] 0,0823	
Raucherhistorie				
Nichtraucher oder ehemaliger leichter Raucher	18 / 35 (51,4) 3,25 [1,64; n.b.]	26 / 41 (63,4) 2,33 [0,89; 3,68]	0,631 [0,342; 1,164] 0,1366	0,0234
Raucher	274 / 421 (65,1) 2,37 [2,27; 2,79]	229 / 427 (53,6) 3,12 [2,69; 3,71]	1,201 [1,006; 1,434] 0,0421	
<p>GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p>				

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von UE Grad 4 in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: UE Grad 4^a, Gesamttherapiephase				
Alterskategorie 1				
< 70 Jahre	60 / 376 (16,0) n.b. [n.b.; n.b.]	64 / 391 (16,4) n.b. [n.b.; n.b.]	0,854 [0,597; 1,221] 0,3871	0,7063
≥ 70 Jahre	12 / 80 (15,0) n.b. [n.b.; n.b.]	14 / 77 (18,2) n.b. [n.b.; n.b.]	0,758 [0,350; 1,642] 0,4837	
Alterskategorie 2				
< 65 Jahre	42 / 282 (14,9) n.b. [n.b.; n.b.]	50 / 292 (17,1) n.b. [n.b.; n.b.]	0,787 [0,520; 1,190] 0,2550	0,5777
≥ 65 Jahre	30 / 174 (17,2) n.b. [n.b.; n.b.]	28 / 176 (15,9) n.b. [n.b.; n.b.]	0,930 [0,550; 1,570] 0,7872	
Geschlecht				
Weiblich	15 / 79 (19,0) n.b. [n.b.; n.b.]	16 / 72 (22,2) n.b. [n.b.; n.b.]	0,760 [0,375; 1,541] 0,4467	0,5312
Männlich	57 / 377 (15,1) n.b. [n.b.; n.b.]	62 / 396 (15,7) n.b. [n.b.; n.b.]	0,854 [0,592; 1,230] 0,3967	
Raucherhistorie				
Nichtraucher oder ehemaliger leichter Raucher	4 / 35 (11,4) n.b. [n.b.; n.b.]	8 / 41 (19,5) n.b. [n.b.; n.b.]	0,461 [0,138; 1,537] 0,1967	0,2583
Raucher	68 / 421 (16,2) n.b. [n.b.; n.b.]	70 / 427 (16,4) n.b. [n.b.; n.b.]	0,883 [0,629; 1,238] 0,4707	
<p>GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p>				

Der bei den Interaktionsanalysen zur Zeit bis zum Auftreten eines UE ≥ Grad 3 auftretende Behandlungsarm-Unterschied hinsichtlich der Merkmale Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre), Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich) und Raucherhistorie (Nichtraucher oder ex-leichte Raucher vs. Raucher) wird durch

Unterschiede der Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE Grad 3 verursacht, während sich für die Zeit bis zum Auftreten eines UE Grad 4 in allen Merkmalsausprägungen einen gegenläufigen Effekt ergibt.

Wie oben gezeigt, finden sich keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion der Merkmale Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre), Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich) und Raucherhistorie (Nichtraucher oder ex-leichte Raucher vs. Raucher) bei Betrachtung der UE jeglichen Grads.

Auch in den Subgruppenanalysen zu den SUE, den UE, die zum Therapieabbruch oder den UE, die zum Tod führen, finden sich keine systematischen Ergebnisse für diese 4 Merkmale (siehe folgende Abschnitte).

Es besteht folglich kein konsistenter Effekt über die UE mit zunehmenden CTCAE-Grad, da sich weder bei den Analysen der niedergradigen UE noch bei den Analysen der höhergradigen UE ein gleichgerichteter Effekt zeigt.

Außerdem ist zu beachten, dass wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 dargestellt, die Hautreaktionen die Behandlungsarm-Unterschiede zu einem gewissen Anteil bezüglich der Gesamtinzidenzen jeglicher UE ≥ Grad 3 bestimmen und dass sich, wie im folgenden dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.2.4.6.4.), Unterschiede bei den verschiedenen Merkmalen ergeben.

Vor dem Hintergrund, dass aufgrund der Anforderung der FDA im ersten Zyklus keine präemptive Therapie möglicher Hautreaktionen erlaubt war [110], und dass diese Hautreaktionen durch eine präemptive Therapie zu einem Großteil verhindert werden bzw. der Schweregrad der auftretenden Hautreaktionen im Mittel deutlich reduziert wird [112, 113], kann der Unterschied für jegliche UE (jeglicher Grad) nur schwer eingeschätzt werden.

Insgesamt kann die Fazitrelevanz der beobachteten potentiellen Interaktionen daher nur schwer eingeschätzt werden.

4.3.1.3.2.4.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT

Für den Anteil der Patienten mit jeglichen SUE in der Kombinationstherapiephase und die Zeit bis zum Auftreten jeglichen SUE in der Gesamttherapiephase zeigten sich jeweils auf Subgruppenebene keine Hinweise oder Belege auf eine Interaktion.

4.3.1.3.2.4.4 Behandlungsabbruch wegen UE – RCT

Tabelle 4-80 und Tabelle 4-81 zeigen den Anteil der Patienten mit Behandlungsabbruch in Folge jeglichen UE in der Kombinationstherapiephase und die Zeit bis zum Auftreten eines Behandlungsabbruch aufgrund jeglichen UE in der Gesamttherapiephase, jeweils nach Subgruppe.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Behandlungsabbruch wegen jeglichen UE in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			Interaktions -test p-Wert ^d
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR [95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	
SQUIRE						
Sicherheit: Abbruch wegen UE^a, Kombinationstherapiephase						
Alterskategorie 2						
< 65 Jahre	82 / 282 (29,1)	63 / 292 (21,6)	1,348 [1,014; 1,792] 0,742 [0,558; 0,986] 0,0436	1,490 [1,020; 2,178] 0,0436	0,075 [0,004; 0,146] 0,0486	0,0299
≥ 65 Jahre	45 / 174 (25,9)	55 / 176 (31,3)	0,828 [0,593; 1,155] 1,208 [0,866; 1,687] 0,2880	0,767 [0,482; 1,222] 0,2880	-0,054 [-0,148; 0,041] 0,3186	
Fernmetastasen Leber						
Ja	17 / 88 (19,3)	30 / 94 (31,9)	0,605 [0,360; 1,017] 1,652 [0,983; 2,776] 0,0628	0,511 [0,258; 1,013] 0,0628	-0,126 [-0,251; -0,001] 0,0766	0,0092
Nein	110 / 368 (29,9)	88 / 374 (23,5)	1,270 [0,999; 1,616] 0,787 [0,619; 1,001] 0,0562	1,386 [0,999; 1,922] 0,0562	0,064 [0,000; 0,127] 0,0607	
Länder						
Deutschland	17 / 42 (40,5)	13 / 54 (24,1)	1,681 [0,924; 3,061] 0,595 [0,327; 1,083] 0,1201	2,145 [0,892; 5,154] 0,1201	0,164 [-0,023; 0,351] 0,1341	0,1382
Sonstige Länder ^e	110 / 414 (26,6)	105 / 414 (25,4)	1,048 [0,832; 1,319] 0,955 [0,758; 1,202] 0,7513	1,065 [0,780; 1,453] 0,7513	0,012 [-0,048; 0,072] 0,7512	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR [95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions- test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Abbruch wegen UE^a, Kombinationstherapiephase						
<p>ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Abbruch jeglicher Studienmedikation (Necitumumab, Gemcitabin, Cisplatin). b. Exakter Test nach Fisher. c. Continuity-adjusted Chi-Square Test. d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen. e. An der Studie beteiligte Länder außer Deutschland.</p>						

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Behandlungsabbruch wegen jeglichen UE in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten ^a [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: Abbruch wegen UE^a, Gesamttherapiephase				
Alterskategorie 2				
< 65 Jahre	87 / 282 (30,9) n.b.[13,80; n.b.]	63 / 292 (21,6) n.b.[n.b.; n.b.]	1,336 [0,963; 1,855] 0,0818	0,0347
≥ 65 Jahre	52 / 174 (29,9) 23,49 [16,92; n.b.]	55 / 176 (31,3) 5,42 [5,36; n.b.]	0,718 [0,484; 1,066] 0,1005	
Fernmetastasen Leber				
Ja	18 / 88 (20,5) 13,80 [13,80; n.b.]	30 / 94 (31,9) n.b. [4,11; n.b.]	0,536 [0,295; 0,975] 0,0378	0,0143
Nein	121 / 368 (32,9) 23,49 [16,92; n.b.]	88 / 374 (23,5) n.b.[n.b.; n.b.]	1,221 [0,923; 1,615] 0,1614	
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; UE: unerwünschtes Ereignis.				
a. Abbruch jeglicher Studienmedikation.				
b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.				
c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase ergaben sich für den Anteil der Patienten mit Abbruch wegen eines UE ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Länder (Deutschland vs. sonstige; $p = 0,1382$). Darüber hinaus zeigten sich Belege für eine Interaktion für die Merkmale Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre; $p = 0,0299$) und Fernmetastasen in der Leber (ja vs. nein; $p = 0,0092$).

Für Patienten < 65 Jahre war das Risiko für einen Abbruch wegen UE unter GC+N signifikant höher als unter GC, während sich für die Patienten ≥ 65 Jahre bei einem nicht-signifikanten $HR < 1$ keine Steigerung des Risikos unter GC+N vs. GC fand.

Hinsichtlich der Merkmale Fernmetastasen in der Leber fand sich analog zur Safety EGFR+ Population für beide Subgruppen (Lebermetastasen ja vs. nein) kein signifikanter Behandlungsarm-Unterschied.

Auch bei Betrachtung der Subgruppen Deutschland vs. sonstige Länder zeigten sich analog zur Safety EGFR+ Population keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamttherapiephase

Bei Betrachtung der Gesamttherapiephase zeigten sich für die Merkmale Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre; $p = 0,0347$) und für das Merkmal Fernmetastasen Leber (ja vs. nein; $p = 0,0143$) Belege auf eine Interaktion.

Hinsichtlich des Merkmals Alter fand sich in der Alterskategorie 2 für Patienten < 65 Jahre kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR = 1,336 95% KI [0,963; 1,855]; $p = 0,0818$). Dies bestätigt sich auch für die Patienten \geq 65 Jahre (HR = 0,718; 95% KI [0,484; 1,066]; $p = 0,1005$).

Insgesamt wird bei nicht kongruenten Ergebnissen beider Analysen zur Interaktion der Subgruppe Alterskategorie 2 angenommen, dass keine Fazitrelevanz der Belege für eine Interaktion besteht, vor allem da die informativere zeitgewichtete Analyse im Gegensatz zur verzerrten Analyse der Anteile während der Kombinationstherapiephase keine signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede erbrachte.

Hinsichtlich des Merkmals Fernmetastasen in der Leber wurde in der Subgruppe mit Lebermetastasen ein signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zugunsten von GC+N gefunden (HR = 0,536; 95% KI [0,295; 0,975]; $p = 0,0378$). Zudem war im GC-Arm die mediane Zeit nicht erreicht/berechenbar. Die Fazitrelevanz des beobachteten Vorteils einer Therapie mit GC+N kann aufgrund der nicht erreichten medianen Zeit und der teilweise überlappenden Konfidenzintervalle sowie der fehlenden Kongruenz mit der Subgruppen-Interaktionsanalyse der Anteile in der Kombinationsphase bezweifelt werden.

Patienten mit einem NSCLC und Lebermetastasen haben eine im Vergleich schlechtere Prognose als Patienten ohne Lebermetastasen [95]. Ein möglicher Erläuterungsansatz ist, dass über eine wirksamkeitsgesteuerte Stabilisierung des Allgemein- und Krankheitszustands erreicht werden könnte, dass eine Verlängerung der Zeit bis zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UE in der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen erreicht wird.

Der Hinweis auf eine Interaktion in der Kombinationstherapiephase für das Merkmal Länder bestätigt sich nicht in der Gesamttherapiephase, so dass keine Fazitrelevanz angenommen wird.

4.3.1.3.2.4.5 UE, die zum Tode führten – RCT

In der Kombinationstherapiephase wurden keine Belege oder Hinweise auf eine Subgruppen-Interaktion identifiziert.

zeigt die Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE, die zum Tod führten, in der Gesamttherapiephase, jeweils nach Subgruppe.

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE, die zum Tode führten, in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: UE, die zum Tode führten^a; Gesamttherapiephase				
Raucherhistorie				
Nichtraucher oder ehemaliger leichter Raucher	4 / 35 (11,4) n.b.[n.b.; n.b.]	1 / 41 (2,4) n.b.[n.b.; n.b.]	2,938 [0,303; 28,457] 0,3296	0,1589
Raucher	27 / 421 (6,4) n.b.[27,50; n.b.]	32 / 427 (7,5) n.b.[n.b.; n.b.]	0,666 [0,387; 1,144] 0,1386	
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; UE: unerwünschtes Ereignis.				
a. Tod durch Krankheitsprogression wurde nicht mitgezählt.				
b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.				
c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				

Kombinationstherapiephase

Für die Anteile der Patienten mit UE, die zum Tod führten, zeigten sich in der Kombinationstherapiephase keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion der betrachteten Subgruppen.

Gesamttherapiephase

Hinsichtlich des Merkmals Raucherhistorie wurde in den entsprechenden Subgruppen das Median nicht erreicht. Für Nichtraucher oder ex-leichte Raucher wurden nur sehr kleine Ereignisraten (GC+N: 1 Ereignis, GC: 4 Ereignisse) beobachtet mit einer HR von 2,938 (95%KI [0,303; 28,457]). Dieses Konfidenzintervall umschließt vollständig das HR und 95% Konfidenzintervall für die Subgruppe der Raucher (HR = 0,666; 95%KI [0,387; 1,144]).

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei beiden Subgruppen. Aus diesen Gründen wird zusammenfassend keine Fazitrelevanz für das Merkmal Raucherhistorie abgeleitet.

4.3.1.3.2.4.6 Individuelle unerwünschte Ereignisse – RCT

4.3.1.3.2.4.6.1 Anämie – RCT

Tabelle 4-83 zeigt den Anteil der Patienten mit Anämie (jeglicher Grad) in der Kombinationstherapiephase nach Subgruppe.

Für den Anteil der Patienten mit Anämie \geq Grad 3 in der Kombinationstherapiephase wurden keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion identifiziert, es wird dementsprechend keine Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85 stellt die Zeit bis zum Auftreten der Anämie (jeglicher Grad) und Anämie \geq Grad 3 in der Gesamttherapiephase, jeweils nach Subgruppe, dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Anämie (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			Interaktions -test p-Wert ^d
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	
SQUIRE						
Sicherheit: Anämie (jeglicher Grad^a), Kombinationstherapiephase						
Fernmetastasen Leber						
Ja	37 / 88 (42,0)	36 / 94 (38,3)	1,098 [0,770; 1,566] 0,911 [0,639; 1,299] 0,6513	1,169 [0,646; 2,116] 0,6513	0,037 [-0,105; 0,180] 0,7157	0,1355
Nein	142 / 368 (38,6)	176 / 374 (47,1)	0,820 [0,693; 0,970] 1,220 [1,031; 1,442] 0,0215	0,707 [0,528; 0,947] 0,0215	-0,085 [-0,156; -0,014] 0,0240	
ECOG PS						
0	59 / 135 (43,7)	79 / 157 (50,3)	0,869 [0,679; 1,111] 1,151 [0,900; 1,473] 0,2906	0,766 [0,483; 1,217] 0,2906	-0,066 [-0,181; 0,048] 0,7161	0,0513
1	106 / 278 (38,1)	110 / 275 (40,0)	0,953 [0,774; 1,174] 1,049 [0,852; 1,292] 0,6638	0,924 [0,657; 1,301] 0,6638	-0,019 [-0,100; 0,063] 0,7161	
2	14 / 43 (32,6)	23 / 36 (63,9)	0,510 [0,311; 0,836] 1,962 [1,196; 3,220] 0,0070	0,273 [0,107; 0,693] 0,0070	-0,313 [-0,524; -0,103] 0,0107	
Länder						
Deutschland	9 / 42 (21,4)	22 / 54 (40,7)	0,526 [0,271; 1,020] 1,901 [0,980; 3,688] 0,0508	0,397 [0,159; 0,991] 0,0508	-0,193 [-0,374; -0,013] 0,0739	0,1329
Sonstige Länder ^e	170 / 414 (41,1)	190 / 414 (45,9)	0,895 [0,766; 1,046] 1,118 [0,956; 1,306] 0,1828	0,821 [0,624; 1,082] 0,1828	-0,048 [-0,116; 0,019] 0,1829	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions- test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Anämie (jeglicher Grad^a), Kombinationstherapiephase						
Region						
Nordamerika, Europa, Australien	155 / 396 (39,1)	179 / 405 (44,2)	0,886 [0,751; 1,044] 1,129 [0,958; 1,331] 0,1523	0,812 [0,613; 1,076] 0,1523	-0,051 [-0,119; 0,018] 0,1678	
Südamerika, Südafrika, Indien	11 / 26 (42,3)	20 / 27 (74,1)	0,571 [0,346; 0,943] 1,751 [1,061; 2,890] 0,0267	0,257 [0,080; 0,819] 0,0267	-0,318 [-0,569; -0,066] 0,0387	0,1239
Ostasien	13 / 34 (38,2)	13 / 36 (36,1)	1,059 [0,576; 1,947] 0,944 [0,514; 1,737] >0,9999	1,095 [0,415; 2,889] >0,9999	0,021 [-0,205; 0,248] >0,9999	
<p>ARR: absolute Risikoreduktion; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher.</p> <p>c. Continuity-adjusted Chi-Square Test.</p> <p>d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p> <p>e. An der Studie beteiligte Länder außer Deutschland.</p> <p>Anämie nach konsolidiertem Begriff.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten des Anämie (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
SQUIRE				
Sicherheit: Anämie (jeglicher Grad^a), Gesamttherapiephase				
Fernmetastasen Leber				
Ja	38 / 88 (43,2) 4,34 [2,79; n.b.]	36 / 94 (38,3) 4,47 [3,55; n.b.]	1,121 [0,709; 1,772] 0,6314	0,0771
Nein	148 / 368 (40,2) 11,07 [4,63; n.b.]	176 / 374 (47,1) 3,71 [3,09; n.b.]	0,710 [0,569; 0,885] 0,0022	
ECOG PS				
0	62 / 135 (45,9) 4,44 [3,42; n.b.]	79 / 157 (50,3) 3,48 [2,60; 4,70]	0,733 [0,522; 1,028] 0,0707	0,1506
1	109 / 278 (39,2) n.b. [4,70; n.b.]	110 / 275 (40,0) n.b. [3,98; n.b.]	0,875 [0,671; 1,142] 0,3275	
2	15 / 43 (34,9) n.b. [2,10; n.b.]	23 / 36 (63,9) 2,33 [1,38; 3,06]	0,445 [0,228; 0,868] 0,0133	
Raucherhistorie				
Nichtraucher oder ehemaliger leichter Raucher	11 / 35 (31,4) n.b. [3,48; n.b.]	19 / 41 (46,3) 4,17 [1,54; n.b.]	0,500 [0,237; 1,055] 0,0639	0,1888
Raucher	175 / 421 (41,6) 8,54 [4,07; n.b.]	193 / 427 (45,2) 3,94 [3,48; n.b.]	0,800 [0,650; 0,984] 0,0336	
Länder				
Deutschland	10 / 42 (23,8) 19,02 [19,02; n.b.]	22 / 54 (40,7) 4,70 [2,56; n.b.]	0,438 [0,201; 0,953] 0,0324	0,1413
Sonstige Länder ^b	176 / 414 (42,5) 6,93 [3,98; n.b.]	190 / 414 (45,9) 3,94 [3,48; n.b.]	0,806 [0,655; 0,991] 0,0406	
<p>ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. An der Studie beteiligte Länder außer Deutschland.</p> <p>c. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>d. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p> <p>Anämie nach konsolidiertem Begriff.</p>				

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten des AESI Anämie \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: Anämie \geq Grad 3^a, Gesamttherapiephase				
Geschlecht				
Weiblich	7 / 79 (8,9) n.b.[n.b.;n.b.]	11 / 72 (15,3) n.b.[n.b.;n.b.]	0,457 [0,176; 1,186] 0,0987	0,1347
Männlich	39 / 377 (10,3) n.b.[19,02;n.b.]	39 / 396 (9,8) n.b.[n.b.;n.b.]	0,973 [0,622; 1,521] 0,9021	
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.				
a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).				
b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.				
c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				
Anämie nach konsolidiertem Begriff.				

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase fand sich für den Anteil der Patienten mit Anämie (jeglicher Grad) jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion für die Merkmale Fernmetastasen Leber (ja vs. nein; $p = 0,1355$), ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2; $p = 0,0513$), Länder (Deutschland vs. sonstige; $p = 0,1329$) und geografische Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien; $p = 0,1239$).

Für die Anteile der Patienten mit Anämie \geq Grad 3 in der Kombinationstherapiephase zeigten sich keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

Während in der Safety EGFR+ Population ein nicht signifikanter Vorteil bezüglich des Anteils des Auftretens einer Anämie jeglichen Grads (RR = 0,867; 95% KI [0,745; 1,008]; $p = 0,0721$) zugunsten des GC+N-Arms beobachtet wurde, konnte für die größere Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ein signifikanter Vorteil festgestellt werden ($p = 0,0215$), ohne dass sich für die Patienten mit Lebermetastasen ein Nachteil gezeigt hätte.

Auch in der kleinen Subgruppe der Patienten mit einem reduzierten ECOG PS von 2 zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten GC+N (RR = 0,510; p=0,0070), wobei auch in den Patienten mit einem ECOG PS von 0 oder 1 ein nicht signifikantes RR < 1 beobachtet wurde.

Für das Merkmal Länder wurden keine signifikanten Behandlungsunterschiede festgestellt.

Bei Betrachtung der Regionen fand sich ein signifikanter Vorteil (p = 0,0267) für die Patienten aus der Region Südamerika, Südafrika, Indien, wobei sich in den beiden anderen Regionen keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Gesamttherapiephase

In der Gesamttherapiephase zeigte sich bezüglich des Auftretens einer Anämie (jeglicher Grad) ein Hinweis auf eine Interaktion für die Merkmale Fernmetastasen in der Leber (ja vs. Nein; p = 0,0771), ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2; p = 0,1506), Raucherhistorie (Nichtraucher oder ex-leichte Raucher vs. Raucher; p = 0,1888) und Länder (Deutschland vs. sonstige; p = 0,1413).

Die Auswertung bezüglich des Auftretens einer Anämie \geq Grad 3 zeigte einen Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Geschlecht (weiblich vs. männlich; p = 0,1347),

Patienten ohne Fernmetastasen in der Leber hatten ein signifikant geringeres Risiko im GC+N-Arm für das Auftreten einer Anämie (HR = 0,710; 95% KI [0,569; 0,885]; p = 0,0022) verglichen mit Patienten mit Fernmetastasen in der Leber, ohne dass letztere Subgruppe einen Nachteil aufweisen würde. Dieser für beide Analysevarianten kongruent nachgewiesene Vorteil für die Patienten ohne Lebermetastasen im GC+N-Arm bestätigt das Ergebnis der Safety EGFR+ Population und ist somit nicht als fazitrelevant einzustufen.

Hinsichtlich des Merkmals ECOG PS war für Patienten mit einem ECOG PS 2 das Risiko für das Auftreten einer Anämie (jeglicher Grad) im GC+N-Arm statistisch signifikant reduziert im Vergleich zum GC-Arm (HR = 0,445; 95% KI [0,228; 0,868]; p = 0,0133). Auch für Patienten mit ECOG PS 0 und ECOG PS 1 war der Punktschätzer des HR (GC+N über GC) jeweils < 1, wobei die zugehörigen 95% KI den Wert 1 beinhalteten (ECOG PS 0: HR = 0,733, 95% KI [0,522; 1,028]; p = 0,0707; ECOG PS 1: HR = 0,875; 95% KI [0,671; 1,142]; p = 0,3275). Da beide Analysevarianten einen kongruenten Vorteil im GC+N-Arm zeigen, der das Ergebnis der Safety EGFR+ Population bestätigt, ist der Hinweis als nicht fazitrelevant einzustufen.

Die Subgruppe der Raucher hatte ebenfalls ein signifikant geringeres Risiko (HR = 0,800; 95% KI [0,650; 0,984]; p = 0,0336) im GC+N-Arm für das Auftreten einer Anämie jeglichen Grads, während in der kleineren Subgruppe der Nichtraucher oder ex-leichten Raucher der Vorteil nicht signifikant war (HR = 0,500; 95% KI [0,237; 1,055]; p = 0,0639). Dieser das Ergebnis der Safety EGFR+ Population bestätigende Hinweis auf eine Interaktion ist als nicht fazitrelevant einzustufen.

Patienten aus Deutschland (HR = 0,438; 95% KI [0,201; 0,953]; p=0,0324) sowie Patienten aus sonstigen Ländern (HR = 0,806; 95% KI [0,655; 0,991]; p = 0,0406) zeigten gleichgerichtete Effekte, welche signifikant zugunsten des GC+N-Arms waren. Auch dieser das Ergebnis der Safety EGFR+ Population bestätigende Hinweis ist als nicht fazitrelevant einzustufen.

Die Auswertung bezüglich des Auftretens einer Anämie \geq Grad 3 zeigte einen Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Geschlecht (weiblich vs. männlich; p = 0,1347). Für beide Geschlechter fand sich ein jeweils nicht signifikanter Vorteil zugunsten des GC+N-Arms, weshalb für diese Interaktion keine Fazitrelevanz angenommen wird.

4.3.1.3.2.4.6.2 Arterielle thromboembolische Ereignisse – RCT

Tabelle 4-86 und Tabelle 4-88 zeigen den Anteil der Patienten mit arteriellen thromboembolischen Ereignissen (jeglicher Grad) und arteriellen thromboembolischen Ereignissen \geq Grad 3 in der Kombinationstherapiephase nach Subgruppe.

Tabelle 4-87 und Tabelle 4-89 stellt die Zeit bis zum Auftreten der arteriellen thromboembolischen Ereignissen (jeglicher Grad) und arteriellen thromboembolischen Ereignissen \geq Grad 3 in der Gesamttherapiephase, jeweils nach Subgruppe, dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit arteriellen thromboembolischen Ereignissen (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			Interaktions -test p-Wert ^d
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	
SQUIRE						
Sicherheit: Arterielle thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad ^a), Kombinationstherapiephase						
Alterskategorie 1						
< 70 Jahre	19 / 376 (5,1)	13 / 391 (3,3)	1,520 [0,761; 3,034] 0,658 [0,330; 1,313] 0,2794	1,548 [0,753; 3,180] 0,2794	0,017 [-0,011; 0,046] 0,3096	0,1071
≥ 70 Jahre	2 / 80 (2,5)	5 / 77 (6,5)	0,385 [0,077; 1,925] 2,597 [0,519; 12,990] 0,2703	0,369 [0,069; 1,963] 0,2703	-0,040 [-0,105; 0,025] 0,4092	
Alterskategorie 2						
< 65 Jahre	15 / 282 (5,3)	8 / 292 (2,7)	1,941 [0,836; 4,508] 0,515 [0,222; 1,196] 0,1378	1,994 [0,832; 4,780] 0,1378	0,026 [-0,006; 0,058] 0,1731	0,0749
≥ 65 Jahre	6 / 174 (3,4)	10 / 176 (5,7)	0,607 [0,225; 1,634] 1,648 [0,612; 4,435] 0,4439	0,593 [0,211; 1,668] 0,4439	-0,022 [-0,066; 0,021] 0,4567	
<p>AESI: Adverse event of special interest; ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko. Arterielle thromboembolische Ereignisse nach AESI.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher; c. Continuity-adjusted Chi-Square Test.</p> <p>d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten arterieller thromboembolischer Ereignisse (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: Arterielle thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad^a), Gesamttherapiephase				
Alterskategorie 2				
< 65 Jahre	18 / 282 (6,4) n.b. [n.b.; n.b.]	8 / 292 (2,7) n.b. [n.b.; n.b.]	1,938 [0,823; 4,566] 0,1233	0,0576
≥ 65 Jahre	8 / 174 (4,6) 27,50 [27,50; n.b.]	10 / 176 (5,7) n.b. [n.b.; n.b.]	0,549 [0,199, 1,514] 0,2399	
<p>AESI: Adverse event of special interest; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p> <p>Arterielle thromboembolische Ereignisse nach AESI.</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für den Anteil der Patienten mit arteriellen thromboembolischen Ereignissen \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions -test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Arterielle thromboembolische Ereignisse, \geq Grad 3 ^a, Kombinationstherapiephase						
Alterskategorie 2						
< 65 Jahre	10 / 282 (3,5)	4 / 292 (1,4)	2,589 [0,821; 8,159] 0,386 [0,123; 1,217] 0,1086	2,647 [0,820; 8,540] 0,1086	0,022 [-0,004; 0,047] 0,1559	0,1813
\geq 65 Jahre	4 / 174 (2,3)	5 / 176 (2,8)	0,809 [0,221; 2,963] 1,236 [0,337; 4,525] >0,9999	0,805 [0,212; 3,048] >0,9999	-0,005 [-0,039; 0,028] >0,9999	
<p>AESI: Adverse event of special interest; ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher.</p> <p>c. Continuity-adjusted Chi-Square Test.</p> <p>d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p> <p>Arterielle thromboembolische Ereignisse nach AESI.</p>						

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten arterieller thromboembolischer Ereignisse \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: Arterielle thromboembolische Ereignisse, \geq Grad 3^a Gesamttherapiephase				
Alterskategorie 2				
< 65 Jahre	12 / 282 (4,3) n.b. [n.b.; n.b.]	4 / 292 (1,4) n.b. [n.b.; n.b.]	2,560 [0,804; 8,153] 0,0991	0,1875
\geq 65 Jahre	6 / 174 (3,4) 27,50 [27,50; n.b.]	5 / 176 (2,8) n.b. [n.b.; n.b.]	0,715 [0,191; 2,675] 0,6168	
AESI: Adverse event of special interest; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar. a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade). b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert. c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model. Arterielle thromboembolische Ereignisse nach AESI.				

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase fand sich für den Anteil der Patienten mit arteriellen thromboembolischen Ereignissen (jeglicher Grad) jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion für die Merkmale Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. \geq 70 Jahre; $p = 0,1071$) und Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre; $p = 0,0749$).

Bei Betrachtung des Anteils der Patienten mit arteriellen thromboembolischen Ereignissen \geq Grad 3 in der Kombinationstherapiephase ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre) mit einem p-Wert von 0,1813.

In keiner der Subgruppen Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. \geq 70 Jahre) und Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre) wurden signifikante Behandlungsarm-Unterschiede hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem arteriellen thromboembolischen Ereignis (jeglicher Grad) beobachtet.

Patienten mit arteriellen thromboembolischen Ereignissen \geq Grad 3 zeigten für das Merkmal Alterskategorie 2 keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen.

Gesamttherapiephase

In der Gesamttherapiephase zeigte sich bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines arteriellen thromboembolischen Ereignisses (jeglicher Grad) lediglich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre) mit einem p-Wert von 0,0576.

Die Auswertung bezüglich der Zeit bis zum Auftretens eines arteriellen thromboembolischen Ereignisses \geq Grad 3 zeigte ebenfalls ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre) mit einem p-Wert von 0,1875.

Bei keiner Subgruppe wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Da sich auch in der Safety EGFR+ Population kein Behandlungsarm-Unterschied für das Risiko des Auftretens eines arteriellen thromboembolischen Ereignisses jeglichen Grads oder \geq Grad 3 zeigte, werden die Hinweise auf eine Interaktion für diesen Endpunkt als nicht fazitrelevant betrachtet.

4.3.1.3.2.4.6.3 Fatigue – RCT

Tabelle 4-90 und Tabelle 4-92 zeigen den Anteil der Patienten mit Fatigue (jeglicher Grad) und Fatigue \geq Grad 3 in der Kombinationstherapiephase nach Subgruppe.

Tabelle 4-91 und Tabelle 4-93 stellt die Zeit bis zum Auftreten der Fatigue (jeglicher Grad) und Fatigue \geq Grad 3 in der Gesamttherapiephase, jeweils nach Subgruppe, dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Fatigue (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions -test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Fatigue (jeglicher Grad ^a), Kombinationstherapiephase						
Fernmetastasen Leber						
Ja	39 / 88 (44,3)	32 / 94 (34,0)	1,302 [0,903; 1,877] 0,768 [0,533; 1,108] 0,1731	1,542 [0,847; 2,807] 0,1731	0,103 [-0,038; 0,244] 0,2047	
Nein	142 / 368 (38,6)	163 / 374 (43,6)	0,885 [0,745; 1,053] 1,129 [0,950; 1,343] 0,1795	0,813 [0,607; 1,090] 0,1795	-0,050 [-0,121; 0,021] 0,1908	0,0594
<p>ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher.</p> <p>c. Continuity-adjusted Chi-Square Test.</p> <p>d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p> <p>Fatigue nach konsolidiertem Begriff.</p>						

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von Fatigue (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: Fatigue (jeglicher Grad ^a), Gesamttherapiephase				
Fernmetastasen Leber				
Ja	40 / 88 (45,5) 3,71 [1,91; n.b.]	32 / 94 (34,0) n.b. [3,58; n.b.]	1,394 [0,874; 2,223] 0,1589	0,0618
Nein	151 / 368 (41,0) 10,78 [7,49; n.b.]	163 / 374 (43,6) n.b. [3,45; n.b.]	0,820 [0,655; 1,027] 0,0839	
<p>GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p> <p>Fatigue nach konsolidiertem Begriff.</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Fatigue ≥ Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions- test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Fatigue ≥ Grad 3 ^a, Kombinationstherapiephase						
Länder						
Deutschland	2 / 42 (4,8)	8 / 54 (14,8)	0,321 [0,072; 1,435] 3,111 [0,697; 13,889] 0,1779	0,288 [0,058; 1,433] 0,1779	-0,101 [-0,215; 0,014] 0,2067	0;0658
Sonstige Länder ^e	32 / 414 (7,7)	25 / 414 (6,0)	1,280 [0,772; 2,121] 0,781 [0,471; 1,295] 0,4104	1,303 [0,758; 2,241] 0,4104	0,017 [-0,018; 0,051] 0,4102	
<p>ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher.</p> <p>c. Continuity-adjusted Chi-Square Test.</p> <p>d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p> <p>e. An der Studie beteiligte Länder außer Deutschland.</p> <p>Fatigue nach konsolidiertem Begriff.</p>						

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten von Fatigue \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
SQUIRE				
Sicherheit: Fatigue \geq Grad 3^a, Gesamttherapiephase				
Länder				
Deutschland	2 / 42 (4,8) n.b. [n.b.; n.b.]	8 / 54 (14,8) n.b. [n.b.; n.b.]	0,303 (0,064; 1,429) 0,1097	0,0698
Sonstige Länder ^b	34 / 414 (8,2) n.b. [n.b.; n.b.]	25 / 414 (6,0) n.b. [n.b.; n.b.]	1,249 (0,740; 2,106) 0,4038	
GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.				
a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).				
b. An der Studie beteiligte Länder außer Deutschland.				
c. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.				
d. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				
Fatigue nach konsolidiertem Begriff.				

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase fand sich für den Anteil der Patienten mit Fatigue (jeglicher Grad) ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Fernmetastasen in der Leber (ja vs. nein; $p = 0,0594$).

Für den Anteil der Patienten mit Fatigue (\geq Grad 3) zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Länder (Deutschland vs. sonstige; $p = 0,0658$).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Subgruppen mit und ohne Fernmetastasen in der Leber.

Auch der Hinweis auf eine Interaktion bezüglich des Anteils der Patienten mit Fatigue (\geq Grad 3) für das Merkmal Länder basiert auf jeweils nicht signifikanten Behandlungsarm-Unterschieden.

Gesamttherapiephase

In der Gesamttherapiephase zeigte sich bezüglich des Auftretens von Fatigue (jeglicher Grad) lediglich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Fernmetastasen in der Leber (ja vs. nein) mit einem p-Wert von 0,0618.

Die Auswertung bezüglich des Auftretens von Fatigue \geq Grad 3 zeigte einen Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Länder (Deutschland vs. sonstige Länder; $p = 0,0698$).

Bei keiner Subgruppe wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Zu beachten ist, dass in beiden Analysemethoden ein OR von 0,288 bzw. ein HR von 0,303 zugunsten GC+N für die Subgruppe Deutschland ermittelt wurde. Obwohl jeweils nicht signifikant, könnte dieses kongruente Ergebnis auf einen Vorteil des GC+N-Arms in der deutschen Subgruppe hindeuten.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass keiner der Hinweise auf eine Interaktion für den Endpunkt Fatigue jeglichen Grads oder \geq Grad 3 fazitrelevant sind.

4.3.1.3.2.4.6.4 Hautreaktionen – RCT

Tabelle 4-94 und Tabelle 4-96 zeigen den Anteil der Patienten mit Hautreaktionen (jeglicher Grad) und Hautreaktionen \geq Grad 3 in der Kombinationstherapiephase nach Subgruppe.

Tabelle 4-95 und Tabelle 4-97 stellt die Zeit bis zum Auftreten der Hautreaktionen (jeglicher Grad) und Hautreaktionen \geq Grad 3 in der Gesamttherapiephase, jeweils nach Subgruppe, dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Hautreaktionen (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions- test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Hautreaktionen (jeglicher Grad^a), Kombinationstherapiephase						
Geschlecht						
Weiblich	62 / 79 (78,5)	14 / 72 (19,4)	4,036 [2,487; 6,550] 0,248 [0,153; 0,402] <0,0001	15,109 [6,838; 33,385] <0,0001	0,590 [0,462; 0,719] <0,0001	0,0728
Männlich	299 / 377 (79,3)	40 / 396 (10,1)	7,852 [5,826; 10,581] 0,127 [0,095; 0,172] <0,0001	34,117 [22,619; 51,459] <0,0001	0,692 [0,642; 0,743] <0,0001	
<p>AESI: Adverse event of special interest; ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher.</p> <p>c. Continuity-adjusted Chi-Square Test.</p> <p>d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p> <p>Hautreaktionen nach AESI.</p>						

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten der Hautreaktionen (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: Hautreaktionen (jeglicher Grad^a), Gesamttherapiephase				
Geschlecht				
Weiblich	63 / 79 (79,7) 0,72 [0,69; 1,18]	14 / 72 (19,4) n.b.[n.b.; n.b.]	7,123 [3,952; 12,838] <0,0001	0,0079
Männlich	302 / 377 (80,1) 0,69 [0,53; 0,72]	40 / 396 (10,1) n.b.[n.b.; n.b.]	16,021 [11,460; 22,398] <0,0001	
Ethnische Zugehörigkeit				
Kaukasisch	306 / 384 (79,7) 0,69 [0,59; 0,72]	42 / 393 (10,7) n.b.[n.b.; n.b.]	15,002 [10,811; 20,819] <0,0001	0,1986
Nicht-kaukasisch	59 / 72 (81,9) 0,69 [0,43; 0,79]	12 / 75 (16,0) n.b.[n.b.; n.b.]	9,466 [5,017; 17,860] <0,0001	
Region				
Nordamerika, Europa, Australien	316 / 396 (79,8) 0,69 [0,62; 0,72]	46 / 405 (11,4) n.b.[n.b.; n.b.]	14,026 [10,242; 19,209] <0,0001	0,1349
Südamerika, Südafrika, Indien	21 / 26 (80,8) 0,49 [0,36; 0,69]	1 / 27 (3,7) n.b.[n.b.; n.b.]	52,712 [6,890; 403,261] <0,0001	
Ostasien	28 / 34 (82,4) 0,69 [0,43; 1,25]	7 / 36 (19,4) n.b.[n.b.; n.b.]	7,029 [3,026; 16,324] <0,0001	
<p>AESI: Adverse event of special interest; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Modell.</p> <p>Hautreaktionen nach AESI.</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Hautreaktionen ≥ Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions -test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Hautreaktionen ≥ Grad 3^a, Kombinationstherapiephase						
Geschlecht						
Weiblich	3 / 79 (3,8)	2 / 72 (2,8)	1,367 [0,235; 7,950] 0,731 [0,126; 4,254] >0,9999	1,382 [0,224; 8,513] >0,9999	0,010 [-0,047; 0,067] >0,9999	0,0129
Männlich	22 / 377 (5,8)	1 / 396 (0,3)	23,109 [3,130; 170,589] 0,043 [0,006; 0,319] <0,0001	24,479 [3,283; 182,535] <0,0001	0,056 [0,032; 0,080] <0,0001	
<p>AESI: Adverse event of special interest; ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher.</p> <p>c. Continuity-adjusted Chi-Square Test.</p> <p>d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p> <p>Hautreaktionen nach AESI.</p>						

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten der Hautreaktionen \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: Hautreaktionen \geq Grad 3^a, Gesamttherapiephase				
Geschlecht				
Weiblich	5 / 79 (6,3) 27,53 [n.b.; n.b.]	2 / 72 (2,8) n.b.[n.b.; n.b.]	1,206 [0,200; 7,260] 0,8376	0,0312
Männlich	30 / 377 (8,0) 28,32 [n.b.; n.b.]	1 / 396 (0,3) n.b.[n.b.; n.b.]	23,324 [3,147; 172,861] <0,0001	
Raucherhistorie				
Nichtraucher oder ehemaliger leichter Raucher	2 / 35 (5,7) n.b.[n.b.; n.b.]	1 / 41 (2,4) n.b.[n.b.; n.b.]	2,317 [0,210; 25,550] 0,4799	0,1623
Raucher	33 / 421 (7,8) 27,53 [27,53; 28,32]	2 / 427 (0,5) n.b.[n.b.; n.b.]	11,649 [2,750; 49,341] <0,0001	
<p>AESI: Adverse event of special interest; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grad).</p> <p>b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p> <p>Hautreaktionen nach AESI.</p>				

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase fand sich für den Anteil der Patienten mit Hautreaktionen (jeglicher Grad) ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Geschlecht (weiblich vs. männlich) mit einem p-Wert von 0,0728.

Für den Anteil der Patienten mit Hautreaktionen \geq Grad 3 fand sich ein Beleg für eine Interaktion für das Merkmal Geschlecht (weiblich vs. männlich; $p = 0,0129$).

Die Subgruppenanalyse zeigte über beide Geschlechter einen gleichgerichteten Effekt zugunsten GC für Hautreaktionen jeglichen Grads.

Hinsichtlich Hautreaktionen \geq Grad 3 wurden in der Subgruppe der Frauen keine Behandlungsarm-Unterschiede festgestellt, wohingegen in der Subgruppe der Männer ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten mit Hautreaktionen \geq Grad 3 im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm analog zur Safety EGFR+ Population beobachtet wurde.

Gesamttherapiephase

In der Gesamttherapiephase zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von Hautreaktionen (jeglicher Grad) ein Beleg für eine Interaktion für das Merkmal Geschlecht (weiblich vs. männlich; $p = 0,0079$). Darüber hinaus wurde ein Hinweis auf eine Interaktion für die Merkmale ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch; $p = 0,1986$) und geografische Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien; $p = 0,1349$) beobachtet.

Für die Zeit bis zum Auftreten von Hautreaktionen \geq Grad 3 zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion für das Merkmal Geschlecht (weiblich vs. männlich, $p = 0,0312$) sowie ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Raucherhistorie (Nichtraucher oder ex-leichte Raucher vs. Raucher; $p = 0,1623$).

Alle Subgruppenanalysen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von Hautreaktionen (jeglicher Grad) zeigten einen gleichgerichteten, statistisch signifikanten Effekt zugunsten des GC-Arms in Analogie zur Safety EGFR+ Population und sind daher nicht fazitrelevant.

Hinsichtlich des Merkmals Geschlecht wurde in der Subgruppe der Männer ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von GC+N in Analogie zur Safety EGFR+ Population beobachtet, wobei in der kleineren Subgruppe der Frauen bei einer niedrigen Ereignisrate für Hautreaktionen \geq Grad 3 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt wurde.

Bei niederen Ereignisraten zeigt sich somit in beiden Analysemethoden (Anteil der Patienten, Zeit bis zum Auftreten) für Frauen kein Nachteil bezüglich des Auftretens einer Hautreaktion \geq Grad 3, was positiv hervorzuheben ist.

Hinsichtlich des Merkmals Raucherhistorie waren in der kleineren Subgruppe der Nichtraucher oder ex-leichten Raucher die Ereignisraten für Hautreaktionen \geq Grad 3 in

beiden Behandlungsarmen sehr niedrig (n=2 im GC+N-Arm, n=1 im GC-Arm), ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde bei einem HR von 2,317 nicht festgestellt. In der deutlich größeren Subgruppe der Raucher zeigte sich in Analogie zur Safety EGFR+ Population ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von GC+N. Aus diesem Grund ist dieser Hinweis für eine Interaktion für das Merkmal Raucherhistorie bezüglich des Auftretens einer Hautreaktion \geq Grad 3 nicht fazitrelevant.

4.3.1.3.2.4.6.5 Hypomagnesiämie – RCT

Tabelle 4-98 und Tabelle 4-100 zeigen den Anteil der Patienten mit Hypomagnesiämie (jeglicher Grad) und Hypomagnesiämie \geq Grad 3 in der Kombinationstherapiephase nach Subgruppe.

Tabelle 4-99 und Tabelle 4-101 stellt die Zeit bis zum Auftreten einer Hypomagnesiämie (jeglicher Grad) und Hypomagnesiämie \geq Grad 3 in der Gesamttherapiephase, jeweils nach Subgruppe, dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Hypomagnesiämie (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			Interaktions -test p-Wert ^d
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	
SQUIRE						
Sicherheit: Hypomagnesiämie (jeglicher Grad^a), Kombinationstherapiephase						
Geschlecht						
Weiblich	24 / 79 (30,4)	16 / 72 (22,2)	1,367 [0,792; 2,360] 0,731 [0,424; 1,263] 0,2740	1,527 [0,733; 3,182] 0,2740	0,082 [-0,058; 0,221] 0,3421	0,1703
Männlich	116 / 377 (30,8)	56 / 396 (14,1)	2,176 [1,635; 2,896] 0,460 [0,345; 0,612] <0,0001	2,698 [1,888; 3,858] <0,0001	0,166 [0,108; 0,224] <0,0001	
Fernmetastasen Leber						
Ja	25 / 88 (28,4)	20 / 94 (21,3)	1,335 [0,801; 2,226] 0,749 [0,449; 1,249] 0,3041	1,468 [0,746; 2,890] 0,3041	0,071 [-0,054; 0,197] 0,3458	0,0963
Nein	115 / 368 (31,3)	52 / 374 (13,9)	2,248 [1,675; 3,016] 0,445 [0,332; 0,597] <0,0001	2,815 [1,951; 4,061] <0,0001	0,173 [0,115; 0,232] <0,0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions-test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Hypomagnesiämie (jeglicher Grad^a), Kombinationstherapiephase						
Region						
Nordamerika, Europa, Australien	125 / 396 (31,6)	58 / 405 (14,3)	2,204 [1,668; 2,913] 0,454 [0,343; 0,600] <0,0001	2,760 [1,945; 3,914] <0,0001	0,172 [0,115; 0,230] <0,0001	
Südamerika, Südafrika, Indien	10 / 26 (38,5)	10 / 27 (37,0)	1,038 [0,520; 2,074] 0,963 [0,482; 1,923] >0,9999	1,063 [0,350; 3,227] >0,9999	0,014 [-0,247; 0,275] >0,9999	0,1913
Ostasien	5 / 34 (14,7)	4 / 36 (11,1)	1,324 [0,387; 4,521] 0,756 [0,221; 2,581] 0,7312	1,379 [0,338; 5,636] 0,7312	0,036 [-0,121; 0,193] 0,9268	
<p>AESI: Adverse event of special interest; ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher.</p> <p>c. Continuity-adjusted Chi-Square Test.</p> <p>d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p> <p>Hypomagnesiämie nach AESI.</p>						

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten der Hypomagnesiämie (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: Hypomagnesiämie (jeglicher Grad^a), Gesamttherapiephase				
Fernmetastasen Leber				
Ja	25 / 88 (28,4) n.b.[n.b.; n.b.]	20 / 94 (21,3) n.b.[n.b.; n.b.]	1,410 [0,783; 2,540] 0,2502	0,0870
Nein	120 / 368 (32,6) n.b.[12,94; n.b.]	52 / 374 (13,9) n.b.[n.b.; n.b.]	2,489 [1,795; 3,452] <0,0001	
Region				
Nordamerika, Europa, Australien	129 / 396 (32,6) n.b.[n.b.; n.b.]	58 / 405 (14,3) n.b.[n.b.; n.b.]	2,493 [1,827; 3,403] <0,0001	0,1461
Südamerika, Südafrika, Indien	11 / 26 (42,3) 12,94 [2,14; n.b.]	10 / 27 (37,0) n.b.[2,33; n.b.]	1,025 [0,424; 2,478] 0,9346	
Ostasien	5 / 34 (14,7) n.b.[n.b.; n.b.]	4 / 36 (11,1) n.b.[n.b.; n.b.]	1,222 [0,328; 4,555] 0,7647	
<p>AESI: Adverse event of special interest; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p> <p>Hypomagnesiämie nach AESI.</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Hypomagnesiämie ≥ Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			Interaktions -test p-Wert ^d
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	
SQUIRE						
Sicherheit: Hypomagnesiämie ≥ Grad 3^a, Kombinationstherapiephase						
Geschlecht						
Weiblich	9 / 79 (11,4)	2 / 72 (2,8)	4,101 [0,916; 18,354] 0,244 [0,054; 1,091] 0,0590	4,500 [0,938; 21,578] 0,0590	0,086 [0,006; 0,166] 0,0853	0,1518
Männlich	34 / 377 (9,0)	2 / 396 (0,5)	17,857 [4,320; 73,809] 0,056 [0,014; 0,231] <0,0001	19,528 [4,657; 81,879] <0,0001	0,085 [0,055; 0,115] <0,0001	
Länder						
Deutschland	3 / 42 (7,1)	3 / 54 (5,6)	1,286 [0,273; 6,050] 0,778 [0,165; 3,660] >0,9999	1,308 [0,250; 6,835] >0,9999	0,016 [-0,083; 0,115] >0,9999	0,0004
Sonstige Länder ^e	40 / 414 (9,7)	1 / 414 (0,2)	40,000 [5,525; 289,603] 0,025 [0,003; 0,181] <0,0001	44,171 [6,043; 322,889] <0,0001	0,094 [0,065; 0,123] <0,0001	
<p>AESI: Adverse event of special interest; ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko. Hypomagnesiämie nach AESI.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade). b. Exakter Test nach Fisher. c. Continuity-adjusted Chi-Square Test. d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen. e. An der Studie beteiligte Länder außer Deutschland.</p>						

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten der Hypomagnesiämie \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
SQUIRE				
Sicherheit: Hypomagnesiämie \geq Grad 3^a, Gesamttherapiephase				
Geschlecht				
Weiblich	10 / 79 (12,7) n.b.[n.b.; n.b.]	2 / 72 (2,8) n.b.[n.b.; n.b.]	3,690 [0,796; 17,099] 0,0737	0,1705
Männlich	34 / 377 (9,0) n.b.[n.b.; n.b.]	2 / 396 (0,5) n.b.[n.b.; n.b.]	17,960 [4,317; 74,717] <0,0001	
Länder				
Deutschland	3 / 42 (7,1) n.b.[n.b.; n.b.]	3 / 54 (5,6) n.b.[n.b.; n.b.]	1,241 [0,250; 6,151] 0,7911	0,0058
Sonstige Länder ^b	41 / 414 (9,9) n.b.[n.b.; n.b.]	1 / 414 (0,2) n.b.[n.b.; n.b.]	40,359 [5,550; 293,463] <0,0001	
<p>AESI: Adverse event of special interest; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. An der Studie beteiligte Länder außer Deutschland.</p> <p>c. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>d. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p> <p>Hypomagnesiämie nach AESI.</p>				

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase ergab sich für den Anteil der Patienten mit Hypomagnesiämie (jeglicher Grad) ein Hinweis auf eine Interaktion für die Merkmale Geschlecht (weiblich vs. männlich; $p = 0,1703$), Fernmetastasen Leber (ja vs. nein; $p = 0,0963$) und geografische Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien; $p = 0,1913$).

Für den Anteil der Patienten mit einer Hypomagnesiämie \geq Grad 3 wurde ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Geschlecht (weiblich vs. männlich; $p = 0,1518$) sowie ein Beleg für eine Interaktion für das Merkmal Länder (Deutschland vs. sonstige; $p = 0,0004$) festgestellt.

In der Subgruppe der männlichen Patienten wurde ein signifikant höheres Risiko ($p < 0,0001$) für eine Hypomagnesiämie jeglichen Grads im GC+N-Arm beobachtet, während dies für Frauen nicht der Fall war ($p = 0,2740$). Vergleichbares zeigt sich für den Anteil der Patienten mit einer Hypomagnesiämie \geq Grad 3. Auch hier war kein statistisch signifikanter Nachteil für Frauen ($p = 0,0590$) zu beobachten, während sich das signifikant höhere Risiko im GC+N-Arm für Männer analog zur Safety EGFR+ Population bestätigte.

Während Patienten ohne Lebermetastasen unter GC + N-Behandlung analog der Safety EGFR+ Population ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Hypomagnesiämie (jeglicher Grad) im Vergleich zur alleinigen GC-Behandlung aufwiesen ($p < 0,0001$), fanden sich für Patienten mit Lebermetastasen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ($p = 0,3041$).

In der Subgruppe der Nordamerikaner, Europäer und Australier wurde analog zur Safety EGFR+ Population ein signifikant höheres Risiko ($p < 0,0001$) für eine Hypomagnesiämie (jeglicher Grad) im GC+N-Arm beobachtet.

Bei sehr geringen Ereignisraten für Hypomagnesiämie \geq Grad 3 in der Subgruppe Deutschland (jeweils $n = 3$ in beiden Behandlungsarmen) fand sich kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen, während in der Subgruppe der Patienten aus sonstigen Ländern die Inzidenz für eine Hypomagnesiämie \geq Grad 3 im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm statistisch signifikant höher war ($p < 0,0001$).

Gesamttherapiephase

In der Gesamttherapiephase fanden sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer Hypomagnesiämie (jeglicher Grad) Hinweise auf eine Interaktion für die Merkmale Fernmetastasen in der Leber (ja vs. nein; $p = 0,0870$) und geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien vs. Südamerika, Südafrika, Indien vs. Ostasien; $p = 0,1461$).

Für die Zeit bis zum Auftreten der Hypomagnesiämie \geq Grad 3 zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Geschlecht (weiblich vs. männlich; $p = 0,1705$) sowie ein Beleg für eine Interaktion für das Merkmal Länder (Deutschland vs. sonstige; $p = 0,0058$).

Während in der Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen unter GC+N ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Hypomagnesiämie (jeglicher Grad) im Vergleich zur alleinigen GC-Behandlung zu beobachten war, fanden sich in der kleineren Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In keiner der Subgruppen und Behandlungsarme wurde der Median für die Zeit bis zum Auftreten einer Hypomagnesiämie jeglichen Grads erreicht, dennoch ist zu beachten, dass dieses Ergebnis der zeitgewichteten Analyse kongruent mit der Analyse der Inzidenzen in der Kombinationstherapiephase ist, so dass dieser Hinweis auf eine Interaktion (kein Nachteil unter GC+N für Patienten mit Lebermetastasen und hierdurch deutlich eingeschränkter Prognose) bei der Einstufung der Hypomagnesiämien in Betracht gezogen werden könnte.

Mit Ausnahme der Südamerikaner, Südafrikaner und Ostasiaten wurde in keiner der Subgruppen und Behandlungsarme der Median für die Zeit des Auftretens einer

Hypomagnesiämie erreicht mit einem daraus resultierendem, nicht bestimmbar Konfidenzintervall.

In der Subgruppe der Nordamerikaner, Europäer und Australier fand sich in Analogie zur Safety EGFR+ Population unter GC + N-Behandlung ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Hypomagnesiämie (jeglicher Grad) im Vergleich zur alleinigen GC-Behandlung, während sich in der kleineren Subgruppen der Südamerikaner, Südafrikaner und Ostasiaten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen fanden. Bei rein quantitativer Interaktion und zur Safety EGFR+ Population analogen Ergebnissen der für diese Nutzenbewertung relevanten Subgruppe wird für diesen Hinweis keine Fazitrelevanz angenommen.

Während in der Subgruppe der männlichen Patienten und der Patienten aus sonstigen Ländern unter GC + N ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Hypomagnesiämie (\geq Grad 3) im Vergleich zur alleinigen GC-Behandlung zu beobachten war, fanden sich in den kleineren Subgruppen der weiblichen Patienten ($p = 0,0737$) und Patienten aus Deutschland ($p = 0,7911$) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der Median für die Zeit des Auftretens einer Hypomagnesiämie \geq Grad 3 wurde in keiner der Subgruppen und Behandlungsarme bei relativ geringen Ereignisraten in den kleineren Subgruppen erreicht.

Der Hinweis und der Beleg für eine Interaktion sind rein quantitativer Natur, eine Fazitrelevanz scheint bei gleichgerichteten Effekten in Analogie zur Safety EGFR+ Population nicht gegeben.

4.3.1.3.2.4.6.6 Konjunktivitis – RCT

Tabelle 4-102 zeigen den Anteil der Patienten mit Konjunktivitis (jeglicher Grad) in der Kombinationstherapiephase nach Subgruppe.

In der Analyse zum Anteil der Patienten mit Konjunktivitis \geq Grad 3 in der Kombinationstherapiephase wurden keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion identifiziert, es wird daher auch keine Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-103 stellt die Zeit bis zum Auftreten der Konjunktivitis (jeglicher Grad) in der Gesamttherapiephase, jeweils nach Subgruppe, dar.

Bei der Zeit bis zum Auftreten der Konjunktivitis \geq Grad 3 in der Gesamttherapiephase wurden keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion identifiziert, es wird daher auch keine Tabelle dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Konjunktivitis (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions -test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Konjunktivitis (jeglicher Grad^a), Kombinationstherapiephase						
Geschlecht						
Weiblich	8 / 79 (10,1)	1 / 72 (1,4)	7,291 [0,935; 56,874] 0,137 [0,018; 1,070] 0,0353	8,000 [0,975; 65,639] 0,0353	0,087 [0,016; 0,159] 0,0547	0,1749
Männlich	19 / 377 (5,0)	11 / 396 (2,8)	1,814 [0,875; 3,761] 0,551 [0,266; 1,143] 0,1354	1,858 [0,872; 3,958] 0,1354	0,023 [-0,005; 0,050] 0,1495	
ECOG PS						
0	12 / 135 (8,9)	4 / 157 (2,5)	3,489 [1,152; 10,565] 0,287 [0,095; 0,868] 0,0207	3,732 [1,174; 11,859] 0,0207	0,063 [0,009; 0,117] 0,0343	
1	15 / 278 (5,4)	7 / 275 (2,5)	2,120 [0,878; 5,118] 0,472 [0,195; 1,139] 0,1262	2,184 [0,876; 5,442] 0,1262	0,029 [-0,004; 0,061] 0,1344	0,1742
2	0 / 43 (0,0)	1 / 36 (2,8)	n.b. [n.b.; n.b.] n.b. [n.b.; n.b.] 0,4557	0,000 [n.b.; n.b.] 0,4557	-0,028 [-0,081; 0,026] 0,9287	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions -test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Konjunktivitis (jeglicher Grad^a), Kombinationstherapiephase						
<p>AESI: Adverse event of special interest; ARR: absolute Risikoreduktion; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade). b. Exakter Test nach Fisher. c. Continuity-adjusted Chi-Square Test. d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p> <p>Konjunktivitis nach AESI.</p>						

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten der Konjunktivitis (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktionstest p-Wert ^d
SQUIRE				
Sicherheit: Konjunktivitis (jeglicher Grad^a), Gesamttherapiephase				
Länder				
Deutschland	7 / 42 (16,7) n.b. [11,14; n.b.]	5 / 54 (9,3) n.b. [n.b.; n.b.]	1,256 (0,375; 4,198) 0,7077	0,1685
Sonstige Länder ^b	30 / 414 (7,2) 27,53 (22,18; 27,53)	7 / 414 (1,7) n.b. [n.b.; n.b.]	3,012 (1,287; 7,052) 0,0076	
<p>AESI: Adverse event of special interest; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. An der Studie beteiligte Länder außer Deutschland.</p> <p>c. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>d. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p> <p>Konjunktivitis nach AESI.</p>				

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase ergaben sich für den Anteil der Patienten mit Konjunktivitis (jeglicher Grad) Hinweise auf eine Interaktion für die Merkmale Geschlecht (weiblich vs. männlich; $p = 0,1749$) und ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2; $p = 0,1742$).

Für den Anteil der Patienten mit Konjunktivitis \geq Grad 3 wurden keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion identifiziert.

In der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigte sich bei niedrigen Ereignisraten für eine Konjunktivitis jeglichen Grads statistisch signifikante Unterschiede für das RR und das OR zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von GC+N, während die ARR keine statistische Signifikanz erreichte. Auch die Subgruppe der Männer zeigte analog zur Safety EGFR+ Population gleichgerichtete Effekte, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde.

In der kleineren Subgruppe der Patienten mit ECOG PS 0 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von GC+N, während dies in der größeren Subgruppe der Patienten mit einem ECOG PS von 1 nicht der Fall war.

In der kleinen Subgruppe der Patienten mit einem ECOG PS von 2 trat nur bei einem Patienten im GC-Arm eine Konjunktivitis jeglichen Grads auf.

Gesamttherapiephase

In der Gesamttherapiephase wurde hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer Konjunktivitis (jeglicher Grad) ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Länder (Deutschland vs. sonstige) mit einem p-Wert von 0,1685 beobachtet.

In der Gesamttherapiephase wurden für die Zeit bis zum Auftreten einer Konjunktivitis \geq Grad 3 keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion beobachtet. Lediglich ein Patient unter GC+N erlitt eine Konjunktivitis \geq Grad 3.

Während sich in der Subgruppe der Patienten aus Deutschland bei geringen Ereignisraten und jeweils nicht berechenbaren Medianen keine Behandlungsarm-Unterschiede zeigten (HR = 1,256; 95% KI [0,375; 4,198]; p = 0,7077), war das Risiko für Patienten im GC+N-Arm in der Subgruppe von Patienten aus sonstigen Ländern signifikant erhöht (HR = 3,012; 95% KI [1,287; 7,052]; p = 0,0076).

Eine Fazitrelevanz liegt bei gleichgerichteten Effekten in den beiden Subgruppen - in Analogie zur Safety EGFR+ Population - sowie bei fehlender Signifikanz in der kleineren Subgruppe der Patienten aus Deutschland nicht vor.

4.3.1.3.2.4.6.7 Neutropenie – RCT

Weder für die Anteile der Patienten mit einer Neutropenie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) in der Kombinationstherapiephase noch die für die Zeit bis zum Auftreten einer Neutropenie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) in der Gesamttherapiephase zeigten sich Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

4.3.1.3.2.4.6.8 Thrombozytopenie – RCT

Tabelle 4-104 und Tabelle 4-106 zeigen den Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie (jeglicher Grad) und Thrombozytopenie \geq Grad 3 in der Kombinationstherapiephase nach Subgruppe.

Tabelle 4-105 und Tabelle 4-107 stellt die Zeit bis zum Auftreten der Thrombozytopenie (jeglicher Grad) und Thrombozytopenie \geq Grad 3 in der Gesamttherapiephase, jeweils nach Subgruppe, dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie (jeglicher Grad) in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			Interaktions -test p-Wert ^d
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR [95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	
SQUIRE						
Sicherheit: Thrombozytopenie (jeglicher Grad^a), Kombinationstherapiephase						
Alterskategorie 1						
< 70 Jahre	75 / 376 (19,9)	100 / 391 (25,6)	0,780 [0,599; 1,015] 1,282 [0,985; 1,669] 0,0707	0,725 [0,516; 1,019] 0,0707	-0,056 [-0,115; 0,003] 0,0766	0,1036
≥ 70 Jahre	26 / 80 (32,5)	20 / 77 (26,0)	1,251 [0,765; 2,046] 0,799 [0,489; 1,307] 0,3864	1,372 [0,687; 2,740] 0,3864	0,065 [-0,077; 0,207] 0,4698	
Alterskategorie 2						
< 65 Jahre	48 / 282 (17,0)	68 / 292 (23,3)	0,731 [0,525; 1,018] 1,368 [0,982; 1,905] 0,0769	0,676 [0,447; 1,021] 0,0769	-0,063 [-0,128; 0,003] 0,0775	0,1653
≥ 65 Jahre	53 / 174 (30,5)	52 / 176 (29,5)	1,031 [0,749; 1,420] 0,970 [0,704; 1,336] 0,9073	1,045 [0,661; 1,650] 0,9073	0,009 [-0,087; 0,105] 0,9442	
ECOG PS						
0	35 / 135 (25,9)	47 / 157 (29,9)	0,866 [0,597; 1,257] 1,155 [0,796; 1,675] 0,5141	0,819 [0,490; 1,370] 0,5141	-0,040 [-0,143; 0,063] 0,5289	0,1650
1	61 / 278 (21,9)	62 / 275 (22,5)	0,973 [0,713; 1,329] 1,027 [0,752; 1,403] 0,9186	0,966 [0,647; 1,442] 0,9186	-0,006 [-0,075; 0,063] 0,9456	
2	5 / 43 (11,6)	11 / 36 (30,6)	0,381 [0,146; 0,994] 2,628 [1,006; 6,862] 0,0501	0,299 [0,093; 0,965] 0,0501	-0,189 [-0,368; -0,011] 0,0713	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR [95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions -test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Thrombozytopenie (jeglicher Grad^a), Kombinationstherapiephase						
Region						
Nordamerika, Europa, Australien	85 / 396 (21,5)	99 / 405 (24,4)	0,878 [0,681; 1,133] 1,139 [0,883; 1,469] 0,3555	0,845 [0,607; 1,175] 0,3555	-0,030 [-0,088; 0,028] 0,3584	
Südamerika, Südafrika, Indien	3 / 26 (11,5)	9 / 27 (33,3)	0,346 [0,105; 1,138] 2,889 [0,878; 9,501] 0,0994	0,261 [0,062; 1,106] 0,0994	-0,218 [-0,434; -0,002] 0,1171	0,1951
Ostasien	13 / 34 (38,2)	12 / 36 (33,3)	1,147 [0,611; 2,152] 0,872 [0,465; 1,636] 0,8037	1,238 [0,465; 3,296] 0,8037	0,049 [-0,175; 0,274] 0,8585	
<p>ARR: absolute Risikoreduktion; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade). b. Exakter Test nach Fisher. c. Continuity-adjusted Chi-Square Test. d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p> <p>Thrombozytopenie nach konsolidiertem Begriff.</p>						

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten der Thrombozytopenie (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: Thrombozytopenie (jeglicher Grad^a), Gesamttherapiephase				
Alterskategorie 1				
< 70 Jahre	75 / 376 (19,9) n.b.[n.b.; n.b.]	100 / 391 (25,6) n.b.[n.b.; n.b.]	0,701 [0,518; 0,947] 0,0199	0,0993
≥ 70 Jahre	26 / 80 (32,5) n.b.[4,86 ;n.b.]	20 / 77 (26,0) n.b.[n.b.; n.b.]	1,192 [0,663; 2,144] 0,5535	
Geschlecht				
Weiblich	13 / 79 (16,5) n.b.[n.b.; n.b.]	19 / 72 (26,4) n.b.[4,11; n.b.]	0,503 [0,247; 1,022] 0,0522	0,1413
Männlich	88 / 377 (23,3) n.b.[n.b.; n.b.]	101 / 396 (25,5) n.b.[n.b.;n.b.]	0,849 [0,637; 1,132] 0,2634	
<p>GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p> <p>Thrombozytopenie nach konsolidiertem Begriff.</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie ≥ Grad 3 in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions -test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Thrombozytopenie ≥ Grad 3^a, Kombinationstherapiephase						
Alterskategorie 1						
< 70 Jahre	32 / 376 (8,5)	42 / 391 (10,7)	0,792 [0,512; 1,227] 1,262 [0,815; 1,955] 0,3286	0,773 [0,477; 1,253] 0,3286	-0,022 [-0,064; 0,019] 0,3556	
≥ 70 Jahre	16 / 80 (20,0)	9 / 77 (11,7)	1,711 [0,805; 3,638] 0,584 [0,275; 1,243] 0,1923	1,889 [0,779; 4,577] 0,1923	0,083 [-0,030; 0,196] 0,2283	0,0796
<p>ARR: absolute Risikoreduktion; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Exakter Test nach Fisher.</p> <p>c. Continuity-adjusted Chi-Square Test.</p> <p>d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p> <p>Thrombozytopenie nach konsolidiertem Begriff.</p>						

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten der Thrombozytopenie \geq Grad 3 in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: Thrombozytopenie \geq Grad 3^a, Gesamttherapiephase				
Alterskategorie 1				
< 70 Jahre	32 / 376 (8,5) n.b.[n.b.; n.b.]	42 / 391 (10,7) n.b.[n.b.; n.b.]	0,730 [0,461; 1,157] 0,1789	0,0932
\geq 70 Jahre	16 / 80 (20,0) n.b.[n.b.; n.b.]	9 / 77 (11,7) n.b.[n.b.; n.b.]	1,656 [0,731; 3,748] 0,2214	
AGC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.				
a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).				
b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.				
c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.				
Thrombozytopenie nach konsolidiertem Begriff.				

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase fanden sich für den Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie (jeglicher Grad) Hinweise auf eine Interaktion für die Merkmale Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. \geq 70 Jahre; $p = 0,1036$), Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre; $p = 0,1653$), ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2; $p = 0,1650$) und geografische Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien; $p = 0,1951$).

Für den Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie \geq Grad 3 ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. \geq 70 Jahre; $p = 0,0796$).

Für keine der Subgruppen fanden sich bezüglich der Inzidenz des Auftretens einer Thrombozytopenie jeglichen Grads oder \geq Grad 3 statistisch signifikante Unterschiede in den Behandlungsarmen.

Gesamttherapiephase

Auch in der Gesamttherapiephase konnten Hinweise auf eine Interaktion für die Merkmale Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. \geq 70 Jahre; $p = 0,0993$) und Geschlecht (weiblich vs.

männlich; $p = 0,1413$ hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer Thrombozytopenie (jeglicher Grad) beobachtet werden.

Für die Zeit bis zum Auftreten einer Thrombozytopenie \geq Grad 3 zeigte sich für das Merkmal Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre; $p = 0,0932$) ein Hinweis auf eine Interaktion. In dieser Subgruppe wurden keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsarmen festgestellt.

In keiner der Subgruppen und Behandlungsarme wurde der Median für die Zeit des Auftretens einer Thrombozytopenie erreicht, woraus ein jeweils nicht bestimmbares Konfidenzintervall resultiert.

Die Fazitrelevanz dieses Hinweises auf eine Interaktion ist trotz des signifikanten Vorteils für die jüngeren Patienten und der kongruenten Ergebnisse der Interaktionsanalyse der Anteile der Patienten mit einer Thrombozytopenie \geq Grad 3 begrenzt, da es sich um eine Laborwert-Veränderung jeglichen Grades (ein nicht signifikanter Vorteil in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten einer Thrombozytopenie \geq Grad 3) handelt und der in der Safety EGFR+ Population gezeigte Vorteil bestätigt wird.

Der Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Geschlecht hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer Thrombozytopenie (jeglicher Grad) wird als nicht fazitrelevant betrachtet, da in keiner der Subgruppen der Median erreicht wird und kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht.

4.3.1.3.2.4.6.9 Venöse thromboembolische Ereignisse – RCT

Tabelle 4-108 und Tabelle 4-110 zeigen den Anteil der Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen (jeglicher Grad) und venösen thromboembolischen Ereignissen \geq Grad 3 in der Kombinationstherapiephase nach Subgruppe.

Tabelle 4-109 und Tabelle 4-111 stellt die Zeit bis zum Auftreten der venösen thromboembolischen Ereignisse (jeglicher Grad) und venösen thromboembolischen Ereignisse \geq Grad 3 in der Gesamttherapiephase, jeweils nach Subgruppe, dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			Interaktions -test p-Wert ^d
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	
SQUIRE						
Sicherheit: Venöse thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad ^a), Kombinationstherapiephase						
Alterskategorie 1						
< 70 Jahre	31 / 376 (8,2)	22 / 391 (5,6)	1,465 [0,864; 2,484] 0,682 [0,403; 1,157] 0,1577	1,507 [0,856; 2,654] 0,1577	0,026 [-0,010; 0,062] 0,1982	0,1815
≥ 70 Jahre	11 / 80 (13,8)	3 / 77 (3,9)	3,529 [1,024; 12,167] 0,283 [0,082; 0,977] 0,0472	3,932 [1,053; 14,692] 0,0472	0,099 [0,012; 0,186] 0,0593	
Alterskategorie 2						
< 65 Jahre	20 / 282 (7,1)	16 / 292 (5,5)	1,294 [0,685; 2,447] 0,773 [0,409; 1,460] 0,4923	1,317 [0,668; 2,596] 0,4923	0,016 [-0,024; 0,056] 0,5323	0,1827
≥ 65 Jahre	22 / 174 (12,6)	9 / 176 (5,1)	2,473 [1,172; 5,217] 0,404 [0,192; 0,853] 0,0145	2,686 [1,199; 6,013] 0,0145	0,075 [0,016; 0,134] 0,0220	
Fernmetastasen Leber						
Ja	11 / 88 (12,5)	2 / 94 (2,1)	5,875 [1,340; 25,765] 0,170 [0,039; 0,746] 0,0083	6,571 [1,413; 30,554] 0,0083	0,104 [0,029; 0,179] 0,0152	0,0502
Nein	31 / 368 (8,4)	23 / 374 (6,1)	1,370 [0,815; 2,304] 0,730 [0,434; 1,228] 0,2595	1,404 [0,802; 2,457] 0,2595	0,023 [-0,015; 0,060] 0,2933	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			Interaktions -test p-Wert ^d
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	
SQUIRE						
Sicherheit: Venöse thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad ^a), Kombinationstherapiephase						
ECOG PS						
0	18 / 135 (13,3)	6 / 157 (3,8)	3,489 [1,426; 8,537] 0,287 [0,117; 0,701] 0,0046	3,872 [1,490; 10,061] 0,0046	0,095 [0,030; 0,160] 0,0062	
1	24 / 278 (8,6)	16 / 275 (5,8)	1,484 [0,806; 2,731] 0,674 [0,366; 1,241] 0,2506	1,530 [0,794; 2,947] 0,2506	0,028 [-0,015; 0,071] 0,2655	0,0093
2	0 / 43 (0,0)	3 / 36 (8,3)	n.b. [n.b.; n.b.] n.b. [n.b.; n.b.] 0,0903	0,000 [;] 0,0903	-0,083 [-0,174; 0,007] 0,1806	
<p>AESI: Adverse event of special interest; ARR: absolute Risikoreduktion; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade). b. Exakter Test nach Fisher. c. Continuity-adjusted Chi-Square Test. d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p> <p>Venöse thromboembolische Ereignisse nach AESI.</p>						

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten venöser thromboembolischer Ereignisse (jeglicher Grad) in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: Venöse thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad ^a), Gesamttherapiephase				
Fernmetastasen Leber				
Ja	12 / 88 (13,6) n.b. [n.b.; n.b.]	2 / 94 (2,1) n.b. [n.b.; n.b.]	6,464 [1,447; 28,882] 0,0049	0,0615
Nein	34 / 368 (9,2) n.b. [n.b.; n.b.]	23 / 374 (6,1) n.b. [n.b.; n.b.]	1,336 [0,779; 2,290] 0,2915	
<p>AESI: Adverse event of special interest; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p> <p>Venöse thromboembolische Ereignisse nach AESI.</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Kombinationstherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions -test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Venöse thromboembolische Ereignisse \geq Grad 3^a, Kombinationstherapiephase						
ECOG PS						
0	10 / 135 (7,4)	3 / 157 (1,9)	3,877 [1,089; 13,797] 0,258 [0,072; 0,918] 0,0424	4,107 [1,106; 15,244] 0,0424	0,055 [0,006; 0,104] 0,0470	
1	12 / 278 (4,3)	8 / 275 (2,9)	1,484 [0,616; 3,573] 0,674 [0,280; 1,623] 0,4956	1,506 [0,606; 3,743] 0,4956	0,014 [-0,017; 0,045] 0,5102	0,1396
2	0 / 43 (0,0)	1 / 36 (2,8)	n.b. [n.b.; n.b.] n.b. [n.b.; n.b.] 0,4557	0,000 [;] 0,4557	-0,028 [-0,081; 0,026] 0,9287	
Ethnische Zugehörigkeit						
Kaukasisch	19 / 384 (4,9)	7 / 393 (1,8)	2,778 [1,181; 6,532] 0,360 [0,153; 0,847] 0,0162	2,870 [1,193; 6,909] 0,0162	0,032 [0,006; 0,057] 0,0242	
Nicht-kaukasisch	3 / 72 (4,2)	5 / 75 (6,7)	0,625 [0,155; 2,520] 1,600 [0,397; 6,452] 0,7193	0,609 [0,140; 2,646] 0,7193	-0,025 [-0,098; 0,048] 0,7609	0,0654
<p>AESI: Adverse event of special interest; ARR: absolute Risikoreduktion; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko.</p> <p>Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC			
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert ^b	OR[95% KI] p-Wert ^b	ARR [95% KI] p-Wert ^c	Interaktions -test p-Wert ^d
SQUIRE						
Sicherheit: Venöse thromboembolische Ereignisse ≥ Grad 3^a, Kombinationstherapiephase						
a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade). b. Exakter Test nach Fisher. c. Continuity-adjusted Chi-Square Test. d. Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen. Venöse thromboembolische Ereignisse nach AESI.						

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten venöser thromboembolischer Ereignisse \geq Grad 3 in der RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamttherapiephase (Safety EGFR+ Population)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	GC+N	GC	GC+N vs. GC	
	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%) Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^b	Interaktionstest p-Wert ^c
SQUIRE				
Sicherheit: Venöse thromboembolische Ereignisse \geq Grad 3^a, Gesamttherapiephase				
Geschlecht				
Weiblich	4 / 79 (5,1) n.b. [n.b.; n.b.]	4 / 72 (5,6) n.b. [n.b.; n.b.]	0,893 [0,223; 3,571] 0,8747	0,1458
Männlich	21 / 377 (5,6) n.b. [n.b.; n.b.]	8 / 396 (2,0) n.b. [n.b.; n.b.]	2,435 [1,066; 5,562] 0,0290	
Ethnische Zugehörigkeit				
Kaukasisch	22 / 384 (5,7) n.b. [n.b.; n.b.]	7 / 393 (1,8) n.b. [n.b.; n.b.]	2,872 [1,214; 6,793] 0,0119	0,0451
Nicht-kaukasisch	3 / 72 (4,2) n.b. [n.b.; n.b.]	5 / 75 (6,7) n.b. [n.b.; n.b.]	0,588 [0,141; 2,461] 0,4621	
<p>AESI: Adverse event of special interest; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar.</p> <p>a. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>b. Unstratifizierter Log-Rank zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c. p-Wert der Interaktion basierend auf Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p> <p>Venöse thromboembolische Ereignisse nach AESI.</p>				

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase fand sich für den Anteil der Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen (jeglicher Grad) jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion für die Merkmale Alterskategorie 1 (< 70 Jahre vs. \geq 70 Jahre; p = 0,1815), Alterskategorie 2 (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre; p = 0,1827) und Fernmetastasen in der Leber (ja vs. nein; p = 0,0502) sowie ein Beleg für eine Interaktion für das Merkmal ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2; p = 0,0093).

Bei Betrachtung des Anteils der Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen \geq Grad 3 in der Kombinationstherapiephase ergaben sich Hinweise auf eine Interaktion für die Merkmale ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2; p = 0,1396) und ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch; p = 0,0654).

Analog zur Safety EGFR+ Population zeigt sich für Patienten ≥ 70 Jahre und ≥ 65 Jahre unter GC+N jeweils ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten mit einem venösen thromboembolischen Ereignis jeglichen Grads, während der gleichgerichtete Effekt in den Subgruppen der Patienten < 70 Jahre und < 65 Jahre jeweils nicht signifikant war.

Ähnliches trifft auch für das Merkmal Lebermetastasen zu. Patienten mit Lebermetastasen hatten analog zur Safety EGFR+ Population unter GC+N ein signifikant höheres Risiko, ein venöses thromboembolisches Ereignis jeglichen Grads zu erleiden, während der gleichgerichtete Effekt in der deutlich größeren Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen nicht signifikant war.

In der Subgruppe der Patienten mit ECOG PS 0 fand sich sowohl für venöse thromboembolische Ereignisse jeglichen Grads wie auch für \geq Grad 3 eine signifikante Risikosteigerung unter GC+N, während dies für die Patienten mit einem ECOG PS von 1 oder 2 nicht der Fall war.

Auch kaukasische Patienten wiesen unter GC+N während der Kombinationstherapie ein erhöhtes Risiko für ein venöses thromboembolisches Ereignis \geq Grad 3 auf, was in der deutlich kleineren Subgruppe der nicht-kaukasischen Patienten nicht der Fall war.

Gesamttherapiephase

In der Gesamttherapiephase zeigte sich bezüglich des Auftretens eines venösen thromboembolischen Ereignisses (jeglicher Grad) lediglich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Fernmetastasen in der Leber mit einem p-Wert von 0,0615.

Die Auswertung bezüglich des Auftretens eines venösen thromboembolischen Ereignisses \geq Grad 3 zeigte einen Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Geschlecht (weiblich vs. männlich; $p = 0,1458$) sowie einen Beleg für das Merkmal ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch; $p = 0,0451$).

Es wurde in der zeitgewichteten Analyse der venösen thromboembolischen Ereignisse jeglichen Grads ein signifikanter Unterschied, analog der Safety EGFR+ Population, zuungunsten von GC+N bei Patienten mit Fernmetastasen in der Leber festgestellt, während die größere Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen keinen signifikanten Unterschied aufwies, was klinisch ein relevantes Ergebnis darstellt.. Eine Fazitrelevanz wird bei gleichgerichtetem Effekt mit der Gesamtpopulation somit nicht angenommen.

Die zeitgewichteten Analysen in Bezug auf venöse thromboembolische Ereignisse \geq Grad 3 erbrachten einen signifikanten Unterschied zuungunsten von GC+N für männliche Patienten und Kaukasier, während für die jeweils andere Merkmalsausprägung kein signifikanter Unterschied besteht.

In keiner der Subgruppen und Behandlungsarme wurde der Median für die Zeit des Auftretens eines venösen thromboembolischen Ereignisses (\geq Grad 3) bei insgesamt geringen Ereignisraten erreicht, wodurch ein nicht bestimmbares Konfidenzintervall resultiert. Bei nicht bestehendem statistisch signifikanten Unterschied für die Zeit des Auftretens eines

venösen thromboembolischen Ereignisses (\geq Grad 3) in der Safety EGFR+ Population wird daher keine Fazitrelevanz dieses Hinweises auf bzw. dieses Belegs für eine Interaktion in Bezug auf venöse thromboembolische Ereignisse \geq Grad 3 angenommen.

Abschließende Bewertung der Interaktionsanalysen für die obligatorischen Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, ethnische Zugehörigkeit, Länder und geografische Region

Bei einem angenommenen α -Niveau von 0,2 resultiert bei unabhängiger Betrachtung ein Erwartungswert von 20% (potentiell falsch-) positiven Hinweisen auf eine Interaktion bzw. bei einem α -Niveau von 0,05 von 5% (potentiell falsch-) positiven Belegen für eine Interaktion. Daher ist eine Einzelfallprüfung der beobachteten Hinweise auf oder Belege für Interaktionen auf medizinische und statistische Plausibilität essentiell. Die Betrachtung der hier beobachteten potentiellen Interaktionen ergab, dass zu einem großen Teil gleichgerichtete Effekte zwischen den Subgruppen zur EGFR+ Gesamtpopulation auftraten, dass für die meisten Interaktionen keine plausible medizinische oder biologische Erklärung bestehen oder dass medizinisch oder statistisch entkräftende Erklärungen vorliegen. Aus diesem Grund sind die meisten der beobachteten Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion als nicht fazitrelevant einzustufen. Nur bei einzelnen Hinweisen auf oder Belegen für eine Interaktion besteht eine potentielle Fazitrelevanz, die im Einzelnen erörtert wurde.

Hervorzuheben sind die Subgruppen-Ergebnisse für die Patienten aus Deutschland, da diese hinsichtlich Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext von besonderem Interesse sind:

Bezogen auf die Patienten mit einem EGFR exprimierenden Tumor zeigten Patienten aus Deutschland unter GC+N eine mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4 Monate im Vergleich zu Patienten im GC-Arm (12,4 Monate vs. 8,4 Monate) mit einer Reduktion des Sterberisikos um 41% (HR = 0,59; 95%KI [0,37; 0,94]; p = 0,0262). Konsistente Ergebnisse fanden sich für auch für das progressionsfreie Überleben.

Im nachfolgenden Abschnitt (Tabelle 4-112) werden die Interaktionsterme der **zusätzlich durchgeführten Subgruppenanalysen** beschrieben und diskutiert.

Endpunkt zur Zielgröße Mortalität

Für das Gesamtüberleben lässt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Hämoglobin zu Studienbeginn beobachten.

Endpunkte zur Zielgröße Morbidität

Für die insgesamt 8 Endpunkte zur Zielgröße Morbidität traten 10 Hinweise auf und 5 Belege für eine Effektmodifikation auf.

Endpunkte zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die insgesamt 7 Endpunkte zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität traten 12 Hinweise und 1 Beleg für eine Effektmodifikation auf.

Endpunkte zur Sicherheit

Für die insgesamt 23 Endpunkte zur Zielgröße Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses) traten 16 Hinweise auf und 4 Belege für eine Effektmodifikation auf.

Für die insgesamt 23 Endpunkte zur Zielgröße Sicherheit (Anteile der Patienten in der Kombinationstherapiephase) traten 13 Hinweise auf und 8 Belege für eine Effektmodifikation auf.

Interpretation der zufälligen vs. systematischen Subgruppeneffekten

Wie schon im Anfang des Abschnitts 4.3.1.3.2 zu den obligatorischen Subgruppen beschrieben ist bei der Einschätzung anhand der Anzahl der potentiellen Interaktionen hinsichtlich der Kategorisierung in zufällige und systematische Subgruppeneffekte zu berücksichtigen, ob eine Abhängigkeit bzw. Korrelation der Subgruppen zueinander besteht.

Es ist nur eingeschränkt möglich, allein aus der Anzahl der auftretenden potentiellen Interaktionen auf einen systematischen Effekt zu schließen und vielmehr wichtig, die jeweiligen Hinweise und Belege auf Plausibilität zu prüfen.

Zudem konnte keine Adjustierung bzgl. multiplen Testens durchgeführt werden, was eine konfirmatorische Interpretation der Ergebnisse verhindert: Insgesamt ergibt sich hier bei 5 Subgruppen und 62 Endpunkten eine Zahl von 310 Interaktionstests. Bei einem angenommenen α -Niveau von 0,2 resultiert daraus ein Erwartungswert von rund 62 (falsch) positiven Interaktionstests bzw., bei unabhängiger Betrachtung, von rund 16 (falsch) positiven Ergebnissen bei einem α -Niveau von 0,05.

Insgesamt wurden 52 Hinweise und 18 Belege beobachtet (70 Subgruppeninteraktionen). Bei 36 davon waren die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppen nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen und folgten damit den Ergebnissen auf Endpunktebene der Safety EGFR+ Population. Bei 9 Interaktion zeigte die betroffenen Subgruppen alle einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von GC+N und folgten damit ebenfalls den

jeweiligen Ergebnissen auf Endpunktebene der Safety EGFR+ Population (Hautreaktionen und Hypomagnesiämien). Bei 25 Hinweisen/Belegen zeigten sich Unterschiede zwischen den Subgruppen [111]. Diese zeigten jedoch kein einheitliches Bild der Subgruppen über alle Endpunkte hinweg, in den meisten Fällen waren die die Ergebnisse auf Subgruppenebene gleichgerichtet wie die Effekte auf Endpunktebene (Safety EGFR+ Population). Eine Fazitrelevanz ergibt sich sich für die meisten Hinweise auf oder Belege für Interaktionen nicht bzw. muss im Einzelfall diskutiert werden..

In der nachfolgenden Tabelle werden die Interaktionsterme der zusätzlichen Subgruppen dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der Interaktionsterme der durchgeführten zusätzlichen Subgruppenanalysen aus der SQUIRE-Studie

<i>Endpunkt / Subgruppe Merkmal</i>	BMI^a	Leukozytenanzahl^b	Hämoglobin^c	Thrombozytenanzahl^d	Risikofaktoren^e
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)	0,2263	0,4106	0,1993	0,9604	0,3805
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)	0,1838	0,8577	0,4981	0,0819	0,2075
Krankheitssymptomatik ermittelt anhand LCSS (Zeit bis zur Verschlechterung nach LCSS Items 1-6 und ASBI, Interaktion basierend auf HR)					
1. Appetitverlust	0,4990	0,3491	0,3605	0,0455	0,0671
2. Fatigue	0,0443	0,1899	0,0124	0,1617	0,0377
3. Husten	0,8027	0,5090	0,4058	0,6826	0,7542
4. Dyspnoe	0,8610	0,5829	0,5332	0,7193	0,8877
5. Bluthusten	0,5086	0,1505	0,5315	0,9644	0,4955
6. Schmerzen	0,0467	0,6597	0,4354	0,3820	0,3551
ASBI ^f	0,0842	0,1944	0,2661	0,0726	0,1072
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt anhand EQ-5D (Zeit bis zur Verschlechterung, Interaktion basierend auf HR)					
EQ-5D Utility Index ^g	0,7693	0,2468	0,1255	0,1211	0,0325
EQ-5D VAS	0,3483	0,1067	0,5614	0,9175	0,4776
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt anhand LCSS (Zeit bis zur Verschlechterung nach LCSS Items 7-9, GTIC und LCSS Total Score, Interaktion basierend auf HR)					
7. Gesamtsymptomatik	0,0990	0,4931	0,8338	0,2435	0,3424

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>Endpunkt / Subgruppe Merkmal</i>	BMI^a	Leukozytenanzahl^b	Hämoglobin^c	Thrombozytenanzahl^d	Risikofaktoren^e
8. Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten	0,0596	0,2306	0,0825	0,9584	0,2952
9. Lebensqualität	0,1107	0,4657	0,3798	0,1925	0,5767
GTIC ^h	0,1125	0,8397	0,1625	0,3991	0,7941
LCSS Total Score ⁱ	0,1623	0,3575	0,2691	0,1149	0,3526
Sicherheit					
<i>Kombinationstherapiephase (Anteil der Patienten mit UE – Interaktion basierend auf OR)</i>					
UE (jeglicher Grad ^j)	0,4641	0,0747	0,8338	0,6157	0,7616
UE ≥ Grad 3	0,8723	0,8978	0,3806	0,2244	0,4601
SUE	0,7724	0,5023	0,1836	0,4243	0,8486
Abbruch wegen UE ^k	0,8247	0,3027	0,0868	0,5855	0,9251
UE die zum Tode führten ^l	0,6884	0,9645	0,7174	0,8387	0,5361
Individuelle UE					
Anämie jeglicher Grad	0,5091	0,3157	0,4006	0,2068	0,5045
Anämie ≥ Grad 3	0,9709	0,7814	0,3703	0,4643	0,9992
ATE jeglicher Grad	0,7049	0,1380	0,2837	0,0894	0,2439
ATE ≥ Grad 3	0,4730	0,1067	0,7133	0,2104	0,8658
Fatigue jeglicher Grad	0,2488	0,0353	0,3652	0,4344	0,2715
Fatigue ≥ Grad 3	0,1615	0,6906	0,3774	0,7399	0,7357
Hautreaktion jeglicher Grad	0,2047	0,1171	0,0024	0,8692	0,0047
Hautreaktion ≥ Grad 3	0,7193	0,4019	0,6139	0,3002	0,2493

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>Endpunkt / Subgruppe Merkmal</i>	BMI^a	Leukozytenanzahl^b	Hämoglobin^c	Thrombozytenanzahl^d	Risikofaktoren^e
Hypomagnesiämie jeglicher Grad	0,9384	0,6829	0,3191	0,3232	0,1737
Hypomagnesiämie ≥ Grad 3	0,4493	0,0878	0,3887	0,1988	0,2258
Konjunktivitis jeglicher Grad	0,0477	0,8134	0,0115	0,2523	0,2606
Konjunktivitis ≥ Grad 3	Kein Patient erlitt eine Konjunktivitis ≥ Grad 3 in der Kombinationstherapiephase.				
Neutropenie jeglicher Grad	0,7227	0,4581	0,0676	0,3123	0,7855
Neutropenie ≥ Grad 3	0,6261	0,8505	0,3405	0,4822	0,3926
Thrombozytopenie jeglicher Grad	0,6573	0,4004	0,8845	0,1170	0,4180
Thrombozytopenie ≥ Grad 3	0,2282	0,2612	0,8052	0,4303	0,2535
VTE jeglicher Grad	0,8372	0,2470	0,6239	0,9706	0,7858
VTE ≥ Grad 3	0,2705	0,0139	0,6493	0,0486	0,0363
Gesamtherapiephase (Zeit bis zum Auftreten des UE – Interaktion basierend auf HR)					
UE (jeglicher Grad)	0,2662	0,6536	0,6883	0,9578	0,5562
UE ≥ Grad 3	0,6304	0,7150	0,7308	0,4636	0,4689
SUE	0,4591	0,6100	0,3536	0,3394	0,7079
Abbruch wegen UE	0,7880	0,3809	0,1187	0,7379	0,8643
UE die zum Tode führten	0,5050	0,6122	0,6441	0,9783	0,7905
Individuelle UE					
Anämie jeglicher Grad	0,1981	0,4814	0,5518	0,4198	0,4443
Anämie ≥ Grad 3	0,7355	0,7609	0,3995	0,5160	0,9358
ATE jeglicher Grad	0,7645	0,1203	0,4057	0,0766	0,1388

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>Endpunkt / Subgruppe Merkmal</i>	BMI^a	Leukozytenanzahl^b	Hämoglobin^c	Thrombozytenanzahl^d	Risikofaktoren^e
ATE ≥ Grad 3	0,5697	0,1108	0,8984	0,2570	0,7633
Fatigue jeglicher Grad	0,1484	0,0439	0,5742	0,4327	0,4276
Fatigue ≥ Grad 3	0,1600	0,8034	0,3235	0,6185	0,7577
Hautreaktion jeglicher Grad	0,3211	0,6156	0,0085	0,5973	0,0612
Hautreaktion ≥ Grad 3	0,9877	0,9890	0,9883	0,9876	0,9861
Hypomagnesiämie jeglicher Grad	0,8514	0,8118	0,3366	0,4714	0,2276
Hypomagnesiämie ≥ Grad 3	0,9844	0,1513	0,3648	0,2513	0,9858
Konjunktivitis jeglicher Grad	0,0370	0,8043	0,9832	0,1792	0,2071
Konjunktivitis ≥ Grad 3	Lediglich ein Patient im GC+N-Arm erlitt eine Konjunktivitis ≥ Grad 3.				
Neutropenie jeglicher Grad	0,6868	0,4390	0,0719	0,5732	0,7805
Neutropenie ≥ Grad 3	0,6897	0,7308	0,3338	0,3419	0,3361
Thrombozytopenie jeglicher Grad	0,5465	0,4642	0,7676	0,1193	0,3621
Thrombozytopenie ≥ Grad 3	0,1936	0,2623	0,9096	0,4645	0,2543
VTE jeglicher Grad	0,9356	0,2931	0,6689	0,7901	0,9400
VTE ≥ Grad 3	0,4605	0,0244	0,7168	0,1058	0,0977

ATE: arterielles thromboembolisches Ereignis; BMI: -Body-Mass-Index; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio für Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (OS und PFS) bzw. Zeit bis zur Verschlechterung (LCSS und EQ-5D); KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl der Patienten in der Analyse mit Ereignis ‚Tod‘ (bei OS) bzw. ‚Auftreten einer Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache‘ (bei PFS); bzw. Anzahl der Patienten dementsprechender Veränderung der LCSS-Ergebnisse (s.u.); N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben (engl.: overall survival). PFS: progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; VTE: venöses thromboembolisches Ereignis.

Fettdruck = Beleg für eine Interaktion.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>Endpunkt / Subgruppe Merkmal</i>	BMI^a	Leukozytenanzahl^b	Hämoglobin^c	Thrombozytenanzahl^d	Risikofaktoren^e
<p>Kursivdruck = Hinweis auf eine Interaktion.</p> <p>Bei der Subgruppeninteraktion basierend auf dem OR wurde der p-Wert wie folgt bestimmt: Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppen.</p> <p>Bei der Subgruppeninteraktion basierend auf dem HR wurde der p-Wert wie folgt bestimmt: Wald-Test der Behandlung je Subgruppe, Interaktionstest basierend auf einem unstratifizierten Cox-Model.</p> <p>LCSS: Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands definiert als Anstieg des Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline.</p> <p>EQ-5D Utility Index: MID von 0,11 beim Lungenkarzinom.</p> <p>EQ-5D VAS: MID von 12 beim Lungenkarzinom.</p> <p>a. BMI zu Baseline entweder $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ vs. $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ und $< 35 \text{ kg/m}^2$.</p> <p>b. Leukozytenanzahl zu Baseline $\leq 11.000/\mu\text{l}$ ($11 \times 10^9/\text{L}$) vs. $> 11.000/\mu\text{l}$ ($11 \times 10^9/\text{L}$).</p> <p>c. Hämoglobinwert zu Baseline $< 11,5 \text{ g/dL}$ vs. $\geq 11,5 \text{ g/dL}$.</p> <p>d. Thrombozytenanzahl zu Baseline $< 350 \times 10^9/\text{L}$ vs. $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$.</p> <p>e. Risikofaktoren 0 vs. ≥ 1.</p> <p>f. Definiert als Mittelwert der Items 1-6.</p> <p>g. Basierend auf UK Nutzwerten.</p> <p>h. Definiert als Mittelwert der Items 7-9.</p> <p>i. Definiert als Mittelwert der Items 1-9.</p> <p>j. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events. (NCI-CTCAE Grade).</p> <p>k. Abbruch jeglicher Studienmedikation (Necitumumab, Gemcitabin, Cisplatin).</p> <p>l. Tod durch Krankheitsprogression wurde nicht mitgezählt.</p>					

Bei Betrachtung der zusätzlichen Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Leukozytenanzahl zu Baseline ($\leq 11.000/\mu\text{L}$ vs. $> 11.000/\mu\text{L}$), BMI zu Baseline (entweder $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ vs. $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ und $< 35 \text{ kg/m}^2$), Hämoglobinwert zu Baseline ($< 11,5 \text{ g/dL}$ vs. $\geq 11,5 \text{ g/dL}$), Thrombozytenanzahl zu Baseline ($< 350 \times 10^9/\text{L}$ vs. $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$) und Risikofaktoren (0 vs. ≥ 1) wurden in der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kombinationstherapiephase sowie in der Gesamttherapiephase zufällige Effektmodifikationen beobachtet, die allesamt als nicht fazitrelevant erachtet werden.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der pivotalen Phase 3 SQUIRE Studie.

Da nur eine Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die SQUIRE Studie ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, 2-armige, offene Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Necitumumab in der Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie in der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem, plattenepithelalem NSCLC (Stadium IV).

Die Zielpopulation des Labels ist auf Patienten mit einem EGFR exprimierenden Tumor (EGFR+) eingeschränkt, während gemäß SQUIRE Studienprotokoll der EGFR-Expressionsstatus kein Einschlusskriterium darstellte. Daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit im Zuge einer post hoc Analyse unter Ausschluss der Daten von Patienten mit EGFR-negativen Tumoren und von Patienten ohne Informationen über den EGFR-Status des Tumors ermittelt.

Im Folgenden werden die Analysen der Patientenpopulation mit einem EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC (ITT EGFR+ bzw. Safety EGFR+ Population) zusammenfassend dargestellt, sofern nicht abweichend spezifiziert.

Die demografischen, Baseline- und Krankheitscharakteristika der Studienpopulation mit EGFR exprimierenden Tumoren (ITT EGFR+ Population) sind vergleichbar mit der ITT Population der RCT SQUIRE und repräsentativ für die Zielpopulation.

Die Nutzenbewertung erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit. Diese werden wie folgt zusammengefasst.

Mortalität

Gesamtüberleben

Insgesamt wurden 348 (75,3%) Todesfälle im GC+N-Arm und 389 (82,2%) Todesfälle im GC-Arm beobachtet. Das mediane [95% KI] Gesamtüberleben war im GC+N-Arm um 1,7 Monate länger als im GC-Arm (11,7 [10,7; 12,9] Monate vs. 10,0 [8,9; 11,4] Monate).

Das Sterberisiko der Patienten im GC+N-Arm war statistisch signifikant um 21% verringert mit einer stratifizierten HR [95% KI] von 0,79 [0,69; 0,92]; $p = 0,002$.

Die unstratifizierte Analyse ergab ein HR [95% KI] von 0,81 [0,70; 0,93]; $p = 0,003$.

Weitere Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Ergebnis.

Hinsichtlich des Merkmals Länder zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion (Deutschland vs. sonstige; $p = 0,1354$). Patienten in Deutschland als auch Patienten in sonstigen Ländern zeigten ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben zugunsten von GC+N, mit einer HR [95% KI] von 0,59 [0,37; 0,94]; $p = 0,0262$ bzw. HR [95% KI]: 0,84 [0,72; 0,97]; $p = 0,0215$: Patienten in der deutschen Subgruppe zeigten unter GC+N eine statistisch signifikante mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4 Monate im Vergleich zu Patienten unter GC (12,4 Monate vs. 8,4 Monate) mit einer Reduktion des Sterberisikos von 41%.

Für weitere Details der SQUIRE Studien-Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten aus Deutschland und deren Interpretation im Kontext der Gesamtstudienpopulation, siehe Tabelle 4-60.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Im GC+N-Arm wurden 363 (78,6%) Ereignisse und im GC-Arm 362 (76,5%) Ereignisse (jeweils Tod oder Progression) dokumentiert.

Im GC+N-Arm war das Risiko für Progression oder Tod statistisch signifikant um 16% reduziert, mit einer stratifizierten HR [95% KI] von 0,84 [0,72; 0,97]; $p = 0,018$.

Das mediane [95% KI] progressionsfreie Überleben betrug im GC+N-Arm 5,7 Monate [5,6; 6,2] im Vergleich zu 5,5 Monaten [5,1; 5,6] im GC-Arm.

Die unstratifizierte Analyse ergab ein HR [95% KI] von 0,83 [0,72; 0,96]; $p = 0,014$.

Hinsichtlich des Merkmals Länder zeigte sich ein Beleg auf eine Interaktion (Deutschland vs. sonstige; $p = 0,0490$). Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zugunsten von GC+N für Patienten aus Deutschland (HR = 0,56; 95% KI [0,33; 0,95]; $p = 0,0289$) beobachtet. Diese Beobachtung ist konsistent mit dem Subgruppen-Ergebnis zum Gesamtüberleben.

Endpunkte zur Krankheitssymptomatik ermittelt anhand des LCSS

Die Krankheitssymptomatik wurde anhand des validierten LCSS Fragebogens (getrennt nach LCSS Items 1-6 und dem ASBI) ermittelt.

Die mittleren Veränderungen der LCSS Scores über alle Symptome zu Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen und des ASBI waren, unabhängig von der Studienphase, marginal, deutlich unterhalb der MID und zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigten sich für die Krankheitssymptome Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten oder Schmerzen sowie für den alle Krankheitssymptome integrierenden ASBI keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem GC+N- und dem GC-Behandlungsarm.

Die Analysen auf potentielle Interaktionen für die einzelnen (Subgruppen-)Merkmale erbrachten folgende Ergebnisse:

Hervorzuheben ist bezüglich des Merkmals Länder die klinisch relevante und statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten des Appetitverlusts um 7 Monate zugunsten von GC+N für Patienten aus Deutschland (HR = 0,469; 95% KI [0,232; 0,948]; $p = 0,0317$), während für die sonstige Studienpopulation keine Behandlungsarm-Unterschiede beobachtet wurden (HR = 1,036; 95% KI [0,846; 1,269]; $p = 0,7289$).

Die sonstigen Analysen auf potentielle Interaktionen für die einzelnen (Subgruppen-)Merkmale erbrachten keine fazitrelevanten Ergebnisse.

Zusammenfassend führte die Hinzunahme von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie in der ITT EGFR+ Population zu keiner nachweisbaren Veränderung der Krankheitssymptomatik.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der validierten Fragebögen EQ-5D und LCSS (getrennt nach LCSS Items 7-9, GTIC und LCSS Total Score) ermittelt.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D

Nur marginale mittlere Veränderungen des EQ-5D Utility Index und der EQ-5D VAS wurden von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase in beiden Behandlungsarmen beobachtet. Alle beobachteten mittleren Veränderungen lagen unterhalb der MID von 0,11 für den EQ-5D Utility Index bzw. unterhalb der MID von 12 für die EQ-5D VAS.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des EQ-5D Utility Index und des EQ-5D VAS, wurde zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet:

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D Utility Index betrug 6,80 Monate im GC+N-Arm und 5,65 Monate im GC-Arm (HR = 0,968; 95% KI [0,787;1,191]; p = 0,7588).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung hinsichtlich der EQ-5D VAS betrug 8,41 Monate im GC+N-Arm und 6,93 Monate im GC-Arm (HR = 0,965; 95% KI [0,766; 1,216]; p = 0,7660).

Die Subgruppenanalysen erbrachten keine fazitrelevante Interaktion.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des LCSS

Von Baseline bis zum Ende der Kombinationstherapiephase sowie bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm), und vom Ende der Kombinationstherapiephase bis zum Ende der Monotherapiephase (GC+N-Arm) bzw. Post-Therapiephase (GC-Arm) waren die mittleren Veränderungen der LCSS Scores zur Gesamtsymptomatik, Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Lebensqualität (LCSS Items 7-9), des GTIC und des LCSS Total Scores in beiden Behandlungsarmen relativ ähnlich, im Ausmaß sehr gering und lagen durchgehend unterhalb der MID von 15-mm.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war für die Symptom-übergreifenden LCSS Items 7-9, den GTIC und den LCSS Total Score zwischen den Behandlungsarmen jeweils nicht signifikant unterschiedlich, die entsprechenden 95% Konfidenzintervalle der jeweiligen HR beinhalteten jeweils den Wert 1.

Die Subgruppenanalysen erbrachten keine fazitrelevante Interaktion.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Hinzunahme von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie nicht nachweisbar verändert wird.

Sicherheit

Endpunkte zu jeglichen (S)UE

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase waren die Anteile der Patienten mit jeglichem UE (jeglicher Grad) zwischen den GC+N- und GC-Armen vergleichbar (98,9% vs. 97,4%). Ein statistisch signifikanter Unterschied für das RR ($p = 0,1403$), das OR ($p = 0,1403$) und die ARR ($p = 0,1571$) ergab sich nicht.

Ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten wies ein $UE \geq$ Grad 3 im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm auf (66,4% vs. 60,0%; $p = 0,0479$). Dieser Unterschied beruhte auf einem Behandlungsarm-Unterschied der UE Grad 3 (45,2% vs. 35,9%; $p = 0,0048$), während die Inzidenz für die in der Schwere ausgeprägteren UE Grad 4 im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm numerisch geringer war (13,4% vs. 14,3%; $p = 0,7039$).

Der Unterschied hinsichtlich jeglicher UE Grad 3 wurde wesentlich durch die Behandlungsarm-Unterschiede der Hautreaktionen Grad 3 getrieben (für Details zu Hautreaktionen, siehe spätere Absätze).

Die Anteile der Patienten mit jeglichem SUE und Abbruch wegen UE waren im GC+N-Arm numerisch geringfügig höher als im GC-Arm (SUE: 41,7% vs. 38,7%; $p = 0,3830$; Abbruch wegen UE: 27,9% vs. 25,2%; $p = 0,3720$), diese Unterschiede waren statistisch aber nicht signifikant.

Das Auftreten von jeglichen UE, die zum Tod führten, war im GC+N-Arm seltener als im GC-Arm (4,8% vs. 7,1%; $p = 0,1660$), ohne aber statistische Signifikanz zu erreichen.

Gesamttherapiephase

In der Gesamttherapiephase zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten jeglicher UE (jeglicher Grad) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von GC+N (median 0,16 vs. 0,23 Monate; HR = 1,262; $p = 0,0004$). Dieser Unterschied ist vor dem Hintergrund des Verbots einer präemptiven Therapie möglicher Hautreaktionen durch die FDA [110] zu sehen, wodurch sich die beobachtete Differenz relativiert.

Für jegliche $UE \geq$ Grad 3, SUE, Abbruch wegen UE sowie UE, die zum Tode führten, ergaben sich bezüglich der Zeit bis zum Auftreten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Hervorzuheben ist, dass sich auch für die Zeit bis zum Auftreten eines UE Grad 3 und für die Zeit bis zum Auftreten eines UE Grad 4 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen fand.

In der Gesamttherapiephase zeigte sich bzgl. der Zeit bis zum Auftreten jeglichen $UE \geq$ Grad 3 jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion für die Merkmale Alterskategorie 1 und Alterskategorie 2 sowie Belege für eine Interaktion für die Merkmale Geschlecht und Raucherhistorie. Der bei den Interaktionsanalysen zur Zeit bis zum Auftreten eines $UE \geq$ Grad 3 beobachtete Unterschied wird, wie in Abschnitt 4.3.1.3.2.4.2 gezeigt, durch

Unterschiede der Zeit bis zum Auftreten eines UE vom Grad 3 verursacht, während sich für die Zeit bis zum Auftreten eines UE vom Grad 4 in allen 4 Merkmalsausprägungen ein gegenläufiger Effekt ergibt.

Wie ebenfalls gezeigt, finden sich keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion dieser 4 Merkmale bei Betrachtung der UE jeglichen Grads. Auch in den Subgruppenanalysen zu den SUE, den UE, die zum Therapieabbruch oder den UE, die zum Tod führen, finden sich keine beständigen Ergebnisse für eines dieser 4 Merkmale.

Es besteht folglich kein konsistenter Effekt über die UE mit zunehmenden CTCAE-Grad, somit werden, die Hinweise auf bzw. Belege für eine Interaktion für die Zeit bis zum Auftreten einer UE \geq Grad 3 als nicht fazitrelevant eingestuft.

Endpunkte zu individuellen UE nach AESI/konsolidierten Begriffen und PT

In der Gesamttherapiephase waren die AESI/konsolidierten Begriffe in abfallender Reihenfolge der Häufigkeit (bezogen auf den GC+N-Arm) wie folgt zu beobachten: Hautreaktionen, Hautausschlag (in Hautreaktionen enthalten), Neutropenie, Fatigue, Anämie, Hypomagnesiämie, Thrombozytopenie, venöse thromboembolische Ereignisse, Konjunktivitis, arterielle thromboembolische Ereignisse, Überempfindlichkeitsreaktion/infusionsbedingte Reaktion, febrile Neutropenie und interstitielle Lungenerkrankung.

Der Anteil der Patienten mit febriler Neutropenie, interstitieller Lungenerkrankung und Überempfindlichkeits-/infusionsbedingter Reaktion lag in beiden Behandlungsarmen jeweils unter 2,5% (in der Kombinations- und Gesamttherapiephase, jeweils jeglicher Grad).

In der Gesamttherapiephase waren die UE nach PT (Anteil der Patienten \geq 10% in jeglicher Therapiephase und jeglichem Behandlungsarm sofern nicht bereits in AESI/konsolidierten Begriffen enthalten oder Abweichung in einem Laborparameter) in abfallender Reihenfolge der Häufigkeit wie folgt zu beobachten (bezogen auf den GC+N-Arm): Übelkeit, Erbrechen, verringerter Appetit, Obstipation, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Alopezie, verringertes Gewicht, Pyrexie, Stomatitis und Schwindel.

Von den oben genannten UE nach PT traten für Erbrechen und verringertes Gewicht (jeglicher Grad) Behandlungsarm-Unterschiede von 6,3% bzw. 5,7% in der Kombinationstherapiephase zuungunsten von GC+N auf. Ähnliches zeigte sich in der Gesamttherapiephase. Für die verbleibenden der oben genannten UE nach PT betragen die Behandlungsarm-Unterschiede $<$ 5% (UE jegliche Grade) und $<$ 2,5% (UE \geq Grad 3) unabhängig von der betrachteten Therapiephase.

Die inferenz-statistische Auswertung für individuelle UE erfolgte für die AESI/konsolidierten Begriffe Anämie, arterielle thromboembolische Ereignisse, Fatigue, Hautreaktionen, Hypomagnesiämie, Konjunktivitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und venöse thromboembolische Ereignisse, jeweils nach Therapiephase.

Dabei werden die Ergebnisse in der Kombinationstherapiephase unterstützend zu den Time-to-event-Analysen präsentiert. Die Ergebnisse dieser Auswertungen sind wie folgt:

Kombinationstherapiephase

In der Kombinationstherapiephase traten folgende UE (jeglicher Grad) bei einem statistisch signifikant höheren Anteil der Patienten im GC+N-Arm als im GC-Arm auf: Hautreaktionen (79,2% vs. 11,5%; RR = 6,861; $p < 0,0001$), Hypomagnesiämie (30,7% vs. 15,4%; RR = 1,996; $p < 0,0001$), Konjunktivitis (5,9% vs. 2,6%; RR = 2,309; $p = 0,0135$) und venöse thromboembolische Ereignisse (9,2% vs. 5,3%; RR = 1,724; $p = 0,0304$).

Für den Anteil der Patienten mit Anämie, arteriellen thromboembolischen Ereignissen, Fatigue, Neutropenie und Thrombozytopenie (jeweils jeglichen Grades) wurden keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede festgestellt.

Für folgende UE \geq Grad 3 zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten im GC+N-Arm als im GC-Arm: Hautreaktionen (5,5% vs. 0,6%; RR = 8,553; $p < 0,0001$) und Hypomagnesiämie (9,4% vs. 0,9%; RR = 11,003; $p < 0,0001$).

Für den Anteil der Patienten mit Anämie, arteriellen thromboembolischen Ereignissen, Fatigue, Konjunktivitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und venöse thromboembolische Ereignisse (jeweils Grad ≥ 3) wurden keine signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede beobachtet.

Subgruppenanalyse - Anämie

In der Kombinationstherapiephase fand sich für den Anteil der Patienten mit Anämie (jeglicher Grad) jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion für die Merkmale Fernmetastasen Leber (ja vs. nein; $p = 0,1355$) und ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2; $p = 0,0513$). Zugunsten des GC+N-Arms konnte für die große Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen ein signifikanter Vorteil festgestellt werden ($p = 0,0215$), ohne dass sich für die Patienten mit Lebermetastasen ein Nachteil gezeigt hätte. Auch in der kleinen Subgruppe der Patienten mit einem reduzierten ECOG PS von 2 konnte ein signifikanter Vorteil nachgewiesen werden (RR = 0,510; $p = 0,0070$), wobei auch in den Patienten mit einem ECOG PS von 0 oder 1 ein nicht signifikantes RR < 1 beobachtet wurde.

Subgruppenanalyse - Hautreaktionen

Hervorzuheben sind die nicht signifikant gesteigerten, höhergradigen Hautreaktionen bei Frauen im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm.

Subgruppenanalyse - Hypomagnesiämie

Auch hier waren höhergradige Hypomagnesiämien bei Frauen im GC+N-Arm nicht signifikant gesteigert.

Gesamttherapiephase

In der Gesamttherapiephase zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten der Anämie jeglichen Grads ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zugunsten für GC+N ($p = 0,0105$).

Statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede zuungunsten GC+N traten für Hautreaktionen ($p < 0,0001$), Hypomagnesiämie ($p < 0,0001$), Konjunktivitis ($p = 0,0157$) und venöse thromboembolische Ereignisse ($p = 0,0274$) auf (jeweils jeglicher Grad).

Für die Zeit bis zum Auftreten arterieller thromboembolischer Ereignisse, Fatigue, einer Neutropenie und einer Thrombozytopenie (jeweils jeglicher Grad) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Für folgende UE \geq Grad 3 zeigten sich statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede hinsichtlich der Zeit des Auftretens zuungunsten von GC+N: Hautreaktionen ($p < 0,0001$) und Hypomagnesiämie ($p < 0,0001$).

Für die Zeit bis zum Auftreten von einer Anämie, arterieller thromboembolischer Ereignisse, Fatigue, Konjunktivitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und venöse thromboembolische Ereignisse (jeweils \geq Grad 3) wurden keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede festgestellt.

Subgruppenanalyse - Hautreaktionen

Hervorzuheben sind die Subgruppenauswertungen, welche ergaben, dass höhergradige Hautreaktionen bei Frauen im GC+N-Arm nicht signifikant gesteigert waren.

Subgruppenanalyse – Hypomagnesiämie

Hervorzuheben sind die Subgruppenauswertungen, welche ergaben, dass höhergradige Hypomagnesiämien bei Frauen im GC+N-Arm nicht signifikant gesteigert waren.

Subgruppenanalyse - Venöse thromboembolische Ereignisse

In der Gesamttherapiephase zeigte sich bezüglich des Auftretens eines venösen thromboembolischen Ereignisses (jeglicher Grad) ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal Fernmetastasen in der Leber mit einem p-Wert von 0,0615. In der zeitgewichteten Analyse der venösen thromboembolischen Ereignisse jeglichen Grads wurde ein signifikanter Unterschied zuungunsten von GC+N bei Patienten mit Fernmetastasen in der Leber festgestellt, während die größere Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen keinen signifikanten Unterschied aufwies. Dies ist ein Hinweis auf eine Interaktion für die Subgruppe der Patienten ohne Lebermetastasen gegenüber dem, in der Safety EGFR+ Population festgestellten, erhöhtem Risiko.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die SQUIRE Studie erreichte den primären Endpunkt: das Gesamtüberleben war durch Hinzunahme von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierter Chemotherapie

statistisch signifikant um median 1,7 Monate bei Patienten mit einem EGFR exprimierenden Tumor verlängert. Auch das progressionsfreie Überleben war signifikant und klinisch relevant unter GC+N verlängert.

Die Hinzunahme von Necitumumab zu Gemcitabin und Cisplatin zeigte dabei keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Insgesamt war in der Safety EGFR+ Population (und auch in der Safety Population) bis auf einzelne UE nach AESI/konsolidierten Begriffen die Verträglichkeit und Sicherheit im GC+N-Arm vergleichbar zum GC-Arm. Während sich in der Gesamttherapiephase ein marginaler Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines UE jeglichen Grads zuungunsten von GC+N fand, was maßgeblich durch äußere Faktoren (FDA-Verbot einer präemptiven Therapie von Hautreaktionen) mitbedingt war, zeigten sich keine Behandlungsarm-Unterschiede für UE \geq Grad 3, SUE, UE, die zum Abbruch der Behandlung oder UE, die zum Tod führten.

Für individuelle UE nach AESI/konsolidierten Begriff ergaben sich Behandlungsarm-Unterschiede, z.B. für Hautreaktionen, Hypomagnesiämie, Konjunktivitis und venöse thromboembolische Ereignisse. Diese waren teils aufgrund des Wirkmechanismus als erwartet zu bezeichnen und können präemptiv bzw. sekundär-prophylaktisch erfolgreich behandelt werden.

Für viele andere UE nach AESI/konsolidierten Begriff, wie z.B. Fatigue, arterielle thromboembolische Ereignisse oder Überempfindlichkeitsreaktionen/infusionsbedingte Reaktionen, fand sich keine Erhöhung des Risikos im GC+N-Arm.

Die Hinzunahme von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie führte auch zu keiner Erhöhung der mit einer Chemotherapie-assoziierten Toxizitäten.

Tabelle 4-113 fasst die Ergebnisse der 4 Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit tabellarisch zusammen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-113: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit in RCT SQUIRE, mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EGFR+ Population

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC		GC+N vs. GC
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI]	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert
SQUIRE					
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)	348 / 462 (75,3)	11,7 [10,7; 12,9]	389 / 473 (82,2)	10,0 [8,9; 11,4]	0,79 [0,69; 0,92] 0,002
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)	363 / 462 (78,6)	5,7 [5,6; 6,2]	362 / 473 (76,5)	5,5 [5,1; 5,6]	0,84 [0,72; 0,97] 0,018
Krankheitssymptomatik ermittelt anhand LCSS					
1. Appetitverlust	217 / 462 (47,0)	4,63 [3,58; 6,05]	199 / 473 (42,1)	3,94 [3,22; 5,82]	0,977 [0,805; 1,185] 0,8161
2. Fatigue	224 / 462 (48,5)	3,55 [2,86; 4,80]	215 / 473 (45,5)	3,71 [3,06; 4,44]	0,953 [0,790; 1,150] 0,6215
3. Husten	170 / 462 (36,8)	7,72 [6,31; 13,04]	144 / 473 (30,4)	9,72 [5,75; n.b.]	1,031 [0,824; 1,290] 0,7876
4. Dyspnoe	182 / 462 (39,4)	7,39 [5,13; 9,95]	176 / 473 (37,2)	5,49 [4,14; n.b.]	0,872 [0,708; 1,075] 0,2057
5. Bluthusten	63 / 462 (13,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	59 / 473 (12,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,868 [0,606; 1,243] 0,4398
6. Schmerzen	153 / 462 (33,1)	10,02 [7,00; n.b.]	150 / 473 (31,7)	7,23 [5,68; 12,65]	0,854 [0,680; 1,072] 0,1707
ASBI ^a	126 / 462 (27,3)	19,12 [10,02; n.b.]	122 / 473 (25,8)	n.b. [12,48; n.b.]	0,855 [0,665; 1,099] 0,2222

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC		GC+N vs. GC
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI]	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt anhand EQ-5D					
EQ-5D Utility Index ^b	199 / 412 (48,3)	6,80 [4,47; 9,95]	179 / 415 (43,1)	5,65 [4,30; 8,61]	0,968 [0,787; 1,191] 0,7588
EQ-5D VAS	170 / 414 (41,1)	8,41 [7,16; 31,51]	142 / 412 (34,5)	6,93 [5,65; 6,97]	0,965 [0,766; 1,216] 0,7660
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt anhand LCSS					
7. Gesamt-symptomatik	190 / 462 (41,1)	6,28 [3,94; 9,95]	164 / 473 (34,7)	8,34 [4,47; n.b.]	1,062 [0,861; 1,310] 0,5652
8. Beeinträchtigt. allt. Aktivitäten	228 / 462 (49,4)	3,48 [2,89; 4,27]	190 / 473 (40,2)	4,70 [3,78; 8,54]	1,165 [0,960; 1,413] 0,1188
9. Lebensqualität	204 / 462 (44,2)	6,24 [3,61; 7,75]	184 / 473 (38,9)	4,47 [4,14; 5,75]	0,997 [0,815; 1,220] 0,9765
GTIC ^c	184 / 462 (39,8)	7,62 [5,09; 10,15]	164 / 473 (34,7)	6,90 [4,50; 29,96]	1,034 [0,837; 1,279] 0,7549
LCSS Total Score ^d	134 / 462 (29,0)	26,41 [9,46; n.b.]	117 / 473 (24,7)	16,62 [11,07; n.b.]	0,991 [0,772; 1,273] 0,9482

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC		GC+N vs. GC
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI]	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert
Sicherheit					
UE (jeglicher Grad ^e)	451 / 456 (98,9)	0,16 [0,10; 0,20]	456 / 468 (97,4)	0,23 [0,13; 0,23]	1,262 [1,106; 1,439] 0,0004
UE ≥ Grad 3 ^e	323 / 456 (70,8)	2,30 [2,07; 2,43]	281 / 468 (60,0)	2,60 [2,14; 3,12]	1,139 [0,968; 1,339] 0,1137
SUE	215 / 456 (47,1)	8,57 [4,80; 15,90]	181 / 468 (38,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,073 [0,876; 1,314] 0,4953
Abbruch wegen UE ^f	139 / 456 (30,5)	23,49 [16,92; n.b.]	118 / 468 (25,2)	n.b. [5,42; n.b.]	1,043 [0,812; 1,340] 0,7418
UE, die zum Tode führten ^g	31 / 456 (6,8)	n.b. [27,50; n.b.]	33 / 468 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,736 [0,438; 1,237] 0,2456
Individuelle UE					
Anämie jeglicher Grad	186 / 456 (40,8)	11,07 (4,34; n.b.)	212 / 468 (45,3)	3,94 [3,48; n.b.]	0,772 [0,633; 0,942] 0,0105
Anämie ≥ Grad 3	46 / 456 (10,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	50 / 468 (10,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,854 [0,571; 1,279] 0,4421
Arterielle thromboembolische Ereignisse jeglicher Grad	26 / 456 (5,7)	n.b. [27,50; n.b.]	18 / 468 (3,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,158 [0,618; 2,173] 0,6455
Arterielle thromboembolische Ereignisse ≥ Grad 3	18 / 456 (3,9)	n.b. [27,50; n.b.]	9 / 468 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,527 [0,662; 3,527] 0,3175
Fatigue jeglicher Grad	191 / 456 (41,9)	10,78 [5,49; n.b.]	195 / 468 (41,7)	n.b. [4,24; n.b.]	0,906 [0,741; 1,109] 0,3424
Fatigue ≥ Grad 3	36 / 456 (7,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	33 / 468 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,023 [0,634; 1,651] 0,9241
Hautreaktionen jeglicher Grad	365 / 456 (80,0)	0,69 [0,62; 0,72]	54 / 468 (11,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	13,812 [10,328; 18,471] <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC		GC+N vs. GC
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI]	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert
Hautreaktionen \geq Grad 3	35 / 456 (7,7)	27,53 [27,53; 28,32]	3 / 468 (0,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,528 [2,579; 28,208] <0,0001
Hypomagnesiämie jeglicher Grad	145 / 456 (31,8)	n.b. [12,94; n.b.]	72 / 468 (15,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,193 [1,651; 2,913] <0,0001
Hypomagnesiämie \geq Grad 3	44 / 456 (9,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	4 / 468 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	11,004 [3,950; 30,655] <0,0001
Konjunktivitis jeglicher Grad	37 / 456 (8,1)	27,53 [22,18; n.b.]	12 / 468 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,252 [1,145; 4,430] 0,0157
Konjunktivitis \geq Grad 3	1 / 456 (0,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 / 468 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
Neutropenie jeglicher Grad	199 / 456 (43,6)	4,14 [3,48; n.b.]	206 / 468 (44,0)	3,91 [3,25; n.b.]	0,943 [0,776; 1,145] 0,5609
Neutropenie \geq Grad 3	112 / 456 (24,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	126 / 468 (26,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,852 [0,661; 1,100] 0,2198
Thrombozytopenie jeglicher Grad	101 / 456 (22,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	120 / 468 (25,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,784 [0,601; 1,023] 0,0720
Thrombozytopenie \geq Grad 3	48 / 456 (10,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	51 / 468 (10,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,901 [0,607; 1,336] 0,6040
Venöse thromboembolische Ereignisse jeglicher Grad	46 / 456 (10,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	25 / 468 (5,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,730 [1,057; 2,832] 0,0274
Venöse thromboembolische Ereignisse \geq Grad 3	25 / 456 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	12 / 468 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,917 [0,954; 3,852] 0,0629

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio für Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (OS, PFS, (jegliche)UE und individuelle UE) bzw. Zeit bis zur Verschlechterung (LCSS und EQ-5D); KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n: Anzahl der Patienten in der Analyse mit Ereignis ‚Tod‘ (bei OS) bzw. ‚Auftreten einer Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache‘ (bei PFS); bzw. Anzahl der Patienten dementsprechender Veränderung der LCSS-Ergebnisse (s.u.); N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben (engl.: overall survival). PFS: progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N		GC		GC+N vs. GC
	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI]	Pat. mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert
<p>p-Werte wurden mittels Log-Rank Test bestimmt; HR und p-Wert sind nach ECOG PS (0-1 vs. 2) und der geografischen Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien) stratifiziert.</p> <p>LCSS: Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands, definiert als Anstieg des Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline.</p> <p>EQ-5D Utility Index: MID von 0,11 beim Lungenkarzinom.</p> <p>EQ-5D VAS: MID von 12 beim Lungenkarzinom.</p> <p>a. Definiert als Mittelwert der Items 1-6.</p> <p>b. Basierend auf UK Nutzwerten.</p> <p>c. Definiert als Mittelwert der Items 7-9.</p> <p>d. Definiert als Mittelwert der Items 1-9.</p> <p>e. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grad).</p> <p>f. Abbruch jeglicher Studienmedikation (Necitumumab, Gemcitabin, Cisplatin).</p> <p>g. Tod durch Krankheitsprogression wurde nicht mitgezählt.</p>					

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>				
2	<Studie 2> <Studie 3>				
1	<Studie 4>				
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-A.

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-A.

Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-A.

Tabelle 4-121: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.1.1.1) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Zulassung für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber einer alleinigen Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin erfolgte auf Basis der multizentrischen, internationalen, randomisierten, 2-armigen, offenen Phase 3 SQUIRE Studie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem, plattenepithelialen NSCLC ohne vorangegangene Anti-Tumor-Therapie für die metastasierte Erkrankung.

Im Verlauf des europäischen Zulassungsverfahrens für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC wurde die Indikation auf Patienten mit einem EGFR-positiven Tumor eingeschränkt. Diese Population stellt damit das für die Bewertung des Zusatznutzens maßgebliche Anwendungsgebiet dar.

Gemäß SQUIRE Studienprotokoll war der EGFR-Expressionsstatus kein Einschlusskriterium für die Studienteilnahme. Nachdem sich die im Rahmen der Zulassung einschließlich der im SQUIRE CSR dargestellten primären und sekundären Analysen zu Wirksamkeit und Sicherheit auf die ITT bzw. PP Population beziehen, wurden für das vorliegende Dossier die Endpunkte einer post hoc Analyse unter Ausschluss der Daten von Patienten mit EGFR-negativen Tumoren und von Patienten ohne Information über den EGFR-Status des Tumors unterzogen (für weitere Details, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Der Nachweis zum Zusatznutzen für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber einer alleinigen Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin erfolgte folglich auf Basis der Ergebnisse einer post hoc Analyse der Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Expression.

Seitens des G-BA wurde dem pU auf Nachfrage die weitere Gültigkeit der ZVT auch nach Einschränkung der Zulassungspopulation auf EGFR+ Patienten bestätigt [2].

Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben und Krankheitssymptomatik gemessen mittels der LCSS-Symptomskalen) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (gemessen mittels EQ-5D und Symptom-übergreifenden LCSS-Skalen) und Sicherheit (UE) abgeleitet.

Die Ergebnissicherheit wird auf Studienebene als hoch beurteilt, d.h. es wird trotz des offenen Designs von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen (aufgrund der als Klasseneffekt einer EGFR-Inhibition sehr häufig vorkommenden akneiformen

Hautausschläge, wie im GC+N-Arm zu erwarten, wäre es nicht möglich, eine Verblindung von Patienten und Prüffärzten durchgehend aufrecht zu erhalten) (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Bezüglich der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene ergibt sich ein heterogenes Bild:

- Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben wurde eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgeschlossen, da dieser Endpunkt keiner subjektiven Wertung unterliegt.
- Für den sekundären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde aufgrund der Erhebung mittels bildgebender Verfahren und der in den RECIST-Kriterien festgelegten, nicht beeinflussbaren radiologischen Parameter (progressionsfreies Überleben war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten radiographischen Feststellung eines objektiven Fortschreitens der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache) ein geringes Verzerrungspotential angenommen.
- Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik, gemessen mittels der Symptom-spezifischen Skalen der LCSS, und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über den generischen EQ-5D sowie die Symptom-übergreifenden Skalen der LCSS, wurde infolge des offenen Studiendesigns und der quantitativen wie relativ zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Entwicklung der Rücklaufquoten, ein hohes Verzerrungspotential identifiziert.
- Für die Endpunkte zur Sicherheit ist, aufgrund des offenen Studiendesigns, der Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen und der FDA-Auflage des Verbots einer präemptiven Behandlung von Hautreaktionen im ersten Zyklus, das Verzerrungspotential in Abhängigkeit des spezifischen Endpunktes festzulegen („niedrig“ für UE, die anhand einer objektiven Messung ermittelt werden konnten und „hoch“ für die sonstigen Endpunkte zur Sicherheit).

In der SQUIRE Studie wurde die Therapie mit Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin entsprechend der Zulassung angewendet und gegen eine Gemcitabin- und Cisplatin-basierte Chemotherapie verglichen. Somit liegt eine pivotale Studie vor, welche die maximalen Anforderungen für den Nachweis der Wirksamkeit erfüllt: eine Überlegenheitsstudie gegenüber dem therapeutischen Standard, entsprechend einer der 4 möglichen ZVT wie durch den G-BA festgelegt.

In der SQUIRE Studie wurden insgesamt 1.093 Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen randomisiert zugeordnet (GC+N-Arm: 545 Patienten; GC-Arm: 548 Patienten). Die Fallzahlplanung war auf eine statistische Power von 90% auf Basis eines HR von 0,80 ausgelegt.

Von den insgesamt 1.093 Patienten zeigten 982 (90%) Patienten einen auswertbaren EGFR-Status (486 Patienten im GC+N-Arm und 496-Patienten im GC-Arm). Davon wiesen

95,2% der Patienten eine Tumorprobe mit jeglicher EGFR-Expression auf (462 im GC+N-Arm und 473 im GC-Arm) ; 4,8% der Patienten mit einem auswertbaren EGFR-Status zeigten keine EGFR-Expression (H-Score = 0).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden, falls nicht anders spezifiziert, nur Patienten mit EGFR exprimierendem plattenepitheliales NSCLC für die Auswertung der einzelnen Endpunkte berücksichtigt.

Die Patientencharakteristika der ITT Population und der ITT EGFR+ waren vergleichbar und zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen, was eine Verzerrung der Ergebnisse durch entsprechende Strukturungleichheiten ausschließt. Dies trifft auch für Patienten zu, die in die Studie fehleingeschlossen wurden, da sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergaben und ein Einfluss auf die Studienergebnisse mittels Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen wurde.

Somit liegt eine RCT (höchste Evidenzstufe für Einzelstudien) mit validen Endpunkten vor, deren Operationalisierung eine Verzerrung der Ergebnisse für den primären Endpunkt durch das offene Design ausschließt. Insgesamt erscheint damit die Beanspruchung eines Zusatznutzens der Aussagesicherheit Hinweis als gerechtfertigt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin wird auf Basis der direkt vergleichenden SQUIRE Studie abgeleitet. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens werden Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in Frage kommen: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben [1].

Hintergrund zum Anwendungsgebiet

Das Lungenkarzinom gehört in der Bundesrepublik Deutschland zu den häufigsten bösartigen Tumorerkrankungen. Bei Männern ist das Lungenkarzinom derzeit die häufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebstodesursache [109].

Bei Erstdiagnose befindet sich über die Hälfte der Patienten bereits in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (IIIB/IV) der Lungenkarzinomkrankung [119, 120]. Die Aggressivität der Erkrankung hat eine ungünstige Prognose zur Folge. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB) zwischen 5%-15% und für Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) unter 5% [121].

Mehr als ein Fünftel der Lungenkarzinomfälle entfallen auf das plattenepitheliale NSCLC. Das plattenepitheliale NSCLC unterscheidet sich sowohl histologisch als auch molekulargenetisch von den nicht-plattenepithelialen Tumorentitäten des NSCLC [122]. Diese Unterschiede sind für die Prognose und Therapiewahl als auch für Entwicklung und Erfolg neuer Behandlungsstrategien bedeutsam.

Patienten mit plattenepithelialen NSCLC weisen eine besonders schlechte Prognose auf, da sie häufig von schweren Komorbiditäten betroffen sind [98] und derzeit nur eingeschränkte Behandlungsoptionen für diese Patientengruppe zur Verfügung stehen. Die derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen bestehen in der Erstlinientherapie aus der Verabreichung platin-basierter Doubletten (siehe Modul 3).

In den letzten 2 Jahrzehnten konnten keine nennenswerten medizinischen Fortschritte hinsichtlich der Erstlinienbehandlung und der Verlängerung des Gesamtüberlebens für Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC verzeichnet werden. In dieser Indikation wurden in einer Reihe von Phase 3 Studien zur Testung zielgerichteter Therapien die vorgesehenen Endpunkte nicht erreicht.

Hierzu gehören Figitumumab (anti-Insulin like Growth Factor 1 Receptor‘ Antikörper; [123], Sorafenib (Multikinase Inhibitor; [124]), Iniparib (Poly [ADP Ribose] Polymerase Inhibitor [125], Motesanib (Inhibitor des VEGFR, [126]), Cediranib (Inhibitor des VEGFR, [127, 128]) und das Immuntherapeutikum Ipilimumab (anti-CTLA-4-Antikörper) [129]. Unter Behandlung mit der jeweiligen Prüfsubstanz wurde im Vergleich zu den herangezogenen Kontrollarmen entweder eine erhöhte Mortalität beobachtet (Figitumab und Sorafenib), und/oder vermehrt auftretende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Motesanib und Cediranib), und/oder eine ausbleibende, verbesserte Wirksamkeit (Figitumumab, Iniparib, Motesanib und Ipilimumab).

Im Gegensatz hierzu steht die Situation in der Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC, für welche in den letzten 10 Jahren einige neuzugelassene Wirkstoffe entscheidende Behandlungsfortschritte erzielten. Hierzu gehören u.a. Pemetrexed und Bevacizumab zur Behandlung des Adenokarzinoms und die Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib für Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation.

Im Folgenden erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Necitumumab in der Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Gemcitabin und Cisplatin. Die Ergebnisse basieren auf der SQUIRE Zulassungsstudie.

Die SQUIRE Studie ist die erste positive prospektive Studie an Patienten mit einem metastasierten plattenepithelialen NSCLC. Durch die Beschränkung der Patientenpopulation auf NSCLC Patienten mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie liefert diese Studie zur Erstlinien-Therapie des NSCLC als bislang größte Phase 3 Studie valide Ergebnisse für die Therapie dieser Patientenpopulation.

Folglich war bislang noch kein Arzneimittel verfügbar, einschließlich der Wirkstoffe aus dem Bereich der zielgerichteten Therapien oder Immunonkologika, welches eine explizite Zulassung zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, plattenepithelialen NSCLC in dieser Therapielinie erhielt, wodurch der medizinische Bedarf für eine wirksame und verträgliche Therapie in dieser Indikation verdeutlicht wird.

Nachdem sich die im Rahmen der Zulassung einschließlich der im SQUIRE CSR dargestellten primären und sekundären Analysen zu Wirksamkeit und Sicherheit auf die gesamte ITT bzw. Safety Population der Studie beziehen, wurden für das vorliegende Dossier die in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten Endpunkte sowie die Subgruppenanalysen einer post hoc Analyse unter ausschließlichem Einschluss der Daten von Patienten mit EGFR exprimierenden Tumoren unterzogen. Die daraus resultierenden Populationen wurden als ITT EGFR+ Population (GC+N-Arm: 462 Patienten; GC-Arm: 473 Patienten) und Safety EGFR+ Population (GC+N-Arm: 456 Patienten; GC-Arm: 468 Patienten) bezeichnet. Dies entspricht ca. 85% der ursprünglichen ITT bzw. Safety Population.

Sofern nicht abweichend spezifiziert, bezieht sich die im Folgenden dargestellte Nutzenableitung auf Daten der Patienten mit einem EGFR exprimierenden Tumor (ITT EGFR+ bzw. Safety EGFR+ Population).

Patientenrelevante Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt aufgrund der unterschiedlich langen Therapie- und Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen allein auf Basis der zeitgewichteten Analyseverfahren bezogen auf die Gesamttherapiephase entsprechend der zulassungskonformen Anwendung von Necitumumab.

Falls erforderlich werden diese Ergebnisse unterstützend im Kontext der einzelnen Therapie- bzw. Studienphasen diskutiert.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher die folgenden Endpunkte herangezogen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ermittelt anhand des LCSS, getrennt nach LCSS Items 1-6 und ASBI
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D, getrennt nach EQ-5D Utility Index und EQ-5D VAS
 - Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des LCSS, getrennt nach LCSS Items 7-9, GTIC, sowie LCSS Total Score
- Sicherheit
 - Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE, $UE \geq \text{Grad } 3$, SUE, (Behandlungs-) Abbruch wegen UE und UE, die zum Tode führten
 - Zeit bis zum Auftreten individueller UE nach AESI/konsolidierten Begriffen (in alphabetischer Reihenfolge: Anämie, arterielle thromboembolische Ereignisse, Fatigue, Hautreaktionen, Hypomagnesiämie, Konjunktivitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und venöse thromboembolische Ereignisse)

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wurde der primäre Endpunkt Gesamtüberleben (Endpunktkategorie: Mortalität) untersucht.

In der SQUIRE Studie ergab sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten GC+N. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war im GC+N-Arm um 1,7 Monate

länger als im GC-Arm (11,7 Monate vs. 10,0 Monate) mit einem statistisch signifikant verringerten Sterberisiko von 21% (HR = 0,79; 95% KI [0,69; 0,92]; p = 0,002).

Die unstratifizierte Analyse des OS sowie die weiteren Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Knapp die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielt nach der Erstlinientherapie mit GC+N bzw. GC im Rahmen der Studie eine systemische Folgetherapie, welche nach der radiographischen Feststellung eines Progresses durch den behandelnden Arzt unter Würdigung der aktuellen Situation des Patienten initiiert wurde. Die Verteilung der Art der verabreichten Arzneimittel unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Behandlungsarmen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Gesamtergebnisse der SQUIRE Studie durch die nachfolgenden Therapien nicht beeinflusst wurden.

Hinsichtlich des Merkmals Länder wiesen sowohl Patienten in Deutschland als auch Patienten in sonstigen Ländern ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben zugunsten von GC+N auf, mit einer HR [95%-KI] von 0,59 [0,37; 0,94]; p = 0,0262, bzw. HR [95%-KI]: 0,84 [0,72; 0,97]; p = 0,0215):

Patienten in der deutschen Subgruppe zeigten unter GC+N eine statistische signifikante mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4 Monate im Vergleich zu Patienten unter GC (12,4 Monate vs. 8,4 Monate) mit einer Reduktion des Sterberisikos von 41%.

Die beobachtete mediane Gesamtüberlebenszeit im Kontrollarm mit Cisplatin und Gemcitabin in der SQUIRE Studie stimmt mit den Berichten vorangegangener klinischer Studien überein. Historische Daten beschreiben eine mediane Gesamtüberlebenszeit unter einer Referenz- bzw. experimentellen Therapie von ca. 8,1-10,8 Monate für Patienten mit plattenepitheliale NSCLC [130-135].

Fazit für den Endpunkt Gesamtüberleben:

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde der Endpunktkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

In der SQUIRE Studie betrug die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens 5,7 Monate im GC+N-Arm im Vergleich zu 5,5 Monaten im GC-Arm.

Die Behandlung mit GC+N resultierte in einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 16% im Vergleich zur Behandlung mit GC (HR = 0,84; 95% KI [0,72; 0,97]; p = 0,018).

Die unstratifizierte Analyse des progressionsfreien Überlebens bestätigt dieses Ergebnis.

Die KM-Darstellung zum progressionsfreien Überleben zeigt, dass die Kurvenverläufe den jeweiligen Zeitpunkten der röntgenologischen Untersuchung entsprechen, welche gemäß Protokoll in 6-wöchentlichen Abständen durchzuführen war. Insgesamt repräsentiert damit das HR die Behandlungsarm-Unterschiede zuverlässiger als die absolute Differenz im medianen progressionsfreien Überlebens von 0,2 Monaten, welche tendenziell eine Unterschätzung der eigentlichen Effektgröße darstellt.

Hinsichtlich des Merkmals Länder wurde auch eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zugunsten von GC+N für Patienten aus Deutschland (HR = 0,56; 95% KI [0,33; 0,95]; p = 0,0289) beobachtet. Diese Beobachtung ist konsistent mit dem Subgruppen-Ergebnis zum Gesamtüberleben.

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

Die Stabilisierung oder Reduktion von Symptomen und/oder das Hinausschieben von Folgebehandlungen mit möglichen weiteren Nebenwirkungen verdeutlichen den unmittelbaren Nutzen, den eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für den Patienten haben kann.

Ein von Mühlbacher et al. durchgeführtes Discrete Choice Experiment mit 211 NSCLC-Patienten im Stadium IV in Deutschland zeigte, dass aus Patientensicht eines der wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Tumorprogress ist [17].

Zudem wird das progressionsfreie Überleben auch von der EMA als patientenrelevantes Ereignis angesehen [18].

Fazit für den Endpunkt progressionsfreies Überleben:

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** für die EGFR+ Gesamtpopulation beansprucht, da es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer in Relation relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen handelt.

Krankheitssymptomatik (LCSS, Symptom-spezifische Items 1-6, ASBI)

Die Symptom-spezifischen LCSS Items 1-6 zu Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Schmerzen wurden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung der

Endpunktkategorie der nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Zu beachten ist hierbei, dass eine generelle Eingruppierung in schwerwiegende und nicht schwerwiegende Symptome bei Messinstrumenten mit einer Beurteilung durch den Patienten aufgrund des subjektiven Charakters der Wahrnehmung der Symptome und somit der nicht-standardisierbaren Operationalisierung des zugrunde liegenden Ausmaßes der als durch die Patienten eingestufte relevante Veränderung problematisch ist.

Die Auswertung der Krankheitssymptomatik anhand des LCSS zeigt, dass sich die Hinzunahme von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie über den gesamten LCSS-Erhebungszeitraum nicht in signifikanten Unterschieden bzgl. der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome im Vergleich zur Chemotherapie alleine niederschlägt. Dies betrifft die Krankheitssymptome Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Schmerzen und folglich den ASBI.

Weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Zusatznutzen im Sinn eines Schadens sind folglich für diese Symptome in der ITT EGFR+ Population belegt.

Hervorzuheben ist der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von GC+N bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitssymptoms Appetitverlust in der Subgruppe von Patienten aus Deutschland (HR = 0,469; 95% KI [0,232; 0,948]; p = 0,0317).

Unterstützt werden die Ergebnisse der Time-to-event-Analyse durch die Untersuchungen zur mittleren Veränderung der Symptom-spezifischen LCSS Items 1-6 Scores, welche für alle betrachteten Krankheitssymptome unabhängig von der Studienphase numerisch klein waren und durchgehend unterhalb der MID von 15-mm lagen.

Fazit für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik

Über alle Symptom-spezifischen LCSS Items zu Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen sowie ASBI wird in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für keinen Zusatznutzen/keinen Schaden** beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität steht neben der vorgenannten Krankheitssymptomatik bei betroffenen Patienten im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen. Ziel im vorliegenden palliativen Setting ist, die Lebensqualität bestmöglich zu erhalten und eine etwaige Verschlechterung hinauszuzögern.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EQ-5D und LCSS (Item 7-9, GTIC und LCSS Total Score) ermittelt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt anhand des EQ-5D Utility Index und des EQ-5D VAS, wurde zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet: Die mediane Zeit bis

zur Verschlechterung des EQ-5D Utility Index betrug 6,80 Monate im GC+N-Arm und 5,65 Monate im GC-Arm (HR = 0,968; 95% KI [0,787; 1,191]; p = 0,7588). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung hinsichtlich des EQ-5D VAS betrug 8,41 Monate im GC+N-Arm und 6,93 Monate im GC-Arm (HR = 0,965; 95% KI [0,766; 1,216]; p = 0,7660).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Unterstützt werden die Ergebnisse der Time-to-event-Analyse durch die Untersuchungen zur mittleren Veränderung des EQ-5D Utility Index und des EQ-5D VAS, welche unabhängig von der Studienphase numerisch klein waren und durchgehend unterhalb der jeweiligen MID lagen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt anhand des LCSS (Symptom-übergreifende Items 7-9, GTIC und LCSS Total Score).

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war hinsichtlich der Symptom-übergreifenden LCSS Items 7-9 zur Gesamtsymptomatik, Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Lebensqualität sowie für den GTIC und den LCSS Total Score zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant unterschiedlich. Die zu den jeweiligen HR gehörenden 95%-Konfidenzintervalle beinhalteten durchgehend den Wert 1.

Unterstützt werden die Ergebnisse der Time-to-event-Analyse durch die Untersuchungen zur mittleren Veränderung der LCSS Items 7-9 Scores sowie GTIC und LCSS Total Score, welche unabhängig von der Studienphase numerisch klein waren und durchgehend unterhalb der MID lagen.

Fazit für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war unter der Hinzunahme von Necitumumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierter Chemotherapie nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Chemotherapie allein. Weiterhin bestehen keine Interaktionen für die untersuchten (Subgruppen-)Merkmale. Weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Zusatznutzen im Sinn eines Schadens sind somit bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität belegt.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ermittelt anhand des EQ-5D und LCSS Items 7-9, GTIC, LCSS Total Score) wird in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für keinen Zusatznutzen/keinen Schaden** beansprucht.

Sicherheit

Endpunkte zu jeglichen (S)UE

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde folgende Aufteilung jeglicher (S)UE in die Endpunktkategorien der nicht-schwerwiegenden/nicht schweren Nebenwirkungen und schwerwiegenden/schwere Nebenwirkungen vorgenommen:

- Nicht-schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen: UE (jeglicher Grad).

- Schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen: UE \geq Grad 3, SUE, (Behandlungs-) Abbruch wegen UE, UE, die zum Tod führten.

In der Gesamttherapiephase zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten jeglicher UE (jeglicher Grad) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von GC+N (median 0,16 vs. 0,23 Monate; HR = 1,262; 95% KI [1,106; 1,439]; p = 0,0004).

Wie im folgenden Absatz zu den individuellen UE dargestellt, werden die Behandlungsarm-Unterschiede hinsichtlich der Gesamtinzidenzen jeglicher UE (jegliche Grade) zu einem großen Anteil von Hautreaktionen bestimmt. Vor dem Hintergrund, dass aufgrund der Anforderung der FDA im ersten Zyklus keine präemptive Therapie möglicher Hautreaktionen erlaubt war [110], und dass diese Hautreaktionen durch eine präemptive Therapie zu einem Großteil verhindert werden bzw. der Schweregrad der auftretenden Hautreaktionen im Mittel deutlich reduziert wird [112], kann die Bedeutung des Unterschieds hinsichtlich des Auftretens jeglicher UE nur schwer eingeschätzt werden. Zudem sind die Patienten der Studienpopulation ohnehin aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung und des Chemotherapie-Backbone mit einer hohen Inzidenz für UE belastet (Gesamttherapiephase: GC+N: 98,9% vs. GC: 97,4%). Es wird somit für UE jeglichen Grads weder Zusatznutzen noch geringerer Nutzen festgestellt.

Für jegliche UE \geq Grad 3 und SUE, Abbruch wegen UE, sowie UE, die zum Tode führten, ergaben sich bezüglich der Zeit bis zum Auftreten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Hervorzuheben ist, dass sich auch für jegliche UE Grad 3 und UE Grad 4 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen fanden.

In der Gesamttherapiephase zeigte sich bzgl. der Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE \geq Grad 3 jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion für die Merkmale Alterskategorie 1 und Alterskategorie 2 sowie Belege für eine Interaktion für die Merkmale Geschlecht und Raucherhistorie. Der bei den Interaktionsanalysen zur Zeit bis zum Auftreten eines UE \geq Grad 3 beobachtete Unterschied innerhalb dieser Merkmalsausprägungen wird, wie in Abschnitt 4.3.1.3.2.4.2 gezeigt, durch Unterschiede der Zeit bis zum Auftreten jeglichen UE vom Grad 3 verursacht, während sich für die Zeit bis zum Auftreten eines UE vom Grad 4 in allen 4 Merkmalsausprägungen ein gegenläufiger Effekt ergibt.

Wie ebenfalls gezeigt, finden sich keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion dieser 4 Merkmale bei Betrachtung der UE jeglichen Grads. Auch in den Subgruppenanalysen zu den SUE, den UE, die zum Therapieabbruch oder den UE, die zum Tod führen, finden sich keine konsistenten Ergebnisse für eines dieser 4 Merkmale.

Es besteht folglich kein konsistenter Effekt über die UE mit zunehmenden CTCAE-Grad. Somit werden die Hinweise auf bzw. Belege für eine Interaktion für die Zeit bis zum Auftreten einer UE \geq 3 Grad als nicht fazitrelevant gesehen.

Endpunkte zu individuellen UE nach AESI/konsolidierten Begriffen

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde folgende Aufteilung der UE nach AESI/konsolidierten Begriffen in die Endpunktkategorien der nicht-schwerwiegenden/nicht-schweren Nebenwirkungen und schwerwiegenden/schweren Nebenwirkungen vorgenommen:

- Nicht-schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen:
 - Anämie, Hypomagnesiämie, Neutropenie, Thrombozytopenie (jeweils jeglicher Grad und \geq Grad 3)
 - Fatigue, Hautreaktionen, Konjunktivitis, venöse thromboembolische Ereignisse (jeweils jeglicher Grad)
- Schwerwiegende/schwere Nebenwirkung:
 - Arterielle thromboembolische Ereignisse, (jeweils jeglicher Grad und \geq Grad 3)
 - Fatigue, Hautreaktionen, Konjunktivitis, venöse thromboembolische Ereignisse (jeweils \geq Grad 3)

Anämie

In der Gesamttherapiephase zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zugunsten GC+N für die Zeit bis zum Auftreten einer Anämie (jeglicher Grad) (HR = 0,772; 95% KI [0,633; 0,942]; p = 0,0105).

Für die Zeit bis zum Auftreten einer Anämie \geq Grad 3 wurde kein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied festgestellt (p = 0,4421).

Bei der Analyse möglicher Subgruppeneffekte fanden sich keine fazitrelevanten Interaktionen bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer Anämie jeglichen Grads oder \geq Grad 3.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

In der Gesamttherapiephase wurde für die Zeit bis zum Auftreten arterieller thromboembolischer Ereignisse (jeglicher Grad und \geq Grad 3) kein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied festgestellt (p = 0,6455 bzw. p = 0,3175).

Die Subgruppenauswertungen zu den arteriellen thromboembolischen Ereignissen ergaben keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Weitere Details zur Einschätzung thromboembolischer Ereignisse werden weiter unten im Zusammenhang mit venösen thromboembolischen Ereignissen berichtet.

Fatigue

In der Gesamttherapiephase wurde für die Zeit bis zum Auftreten von Fatigue (jeglicher Grad und \geq Grad 3) kein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied festgestellt ($p = 0,3424$ und $p = 0,9241$).

Die Subgruppenauswertungen ergaben keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Hautreaktionen

In der Gesamttherapiephase wurden statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede hinsichtlich der Zeit des Auftretens von Hautreaktionen (jeglicher Grad und Grad 3) zuungunsten von GC+N beobachtet (jeglicher Grad: HR = 13,812; 95% KI [10,328; 18,471]; $p < 0,0001$ und \geq Grad 3: HR = 8,528; 95% KI [2,579; 28,208]; $p < 0,0001$).

Im GC+N-Arm nahm die Inzidenz von Hautreaktionen (jeglicher Grad) in der Necitumumab Monotherapiephase im Vergleich zur Kombinationstherapiephase ab (32,2% vs. 79,2%).

Positiv hervorzuheben sind die Subgruppenauswertungen, welche ergaben, dass höhergradige Hautreaktionen bei Frauen im GC+N-Arm nicht signifikant gesteigert waren.

Die Behandlungsarm-Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Hautreaktionen lassen sich im Wesentlichen auf den höheren Anteil der Patienten mit Hautausschlag im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm erklären; Hautausschlag ist als konsolidierter Begriff Bestandteil des AESI Hautreaktionen.

Bei Hautreaktionen einschließlich des Hautausschlags handelt es sich um einen Klasseneffekt von monoklonalen anti-EGFR-Antikörpern. Die Mehrheit der Patienten, die mit anti-EGFR-Antikörpern behandelt werden, entwickelt neben anderen Haut-, Haar- und Schleimhautveränderungen hauptsächlich einen papulopustulösen Hautausschlag an Kopf und Rumpf. Dieses UE tritt in der Regel zeitnah nach Initiierung der Therapie auf [112, 136].

Das SQUIRE Studienprotokoll enthielt ursprünglich detaillierte Ausführungen zur präventiven und reaktiven Behandlung von Hautausschlägen. Auf Anforderung der FDA wurde das Studienprotokoll allerdings dahingehend geändert, dass präemptive Maßnahmen erst nach dem ersten Zyklus ergriffen werden durften [110]. Dies erklärt die überdurchschnittlich hohe Inzidenz von Hautausschlägen im GC+N-Arm, welche sich ansonsten zu einem großen Teil verhindern lassen und/oder deren Schweregrad sich deutlich geringer ausprägen kann [112].

In der SQUIRE Studie führten Hautreaktionen in keinem Fall zum Tod eines Patienten. Therapieabbrüche aufgrund von Veränderungen der Haut oder der Unterhautweichteile waren in der Safety Population mit 2,6% im GC+N-Arm im Vergleich zu 0,2% im GC Arm nur gering gesteigert. Zudem betraf nur ein Teil der Therapieabbrüche Patienten mit einer Hautreaktion vom \geq Grad 3. Eine Dosisänderung einer der 3 Studienmedikationen im

GC+N-Arm erfolgte aufgrund einer Hautreaktion bei 7,4% der Patienten, davon 2,2% mit einer Hautreaktion Grad 1-2 und 5,2% mit \geq Grad 3 (0,4% der Patienten im GC-Arm) [80].

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass sowohl Häufigkeit als auch die Ausprägung der Hautreaktionen einschließlich des Hautausschlags in der SQUIRE Studie durch die Auflage der FDA relevant beeinflusst war. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Hautreaktionen nur eine geringe Auswirkung auf die Gaben der Studienmedikation und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hatten (die Zugabe von Necitumumab führte zu keiner signifikanten Veränderung der Lebensqualität), so dass die Auswirkung im Sinne der Nutzenableitung für die deutsche Versorgungsrealität (mit Möglichkeit einer präemptiven Therapie) nur schwer eingeschätzt werden kann.

Generell ist der Hautausschlag gut behandelbar und reversibel. Oft klingen die Hautausschläge bereits während der Behandlung wieder ab, spätestens jedoch nach Beendigung der Behandlung.

Das Management des Hautausschlags kann prophylaktisch und/oder reaktiv erfolgen. Dabei bieten sich beispielsweise folgende Optionen an:

Grundsätzlich kann der Hautausschlag neben adäquaten Maßnahmen zur Hautreinigung und Hautpflege topisch mit Clindamycin 2% und Hydrocortison 1% behandelt werden. Bei moderatem bis schwerem Hautausschlag kann zusätzlich eine Behandlung mit oralen semisynthetischen Tetracyclin-Antibiotika erfolgen. Außerdem sollte Patienten grundsätzlich geraten werden, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten, wie beispielsweise angemessener Sonnenschutz, Meidung von Produkten oder Gewohnheiten, die die Haut austrocknen lassen [113].

Bei Hautreaktionen von Grad 3 sind Dosispassungen von Necitumumab in Betracht zu ziehen. Diese sind im Detail in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der SmPC erläutert [137].

Hypomagnesiämie

Für die Zeit bis zum Auftreten einer Hypomagnesiämie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) in der Gesamttherapiephase war ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von GC+N zu beobachten (jeglicher Grad: HR = 2,193; 95% KI [1,651; 2,913]; $p < 0,0001$; \geq Grad 3: HR = 11,004; 95% KI [3,950; 30,655]; $p < 0,0001$).

Die Inzidenz für Hypomagnesiämien im GC+N-Arm nahm in der Necitumumab Monotherapiephase im Vergleich zur Kombinationstherapiephase ab (15,3% vs. 30,7%).

Auch hier sind die Subgruppenauswertungen positiv hervorzuheben, welche ergaben, dass höhergradige Hypomagnesiämien bei Frauen im GC+N-Arm nicht signifikant gesteigert waren.

Hypomagnesiämien treten häufig unter Cisplatin-basierten Chemotherapien auf. Zudem stellen sie einen Klasseneffekt der anti-EGFR-Antikörper dar [138].

Daher wurde in der SQUIRE Studie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hypomagnesiämien unter Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin erwartet. Gemäß SQUIRE Studienprotokoll waren die Serum-Elektrolyt-Spiegel vor jeder Necitumumab Anwendung zu überprüfen.

Hypomagnesiämien können bei adäquater Überwachung des Patienten mit einer geeigneten Supplementationstherapie behandelt werden. Entsprechend sind im SmPC Abschnitt 4.2 und 4.4 folgende Hinweise zu finden:

Fortschreitend sinkende Magnesium-Serumspiegel kommen häufig vor und können zu einer schweren Hypomagnesiämie 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.

Zur Einschätzung der Auswirkungen der beobachteten Laborwertveränderungen bezüglich des Magnesiumspiegels ist weiterhin zu beachten, dass durch eine Hypomagnesiämie möglicherweise hervorgerufene, symptomatische UE unabhängig dokumentiert wurden und in diese Auswertung eingingen. Zudem wurde in zusätzlichen statistischen Auswertungen festgestellt, dass kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hypomagnesiämie und dem Risiko eines plötzlichen Todes besteht [108].

Konjunktivitis

In der Gesamttherapiephase wurde für die Zeit des Auftretens einer Konjunktivitis (jeglicher Grad) ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von GC+N beobachtet (HR = 2,252; 95% KI [1,145; 4,430]; p = 0,0157).

Hingegen wurde für Konjunktivitis \geq Grad 3 kein Behandlungsarm-Unterschied beobachtet; lediglich ein Patient im GC+N-Arm war von einer Konjunktivitis \geq Grad 3 betroffen.

Die Subgruppenauswertungen ergaben keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Auch konjunktivitische Veränderungen sind als ein Klasseneffekt von EGFR-Inhibitoren bekannt, so dass präemptive und therapeutische Strategien erarbeitet wurden und etabliert sind [116, 117]. Die im Rahmen der SQUIRE Studie (Safety Population) aufgetretenen konjunktivitischen Veränderungen waren bis auf einen Fall niederen Grades nach NCI-CTCAE und führten nur in einem Fall im GC+N-Arm zum Therapieabbruch, nur in seltenen Fällen zu einer Dosismodifikation bzw. Therapieverschiebung (GC+N-Arm: 0,7% vs. GC-Arm: 0,4%) und verursachten keinen Todesfall.

Die therapeutischen Strategien bestehen zunächst in topischer Applikation von Steroiden und/oder Antibiotika, wodurch eine effektive Kontrolle der konjunktivitischen Veränderungen zu erreichen ist [118].

Die aufgetretenen konjunktivitischer Veränderungen waren aufgrund der einfachen Diagnose und der guten Behandelbarkeit somit insgesamt von geringer Auswirkung auf die Studientherapie und den Allgemeinzustand der Patienten sowie dem Komplex der nicht-schweren/nicht-schwerwiegenden UE zuzuordnen, so dass die Relevanz für die Nutzenableitung als gering eingestuft wird.

Neutropenie

Für die Zeit bis zum Auftreten einer Neutropenie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamttherapiephase festgestellt (jeglicher Grad: $p = 0,5609$; \geq Grad 3: $p = 0,2198$).

Die Subgruppenauswertungen ergaben keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Thrombozytopenie

Für die Zeit bis zum Auftreten einer Thrombozytopenie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamttherapiephase festgestellt (jeglicher Grad: $p = 0,0720$; \geq Grad 3: $p = 0,6040$).

Die Subgruppenauswertungen ergaben keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Venöse thromboembolische Ereignisse

Für die Zeit bis zum Auftreten venöser thromboembolischer Ereignisse (jeglicher Grad) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von GC+N (HR = 1,730; 95% KI [1,057; 2,832]; $p = 0,0274$). Für venöse thromboembolische Ereignisse \geq Grad 3 wurde aber kein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied festgestellt ($p = 0,0629$).

Die Subgruppenauswertungen ergaben keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

In der Safety Population betrug der Anteil der Patienten, bei denen das thromboembolische Ereignis einen tödlichen Ausgang nahm, in beiden Behandlungsarmen unter 1% und war vergleichbar [101].

Patienten der Studienpopulation haben aufgrund der onkologischen Grunderkrankung und auftretender Komorbiditäten per se ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Bekannte Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse umfassen z. B. koronare Herzerkrankungen, Bluthochdruck, Raucherhistorie und das Vorliegen eines metastasierten NSCLC. Die Karzinogenese des NSCLC selbst wird durch den Risikofaktor Rauchen stark beeinflusst [122, 139, 140].

Zudem stellt eine Platin-basierte Chemotherapie einen weiteren Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse für Patienten mit metastasiertem NSCLC dar [141-143]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 beschreibt darüber hinaus eine Zunahme des Risikos bei Anwendung von Arzneimitteln, welche den EGFR inhibieren [144].

In der SQUIRE Studie zeigte sich, dass die Mehrzahl der thromboembolischen Ereignisse während der Kombinationstherapiephase auftrat, während die Inzidenz der VTE während der Necitumumab Monotherapiephase gegenüber dem Baseline-Risiko in dieser Patientenpopulation nicht erhöht war [141].

Die Datenlage und Schlussfolgerungen zu thromboembolischen Ereignissen findet Eingang in Abschnitt 4.4 der SmPC:

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. Eine Thromboseprophylaxe sollte nach sorgfältiger Überprüfung der Risikofaktoren des Patienten erwogen werden (einschließlich des erhöhten Risikos für schwere Blutungen bei Patienten mit einer Tumorerkrankung oder einer Einbeziehung großer Blutgefäße). Beim Auftreten eines venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignisses sollte unter sorgfältiger und individueller Nutzen-Risiko-Abwägung ein Absetzen der Necitumumab-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Fazit für die Endpunkte zur Sicherheit

Hinsichtlich der **schwerwiegenden (schweren) Nebenwirkungen** wurde für Hautreaktionen \geq Grad 3 ein Anhaltspunkt für einen erheblich größeren Schaden ermittelt.

Kein Zusatznutzen/kein Schaden war für folgende schwerwiegende (schwere) Nebenwirkungen ableitbar: jegliche UE \geq Grad 3, SUE, Abbruch wegen UE, UE, die zum Tod führten, arterielle thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad und \geq Grad 3), Fatigue \geq Grad 3, Konjunktivitis \geq Grad 3 und venöse thromboembolische Ereignisse \geq Grad 3.

Hinsichtlich der **nicht schwerwiegenden (nicht schweren) Nebenwirkungen** zeigte sich für Hautreaktionen (jeglicher Grad) ein Anhaltspunkt und für Hypomagnesiämie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) ein Hinweis auf einen jeweils beträchtlich größeren Schaden. Für Konjunktivitis (jeglicher Grad) zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren größeren Schaden. Für venöse thromboembolische Ereignisse (jeglicher Grad) zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden mit dem Ausmaß gering.

Kein Zusatznutzen/kein Schaden war für die nicht schwerwiegenden (nicht schweren) Nebenwirkung UE (jeglicher Grad), Anämie \geq Grad 3, Fatigue (jeglicher Grad), Neutropenie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) und Thrombozytopenie (jeglicher Grad und \geq Grad 3) ableitbar.

Für Anämie (jeglicher Grad) wurde ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ermittelt.

Zusammenfassend wird über die Endpunkte zur Sicherheit formal ein geringerer Nutzen im Sinne eines **Anhaltspunkts für einen Schaden im Ausmaß gering** abgeleitet. Zu berücksichtigen sind hierbei das Verbot durch die FDA einer präemptiven Therapie von Hautreaktionen während des ersten Zyklus, die etablierten Empfehlungen zur Prävention von Hautreaktionen, sowie die etablierten Maßnahmen zur Diagnose, Prophylaxe und Therapie von venösen thromboembolischen Ereignissen, einer Konjunktivitis und Laborwertveränderungen.

Tabelle 4-123 fasst die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten und dem abgeleiteten Ausmaß des Zusatznutzens bezogen auf die Gesamttherapiephase zusammen.

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der Ergebnisse in RCT SQUIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens bezogen auf die Gesamttherapiephase

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N vs. GC HR [95% KI] p-Wert	Endpunktkategorie / Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrscheinlichkeit
SQUIRE		
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	0,79 [0,69; 0,92] 0,002	Gesamt mortalität Beträchtlicher Zusatznutzen Hinweis
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	0,84 [0,72; 0,97] 0,018	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Geringer Zusatznutzen Hinweis
<u>Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ermittelt anhand des LCSS</u>		
Appetitverlust (Item 1)	0,977 [0,805; 1,185] 0,8161	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Fatigue (Item 2)	0,953 [0,790; 1,150] 0,6215	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Husten (Item 3)	1,031 [0,824; 1,290] 0,7876	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Dyspnoe (Item 4)	0,872 [0,708; 1,075] 0,2057	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Bluthusten (Item 5)	0,868 [0,606; 1,243] 0,4398	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Schmerzen (Item 6)	0,854 [0,680; 1,072] 0,1707	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N vs. GC HR [95% KI] p-Wert	Endpunktkategorie / Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrscheinlichkeit
SQUIRE		
ASBI ^a	0,855 [0,665; 1,099] 0,2222	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<u>Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D</u>		
EQ-5D Utility Index ^b	0,968 [0,787; 1,191] 0,7588	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
EQ-5D VAS	0,965 [0,766; 1,216] 0,7660	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
<u>Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des LCSS</u>		
Gesamtsymptomatik (Item 7)	1,062 [0,861; 1,310] 0,5652	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten (Item 8)	1,165 [0,960; 1,413] 0,1188	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Lebensqualität (Item 9)	0,997 [0,815; 1,220] 0,9765	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
GTIC ^c	1,034 [0,837; 1,279] 0,7549	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
LCSS Total Score ^d	0,991 [0,772; 1,273] 0,9482	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Sicherheit		
<u>Zeit bis zum Auftreten jeglicher (S)UE</u>		
UE (jeglicher Grad ^e)	1,262 [1,106; 1,439] p = 0,0004	Nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N vs. GC HR [95% KI] p-Wert	Endpunktkategorie / Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrscheinlichkeit
SQUIRE		
UE ≥ Grad 3	1,139 [0,968; 1,339] p = 0,1137	Schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
SUE	1,073 [0,876; 1,314] p = 0,4953	Schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Abbruch wegen UE ^f	1,043 [0,812; 1,340] p = 0,7418	Schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
UE, die zum Tod führten ^g	0,736 [0,438; 1,237] p = 0,2456	Schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
<u>Zeit bis zum Auftreten individueller UE nach AESI/konsolidierten Begriff</u>		
Anämie jeglicher Grad	0,772 [0,633; 0,942] p = 0,0105	Nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Hinweis
Anämie ≥ Grad 3	0,854 [0,571; 1,279] p = 0,4421	Nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Hinweis
Arterielle thromboembolische Ereignisse jeglicher Grad	1,158 [0,618; 2,173] p = 0,6455	Schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Arterielle thromboembolische Ereignisse ≥ Grad 3	1,527 [0,662; 3,527] p = 0,3175	Schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Fatigue jeglicher Grad	0,906 [0,741; 1,109] p = 0,3424	Nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Fatigue ≥ Grad 3	1,023 [0,634; 1,651] p = 0,9241	Schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N vs. GC HR [95% KI] p-Wert	Endpunktkategorie / Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrscheinlichkeit
SQUIRE		
Hautreaktionen jeglicher Grad	13,812 [10,328; 18,471] p <0,0001	Nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen Größerer Schaden (beträchtlich) Anhaltspunkt
Hautreaktionen ≥ Grad 3	8,528 [2,579; 28,208] p <0,0001	Schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Größerer Schaden (erheblich) Anhaltspunkt
Hypomagnesiämie jeglicher Grad	2,193 [1,651; 2,913] p <0,0001	Nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen Größerer Schaden (beträchtlich) Hinweis
Hypomagnesiämie ≥ Grad 3	11,004 [3,950; 30,655] p <0,0001	Nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen Größerer Schaden (beträchtlich) Hinweis
Konjunktivitis jeglicher Grad	2,252 [1,145; 4,430] p = 0,0157	Nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen Größerer Schaden (nicht quantifizierbar) Anhaltspunkt
Konjunktivitis ≥ Grad 3	n.b.: Es trat lediglich 1 Ereignis im GC+N-Arm auf.	Schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
Neutropenie jeglicher Grad	0,943 [0,776; 1,145] p = 0,5609	Nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Hinweis
Neutropenie ≥ Grad 3	0,852 [0,661; 1,100] p = 0,2198	Nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Hinweis
Thrombozytopenie jeglicher Grad	0,784 [0,601; 1,023] p = 0,0720	Nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Hinweis
Thrombozytopenie ≥ Grad 3	0,901 [0,607; 1,336] p = 0,6040	Nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Hinweis

Studie Zielgröße Endpunkt	GC+N vs. GC HR [95% KI] p-Wert	Endpunktkategorie / Ausmaß des Zusatznutzens / Wahrscheinlichkeit
SQUIRE		
Venöse thromboembolische Ereignisse jeglicher Grad	1,730 [1,057; 2,832] p = 0,0274	Nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen Größerer Schaden (gering) Anhaltspunkt
Venöse thromboembolische Ereignisse \geq Grad 3	1,917 [0,954; 3,852] p = 0,0629	Schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar Anhaltspunkt
<p>AESI: unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (adverse events of special interest); EQ-5D: European Quality of Life Five-Domain Scale; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC+N: Gemcitabin+Cisplatin+Necitumumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; OS: Gesamtüberleben (engl.: overall survival). PFS: progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.</p> <p>p-Werte wurden mittels Log-Rank Test bestimmt; HR und p-Wert sind nach ECOG PS (0-1 vs. 2) und der geografischen Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien) stratifiziert.</p> <p>LCSS: Ereignis bezieht sich auf die Verschlechterung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands. Definiert als Anstieg des Scores um ≥ 15 mm (VAS) im Vergleich zur Baseline.</p> <p>EQ-5D Utility Index: MID von 0,11 beim Lungenkarzinom.</p> <p>EQ-5D VAS: MID von 12 beim Lungenkarzinom.</p> <p>a. Definiert als Mittelwert der Items 1-6.</p> <p>b. Basierend auf UK Nutzwerten.</p> <p>c. Definiert als Mittelwert der Items 7-9.</p> <p>d. Definiert als Mittelwert der Items 1-9.</p> <p>e. Schweregrade nach National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Grad).</p> <p>f. Abbruch jeglicher Studienmedikation (Necitumumab, Gemcitabin, Cisplatin).</p> <p>g. Tod durch Krankheitsprogression wurde nicht mitgezählt.</p>		

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Gemäß Zulassung ist Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Es handelt sich um eine palliative Therapiesituation für Patienten mit deutlich begrenzter Gesamtüberlebenszeit aufgrund der besonders schlechten Prognose bzgl. des Vorliegens der plattenepithelialen Histologie.

In der bislang größten Phase 3 Studie im Anwendungsgebiet führte Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Gemcitabin- und

Cisplatin-basierter Chemotherapie. Da sich dieser Vorteil als bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Lebensdauer der Patienten niederschlägt, wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die EGFR+ Gesamtpopulation beansprucht.

In der Subgruppe von Patienten aus Deutschland ergab sich ein zur ITT EFGR+ Population zusätzlich verlängertes medianes Gesamtüberleben unter GC+N.

Darüber hinaus wird aufgrund des unter GC+N beobachteten verlängerten progressionsfreien Überlebens ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die EGFR+ Gesamtpopulation in Bezug auf die Morbidität beansprucht.

Die Auswertung der Krankheitssymptomatik anhand des LCSS zeigt, dass sich die Hinzunahme von Nectinumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierter Chemotherapie über den gesamten LCSS-Erhebungszeitraum nicht in signifikanten Unterschieden bzgl. der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome im Vergleich zur Chemotherapie alleine niederschlägt. Dies betrifft die Krankheitssymptome Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Schmerzen und folglich den ASBI.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war unter der Hinzunahme von Nectinumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierter Chemotherapie nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Chemotherapie allein. Weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Zusatznutzen im Sinn eines Schadens sind somit bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität belegt.

Zu den im GC+N-Arm am häufigsten berichteten UE nach AESI/konsolidierten Begriffen mit statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschieden zählten die Hautreaktionen und Hypomagnesiämien. Die Zeit bis zum Auftreten von Hautreaktionen und Hypomagnesiämien war im GC+N-Arm im Vergleich zum GC-Arm statistisch signifikant verkürzt. Bei beiden Ereignissen handelt es sich um bekannte Klasseneffekte von anti-EGFR-Antikörpern.

Generell sind die Hautreaktionen einschließlich des Hautausschlags gut behandelbar und reversibel. Oft klingen die Zeichen und Symptome bereits während der Behandlung wieder ab, spätestens jedoch nach Beendigung der Behandlung. Das Management der Hautreaktionen kann präemptiv (prophylaktisch) und/oder reaktiv erfolgen und ist im klinischen Alltag etablierte Routine.

Mittels regelmäßiger Überwachung der Serum-Magnesiumspiegel und einer gegebenenfalls durchzuführenden Supplementationstherapie ist auch die Hypomagnesiämie gut beherrschbar.

Zusammenfassend entsprach das beobachtete Sicherheitsprofil den unter einer Inhibition des EGFR in Kombination mit einer Cisplatin- und Gemcitabin-basierter Chemotherapie zu erwartendem Spektrum. Die Hinzunahme von Nectinumab zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierter Chemotherapie führte zu keiner Erhöhung der mit einer Chemotherapie assoziierten Toxizitäten. Es wurde auch keine gesteigerte Inzidenz von Therapieabbrüchen unter Nectinumab beobachtet.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie (nicht)-schwerwiegende/(nicht) schwere Nebenwirkungen wird ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden im Ausmaß gering abgeleitet.

Der Aspekt einer erhöhten Belastung durch UE im GC+N-Arm spiegelt sich nicht in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, welche in beiden Behandlungsarmen vergleichbar war. Keiner der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung wies auf einen Nachteil zuungunsten GC+N hin.

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

Diese Einstufung beruht darauf, dass es unter einer Therapie mit GC+N in einer palliativen Behandlungssituation zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens mit beträchtlichem Ausmaß bei einem akzeptablen Beschwerdebild bzgl. des Sicherheitsprofils kommt und einer gleichbleibenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Aussagekraft der Nachweise für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurde aufgrund des insgesamt als niedrig eingeschätzten Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch eingestuft. Entsprechend der Methoden des IQWiG wird aufgrund der hohen Ergebnissicherheit sowie dem Vorliegen von einer qualitativ hochwertigen Studie die Aussagekraft für einen Zusatznutzen als Hinweis gewertet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Durch den insgesamt hohen Anteil kaukasischer Patienten von über 80%, und den ebenfalls relativ hohen Anteil von Patienten aus Deutschland (ca. 10% der ITT EGFR+ Population) können wesentliche Bedingungen für eine Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als erfüllt gelten. Dies gilt auch für die demographischen Faktoren bei Studieneintritt (Geschlecht und das Alter).

Zusammenfassung der SQUIRE Studien-Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten aus Deutschland

Insgesamt nahmen 108 Patienten aus Deutschland an der SQUIRE Studie teil. Von den 108 Patienten wiesen 96 Patienten einen EGFR exprimierenden Tumor auf.

Bezogen auf die ITT EGFR+ Population wurden 42 Patienten im GC+N-Arm und 54 Patienten im GC-Arm aus Deutschland ausgewertet.

Das mediane Alter (min-max) der deutschen Patienten über beide Behandlungsarme betrug 64,0 (47-75) Jahre. Ca. 45% der Patienten war ≥ 65 Jahre alt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten war männlich (75% Männer vs. 25% Frauen) und kaukasischer ethnischer

Zugehörigkeit (ca. 98%). Die meisten Patienten hatten einen ECOG PS 0 (54,2%), gefolgt von ECOG PS 1 (42,7%) und ECOG PS 2 (3,1%). Über 95% der Patienten waren Raucher.

Die demographischen und Baselinecharakteristika der deutschen Patienten waren zwischen den Behandlungsarmen sehr ausgeglichen und entsprechen den demografischen Charakteristika der Zielpopulation.

Hinsichtlich der Verteilung von Baseline-Krankheitscharakteristika zeigten sich leichte Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsarmen für die von Metastasen betroffenen Organe. Insbesondere traten Leber- und Gehirnetastasen häufiger im GC+N-Arm auf, während die Inzidenz für Knochen- und Pleura-Metastasen im GC-Arm höher war.

In beiden Behandlungsarmen erhielten $\geq 50\%$ der Patienten eine systemische Folgetherapie (50% im GC+N-Arm und 55% im GC-Arm), wobei die Anwendung von Docetaxel, Erlotinib oder Gemcitabin am häufigsten beobachtet wurde [111].

Bezogen auf die Patienten mit einem EGFR exprimierenden Tumor zeigten Patienten aus Deutschland unter GC+N eine mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4 Monate im Vergleich zu Patienten im GC-Arm (12,4 Monate vs. 8,4 Monate) mit einer Reduktion des Sterberisikos um 41% (HR = 0,59; 95% KI [0,37; 0,94]; p = 0,0262).

Abbildung 4-5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben sowie deskriptive Maßzahlen und die Ergebnisse des Behandlungsarm-Vergleichs.

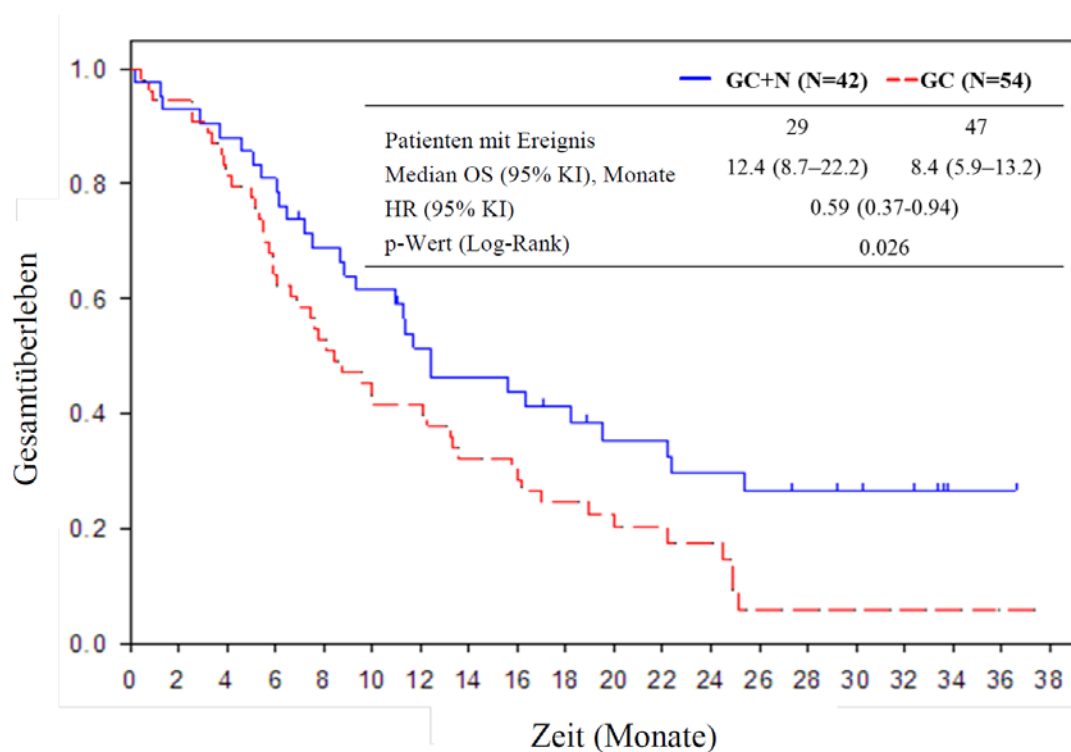


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben in der RCT SQUIRE (ITT EGFR+ Population – Subgruppe der Patienten aus Deutschland)

Auch das progressionsfreie Überleben war im GC+N-Arm um median 2 Monate verlängert im Vergleich zum GC-Arm (6,2 Monate vs. 4,2 Monate) mit einer HR von 0,56; 95% KI [0,33; 0,95]; $p = 0,0289$.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (ermittelt anhand des LCSS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ermittelt anhand des EQ-5D und LCSS) zeigten sich bei deutschen Patienten keine Behandlungsarm-Unterschiede mit Ausnahme des Symptoms Appetitverlust, für welchen im GC+N-Arm die Verschlechterung im Vergleich zum GC-Arm verzögert eintrat.

Das beobachtete Sicherheitsprofil in der Subgruppe der Patienten aus Deutschland entsprach dem Sicherheitsprofil der (Gesamt-) Safety EGFR+ Population.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppe der Patienten aus Deutschland im Kontext der Gesamtstudienpopulation

Für die beobachteten Unterschiede hinsichtlich des zusätzlichen Vorteils im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben zugunsten GC+N in der deutschen Subgruppe im Vergleich zur (Gesamt) EGFR+ Population könnten eventuell makroökonomische Faktoren und Besonderheiten in den Gesundheitssystemen eine Rolle spielen. Die kürzlich publizierte EUROCORE-5 Studie beschreibt regional auftretende Unterschiede zwischen europäischen Ländern hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Lungenkarzinom [145]. Das Gesamtüberleben korreliert mit makroökonomischen Faktoren, insbesondere mit dem Ausmaß von Investitionen in die regionalen Gesundheitssysteme [146]. Daher könnte das zusätzlich verbesserte Gesamtüberleben unter GC+N in der deutschen Subgruppe (und in der Subpopulation der westeuropäischen Länder) eventuell mit Unterschieden in den Gesundheitssystemen und der routinemäßigen Patientenversorgung zusammenhängen, welche Ungleichgewichte zur Gesamtpopulation beispielsweise im Zugang zu einer optimalen Versorgung verursachen [147, 148].

An dieser Stelle ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse zur deutschen Subgruppen aus einer präspezifizierten, exploratorischen Analyse hervorgehen. Die SQUIRE Studie war nicht nach Ländereffekten gepowert.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.1.1.1) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

SQUIRE-Studie (I4X-IE-JFCC [CP11-0806]):

Studienberichte und zusätzliche Auswertungen zur SQUIRE Studie: [79-81, 149]

Eli Lilly and Company. Clinical Trial Protocol: IMCL CP11-0806 V6.0. Stand: 14.05.2013. 2013.

Eli Lilly and Company. IMCL CP11-0806; I4X-IE-JFCC; SQUIRE: SAP 4.0. 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). Stand: 18.06.2013. 2013.

Eli Lilly and Company. Translational Research (EGFR Immunohistochemistry) Statistical Analysis Plan for Study CP11-0806 (I4X-IE-JFCC): 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). Stand: 26.02.2014. 2014.

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.

Publikation zur SQUIRE-Studie: [101]

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.

Studienregistereinträge zur SQUIRE-Studie: [102-105]

Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: NCT00981058. First-line Treatment of Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With Necitumumab and Gemcitabine-Cisplatin (SQUIRE) [online]. Stand: 11.11.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00981058?term=SQUIRE&rank=2> [Zugriff: 26.01.2016]. 2014.

Eli Lilly and Company. ICTRP: EUCTR2009-013838-25-BE. 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) - SQUIRE [online]. Stand: 27.01.2014. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013838-25-BE> [Zugriff: 26.01.2016]. 2014.

Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2009-013838-25. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013838-25/DE> [Zugriff: 26.01.2016].

Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2009-013838-25. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html> [Zugriff: 26.01.2016].

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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.

3. 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.

4. Lilly Deutschland GmbH. GEMZAR®: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2015.

5. 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.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - zuletzt geändert am 18. Dezember 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2 in Kraft getreten am 16. April 2015 [online]. Stand: 16.04.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf [Zugriff: 07.05.2015]. 2015.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2 [online]. Stand: 22.04.2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Zugriff: 20.01.2016]. 2015.

8. Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. Journal of the National Cancer Institute 2000; 92(3): 205-216.

9. 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.
10. Peters, S., Adjei, A. A., Gridelli, C., Reck, M., Kerr, K. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii56-64.
11. 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. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii27-39.
12. Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., Brandl, T., Huber, B. et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer* 2004; 91(3): 504-11.
13. Herschbach, P., Dinkel, A. Fear of progression. *Recent Results Cancer Res* 2014; 197: 11-29.
14. Cleeland, C. S., Zhao, F., Chang, V. T., Sloan, J. A., O'Mara, A. M. et al. The symptom burden of cancer: Evidence for a core set of cancer-related and treatment-related symptoms from the Eastern Cooperative Oncology Group Symptom Outcomes and Practice Patterns study. *Cancer* 2013; 119(24): 4333-40.
15. Chouaid, C., Agulnik, J., Goker, E., Herder, G. J., Lester, J. F. et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Journal of Thoracic Oncology* 2013; 8(8): 997-1003.
16. 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.
17. Mühlbacher, A. C., Bethge, S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European Journal of Health Economics* 2015; 16(6): 657-70.

18. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4) [online]. Stand: 12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 2012.

19. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012) [online]. Stand: 11.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 2012.

20. Cherny, N. I., Sullivan, R., Dafni, U., Kerst, J. M., Sobrero, A. et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of Oncology* 2015; 26(8): 1547-1573.

21. Enzmann, H., Broich, K. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2013; 107(2): 120-8.

22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V Crizotinib [online]. Stand: 06.03.2013. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Crizotinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020130306.pdf> [Zugriff: 20.01.2016]. 2013.

23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Afatinib [online]. Stand: 10.03.2014. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Afatinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020140314.pdf> [Zugriff: 20.01.2016]. 2014.

24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nintedanib [online]. Stand: 22.04.2015. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Nintedanib%20DGHO%20Stellungnahme%2020150422.pdf> [Zugriff: 20.01.2016]. 2015.

25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. Stand: 26.11.2010. URL:

<https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf> [Zugriff: 05.02.2016]. 2010.

26. Hollen, P. J., Gralla, R. J., Kris, M. G., Cox, C., Belani, C. P. et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. Psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. *Cancer* 1994; 73(8): 2087-98.
27. Browning, K. K., Ferketich, A. K., Otterson, G. A., Reynolds, N. R., Wewers, M. E. A psychometric analysis of quality of life tools in lung cancer patients who smoke. *Lung Cancer* 2009; 66(1): 134-9.
28. Hollen, P. J., Gralla, R. J., Kris, M. G., Eberly, S. W., Cox, C. Normative data and trends in quality of life from the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Support Care Cancer* 1999; 7(3): 140-8.
29. de Marinis, F., Pereira, J. R., Fossella, F., Perry, M. C., Reck, M. et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1): 30-6.
30. Miller, V. A., Rigas, J. R., Francis, P. A., Grant, S. C., Pisters, K. M. et al. Phase II trial of a 75-mg/m² dose of docetaxel with prednisone premedication for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 75(4): 968-72.
31. Lutz, S. T., Huang, D. T., Ferguson, C. L., Kavanagh, B. D., Tercilla, O. F. et al. A retrospective quality of life analysis using the Lung Cancer Symptom Scale in patients treated with palliative radiotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1997; 37(1): 117-22.
32. Dancey, J., Shepherd, F. A., Gralla, R. J., Kim, Y. S. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43(2): 183-94.
33. Svobodnik, A., Yang, P., Novotny, P. J., Bass, E., Garces, Y. I. et al. Quality of life in 650 lung cancer survivors 6 months to 4 years after diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(8): 1024-30.

34. Wang, L., Liao, M. L., Li, L. Y., Wan, H. Y., Xu, N. et al. Clinical benefit of gemcitabine plus cisplatin 3-week regimen for patients with advanced non-small cell lung cancer: a prospective observational study. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117(11): 1607-10.
35. Lilenbaum, R. C., Chen, C. S., Chidiac, T., Schwarzenberger, P. O., Thant, M. et al. Phase II randomized trial of vinorelbine and gemcitabine versus carboplatin and paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(1): 97-101.
36. Belani, C. P., Pereira, J. R., von Pawel, J., Pluzanska, A., Gorbounova, V. et al. Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial. *Lung Cancer* 2006; 53(2): 231-9.
37. Iranzo, V., Sirera, R., Carrato, A., Cabrera, A., Jantus, E. et al. Phase II clinical trial with gemcitabine and paclitaxel sequential monotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (SLCG 01-04). *Clin Transl Oncol* 2011; 13(6): 411-8.
38. Lilenbaum, R., Socinski, M. A., Altorki, N. K., Hart, L. L., Keresztes, R. S. et al. Randomized phase II trial of docetaxel/irinotecan and gemcitabine/irinotecan with or without celecoxib in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(30): 4825-32.
39. Gralla, R. J., Edelman, M. J., Detterbeck, F. C., Jahan, T. M., Loesch, D. M. et al. Assessing quality of life following neoadjuvant therapy for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): results from a prospective analysis using the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Support Care Cancer* 2009; 17(3): 307-13.
40. Belani, C. P., Brodowicz, T., Ciuleanu, T. E., Krzakowski, M., Yang, S. H. et al. Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 292-9.
41. Obasaju, C., Bowman, L., Wang, P., Shen, W., Winfree, K. B. et al. Identifying the target NSCLC patient for maintenance therapy: an analysis from a placebo-controlled, phase III trial of maintenance pemetrexed (H3E-MC-JMEN). *Ann Oncol* 2013; 24(6): 1534-42.
42. Iyer, S., Roughley, A., Rider, A., Taylor-Stokes, G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2014; 22(1): 181-7.

43. Zarogoulidou, V., Panagopoulou, E., Papakosta, D., Petridis, D., Porpodis, K. et al. Estimating the direct and indirect costs of lung cancer: a prospective analysis in a Greek University Pulmonary Department. *J Thorac Dis* 2015; 7(Suppl 1): S12-9.
44. Atherton, P. J., Watkins-Bruner, D. W., Gotay, C., Moinpour, C. M., Satele, D. V. et al. The Complementary Nature of Patient-Reported Outcomes and Adverse Event Reporting in Cooperative Group Oncology Clinical Trials: A Pooled Analysis (NCCTG N0591). *J Pain Symptom Manage* 2015; 50(4): 470-9 e9.
45. Lal, R., Hillerdal, G. N., Shah, R. N., Crosse, B., Thompson, J. et al. Feasibility of home delivery of pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 89(2): 154-60.
46. Iyer, S., Taylor-Stokes, G., Roughley, A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer* 2013; 81(2): 288-93.
47. Hollen, P. J., Gralla, R. J., Kris, M. G., Potanovich, L. M. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *European journal of cancer* 1993; 29A Suppl 1: S51-8.
48. Cooley, M. E., Short, T. H., Moriarty, H. J. Patterns of symptom distress in adults receiving treatment for lung cancer. *J Palliat Care* 2002; 18(3): 150-9.
49. 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.
50. Ipsos GmbH. Tandem Cancer Audit Program 18. Stand: 2014. 2014.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib [online]. Stand: 02.05.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf [Zugriff: 20.01.2016]. 2013.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib

[online]. Stand: 08.05.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf [Zugriff: 20.01.2016]. 2014.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib [online]. Stand: 18.06.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf [Zugriff: 20.01.2016]. 2015.

54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 13.02.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf [Zugriff: 20.01.2016]. 2013.

55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 13.02.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff: 20.01.2016]. 2014.

56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nintedanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 30.03.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-738/2015-03-30_A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff: 20.01.2016]. 2015.

57. European Medicines Agency (EMA). REFLECTION PAPER ON THE REGULATORY GUIDANCE FOR THE USE OF HEALTHRELATED QUALITY OF LIFE (HRQL) MEASURES IN THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS [online]. Stand: 27.07.2005. URL: <http://www.ispor.org/workpaper/emea-hrql-guidance.pdf> [Zugriff: 20.01.2016]. 2005.

58. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry, Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [online]. Stand: 12.2009. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf> [Zugriff: 20.01.2016]. 2009.

59. Brazier, J., Jones, N., Kind, P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res* 1993; 2(3): 169-80.

60. The EuroQol Group EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3): 199-208.

61. Nord, E. EuroQol: health-related quality of life measurement. Valuations of health states by the general public in Norway. *Health Policy* 1991; 18(1): 25-36.
62. Johnson, J. A., Coons, S. J., Ergo, A., Szava-Kovats, G. Valuation of EuroQOL (EQ-5D) health states in an adult US sample. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(4): 421-33.
63. Pickard, A. S., Neary, M. P., Cella, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
64. Trippoli, S., Vaiani, M., Lucioni, C., Messori, A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(8): 855-63.
65. Paz-Ares, L., de Marinis, F., Dediu, M., Thomas, M., Pujol, J. L. et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 247-55.
66. Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., van der Hoek, K., Chia, S. et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 106.
67. Pujol, J. L., Pirker, R., Lynch, T. J., Butts, C. A., Rosell, R. et al. Meta-analysis of individual patient data from randomized trials of chemotherapy plus cetuximab as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 83(2): 211-8.
68. Yorke, J., Lloyd-Williams, M., Smith, J., Blackhall, F., Harle, A. et al. Management of the respiratory distress symptom cluster in lung cancer: a randomised controlled feasibility trial. *Support Care Cancer* 2015; 23(11): 3373-84.
69. Novello, S., Kaiser, R., Mellemegaard, A., Douillard, J. Y., Orlov, S. et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *European journal of cancer* 2015; 51(3): 317-26.

70. Tramontano, A. C., Schrag, D. L., Malin, J. K., Miller, M. C., Weeks, J. C. et al. Catalog and comparison of societal preferences (utilities) for lung cancer health states: results from the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) study. *Med Decis Making* 2015; 35(3): 371-87.

71. Blackhall, F., Kim, D. W., Besse, B., Nokihara, H., Han, J. Y. et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9(11): 1625-33.

72. Hirsh, V., Cadranel, J., Cong, X. J., Fairclough, D., Finncern, H. W. et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). *J Thorac Oncol* 2013; 8(2): 229-37.

73. Langley, R. E., Stephens, R. J., Nankivell, M., Pugh, C., Moore, B. et al. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013; 25(3): e23-30.

74. Gridelli, C., de Marinis, F., Pujol, J. L., Reck, M., Ramlau, R. et al. Safety, resource use, and quality of life in paramount: a phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo after induction pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(11): 1713-21.

75. Schuette, W., Tesch, H., Buttner, H., Krause, T., Soldatenkova, V. et al. Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. *BMC Cancer* 2012; 12: 14.

76. Dolan, P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997; 35(11): 1095-108.

77. de Boer, A. G., van Lanschot, J. J., Stalmeier, P. F., van Sandick, J. W., Hulscher, J. B. et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res* 2004; 13(2): 311-20.

78. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance [online]. Stand: 04.1996. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073122.pdf> [Zugriff: 28.01.2016]. 1996.

79. Eli Lilly and Company. Clinical Trial Protocol: IMCL CP11-0806 V6.0. Stand: 05.2013. 2013.

80. 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.

81. Eli Lilly and Company. IMCL CP11-0806; I4X-IE-JFCC; SQUIRE: SAP 4.0. 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). Stand: 06.2013. 2013.

82. European Medicines Agency (EMA). STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS [online]. Stand: 03.1994. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf [Zugriff: 20.01.2016]. 1994.

83. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, Questions and Answers [online]. Stand: 02.2012. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm189544.pdf> [Zugriff: 20.01.2016]. 2012.

84. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 13.12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf [Zugriff: 20.01.2016]. 2012.

85. 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.

86. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry, Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs [online]. Stand: 22.07.1993. URL: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126835.pdf> [Zugriff: 20.01.2016]. 1993.

87. European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on structure and content of clinical study reports (CPMP/ICH/137/95) [online]. Stand: 06.1996. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002832.pdf [Zugriff: 20.01.2016]. 1996.
88. European Medicines Agency (EMA). GENDER CONSIDERATIONS IN THE CONDUCT OF CLINICAL TRIALS [online]. Stand: 05.01.2005. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500059887.pdf [Zugriff: 20.01.2016]. 2005.
89. Su, Q., Sun, Y. P., Liu, Y. H., Li, Z., Yang, H. Y. et al. Prognostic factors in older patients with advanced non-small cell lung cancer in China. *Tumori* 2014; 100(1): 69-74.
90. Ferketich, A. K., Niland, J. C., Mamet, R., Zornosa, C., D'Amico, T. A. et al. Smoking status and survival in the national comprehensive cancer network non-small cell lung cancer cohort. *Cancer* 2013; 119(4): 847-53.
91. Koch, A., Fohlin, H., Sorenson, S. Prognostic significance of C-reactive protein and smoking in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line palliative chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2009; 4(3): 326-32.
92. Bhatt, V. R., Batra, R., Silberstein, P. T., Loberiza, F. R., Jr., Ganti, A. K. Effect of smoking on survival from non-small cell lung cancer: a retrospective Veterans' Affairs Central Cancer Registry (VACCR) cohort analysis. *Med Oncol* 2015; 32(1): 339.
93. Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., Tanoue, L. T. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136(1): 260-71.
94. Quint, L. E., Tummala, S., Brisson, L. J., Francis, I. R., Krupnick, A. S. et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(1): 246-50.
95. 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.

96. 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. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-55.

97. Lee, P. N., Forey, B. A., Coombs, K. J. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 385.

98. Breen, D., Barlesi, F., Zemerli, M., Doddoli, C., Torre, J. P. et al. Results and impact of routine assessment of comorbidity in elderly patients with non-small-cell lung cancer aged > 80 years. *Clin Lung Cancer* 2007; 8(5): 331-4.

99. European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data CPMP/ICH/289/95 [online]. Stand: 09.1998. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002842.pdf [Zugriff: 20.01.2016]. 1998.

100. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry, Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials [online]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126396.pdf> [Zugriff: 20.01.2016]. 2005.

101. 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. *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 763-774.

102. Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: NCT00981058. First-line Treatment of Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With Necitumumab and Gemcitabine-Cisplatin (SQUIRE) [online]. Stand: 11.11.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00981058?term=SQUIRE&rank=2> [Zugriff: 26.01.2016]. 2014.

103. Eli Lilly and Company. ICTRP: EUCTR2009-013838-25-BE. 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) - SQUIRE [online]. Stand: 27.01.2014. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013838-25-BE> [Zugriff: 26.01.2016]. 2014.

104. Eli Lilly and Company. EU Clinical Trials Register: 2009-013838-25. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013838-25/DE> [Zugriff: 26.01.2016].
105. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2009-013838-25. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html> [Zugriff: 26.01.2016].
106. American Joint Committee of Cancer (AJCC). Lung Cancer Staging, 7. Auflage [online]. URL: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/Lung%20Cancer%20Staging%20Poster%20Updated.pdf> [Zugriff: 26.01.2016]. 2012.
107. Früh, M., Pless, M. EGFR IHC score for selection of cetuximab treatment: Ready for clinical practice? Translational Lung Cancer Research 2012; 1(2): 145-146.
108. European Medicines Agency (EMA). Portrazza: Assessment report [online]. Stand: 17.12.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003886/WC500202696.pdf [Zugriff: 21.03.2016]. 2015.
109. 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.
110. Food and Drug Administration (FDA). ADVICE/INFORMATION REQUEST Necitumumab/SQUIRE. 2009.
111. Lilly Deutschland GmbH. Weitere Analysen zur SQUIRE-Studie. 2016.
112. Lacouture, M. E., Mitchell, E. P., Piperdi, B., Pillai, M. V., Shearer, H. et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010; 28(8): 1351-7.

113. Pinto, C., Barone, C. A., Girolomoni, G., Russi, E. G., Merlano, M. C. et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *The oncologist* 2011; 16(2): 228-38.

114. Eli Lilly and Company. Rapporteur and Co-Rapporteur Day 150 Joint Response Assessment Report. Stand: 31.08.2015. 2015.

115. European Medicines Agency (EMA). CHMP day 180 list of outstanding issues. Stand: 24.09.2015. 2015.

116. Merck KGaA. Erbitux[®] 5 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.12.2015]. 2014.

117. Amgen Europe B.V. Vectibix[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2015 [Zugriff: 05.01.2016]. 2015.

118. Ho, W. L., Wong, H., Yau, T. The ophthalmological complications of targeted agents in cancer therapy: what do we need to know as ophthalmologists? *Acta Ophthalmol* 2013; 91(7): 604-9.

119. 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.

120. Vergnenegre, A., Carrato, A., Thomas, M., Jernigan, C., Medina, J. et al. Real-world healthcare resource utilization in a European non-small cell lung cancer population: the EPICLIN-Lung study. *Current medical research and opinion* 2014; 30(3): 463-70.

121. 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.

122. Gandara, D. R., Hammerman, P. S., Sos, M. L., Lara, P. N., Jr., Hirsch, F. R. Squamous cell lung cancer: from tumor genomics to cancer therapeutics. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2015; 21(10): 2236-43.

123. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32(19): 2059-66.

124. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(11): 1835-42.

125. 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.

126. 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. *J Thorac Oncol* 2014; 9(8): 1154-61.

127. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(1): 49-55.

128. 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.

129. 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.

130. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(21): 3543-51.

131. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(8): 1227-34.

132. 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.

133. 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. *J Thorac Oncol* 2010; 5(9): 1416-23.

134. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(17): 2055-62.

135. 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. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2390-6.

136. Burtneß, B., Anadkat, M., Basti, S., Hughes, M., Lacouture, M. E. et al. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7 Suppl 1: S5-21; quiz S22-4.

137. Eli Lilly and Company. Draft EPAR Product Information. 2016.

138. Saif, M. W. Management of hypomagnesemia in cancer patients receiving chemotherapy. *J Support Oncol* 2008; 6(5): 243-8.

139. Lowe, G. D. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol* 2008; 140(5): 488-95.

140. Previtali, E., Bucciarelli, P., Passamonti, S. M., Martinelli, I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* 2011; 9(2): 120-38.

141. Chew, H. K., Davies, A. M., Wun, T., Harvey, D., Zhou, H. et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 2008; 6(4): 601-8.

142. Moore, R. A., Adel, N., Riedel, E., Bhutani, M., Feldman, D. R. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(25): 3466-73.

143. Numico, G., Garrone, O., Dongiovanni, V., Silvestris, N., Colantonio, I. et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2005; 103(5): 994-9.

144. Petrelli, F., Cabiddu, M., Borgonovo, K., Barni, S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2012; 23(7): 1672-9.

145. Francisci, S., Minicozzi, P., Pierannunzio, D., Ardanaz, E., Eberle, A. et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: Results from the EUROCORE-5 study. *European journal of cancer* 2015.

146. Baili, P., Di Salvo, F., Marcos-Gragera, R., Siesling, S., Mallone, S. et al. Age and case mix-standardised survival for all cancer patients in Europe 1999-2007: Results of EUROCORE-5, a population-based study. *European journal of cancer* 2015: 2120–2129.

147. Sant, M., Minicozzi, P., Primic-Zakelj, M., Otter, R., Francisci, S. et al. Cancer survival in Europe, 1999-2007: Doing better, feeling worse? *European journal of cancer* 2015; 51: 2101-2103.

148. Kim, H. S., Mitsudomi, T., Soo, R. A., Cho, B. C. Personalized therapy on the horizon for squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2013; 80(3): 249-55.

149. Eli Lilly and Company. Translational Research (EGFR Immunohistochemistry) Statistical Analysis Plan for Study CP11-0806 (I4X-IE-JFCC): 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). Stand: 26.02.2014. 2014.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	03.02.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Suche in „ALL TEXT“, Einschränkung auf „trials“.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"11F8"	3
2	"IMC-11F8"	3
3	"LY-3012211"	0
4	LY3012211	2
5	necitumumab	8
6	portrazza	0
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	8
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 in Trials (Word variations have been searched)	7

Datenbankname	Embase® Embase Alert®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	03.02.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien <u>angelehnt</u> an Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S20	"11F8"	61°
S21	"IMC-11F8"	47°
S22	"LY-3012211"	0°
S23	LY3012211	4°
S24	necitumumab	134°
S25	portrazza	3°
S27	ti(random*) OR ab(random*)	1.149.698*
S28	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	255.175*
S29	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	181.616*
S30	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	295.614*
S31	S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25	168°
S32	S27 OR S28 OR S29 OR S30	1.390.003*
S33	S31 AND S32	36°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	03.02.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut (http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pubmed.htm). Die Syntax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	"11F8"	20°
S2	"IMC-11F8"	7°
S3	"LY-3012211"	0°
S4	LY3012211	0°
S5	necitumumab	29°
S6	portrazza	1°
S7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	44°
S8	ti(randomized) OR ab(randomized)	434.712*
S9	ti(randomly) OR ab(randomly)	245.410*
S10	ti(placebo) OR ab(placebo)	172.843*
S11	ti(trial)	199.298*
S12	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	174.145*
S13	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	10.415*
S14	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	89.946*
S15	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	404.120*
S16	S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8	1.049.061*
S17	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.169.640*
S18	S16 NOT S17	968.561*
S19	S18 AND S7	11°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.02.2016
Suchstrategie	"11F8" OR "IMC-11F8" OR "LY-3012211" OR "LY3012211" OR necitumumab OR portrazza
Treffer	15
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	14
Einschluss	1 (SQUIRE)

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.02.2016
Suchstrategie	"11F8" OR "IMC-11F8" OR "LY-3012211" OR "LY3012211" OR necitumumab OR portrazza
Treffer	45 Einträge für 19 Studien Duplikate: 4 Verbleibende Treffer: 15
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	14
Einschluss	1 (SQUIRE)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	01.02.2016
Suchstrategie	"11F8" OR "IMC-11F8" OR "LY-3012211" OR "LY3012211" OR necitumumab OR portrazza
Treffer	6
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	5
Einschluss	1 (SQUIRE)

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.02.2016
Suchstrategie	<p>Suche jedes Begriffs jeweils in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</p> <p>Suche A: "11F8" ODER "IMC-11F8" ODER "LY-3012211"</p> <p>Suche B: "LY3012211" ODER necitumumab ODER portrazza</p>
Treffer	<p>Suche A: 3 Einträge</p> <p>Suche B: 3 Einträge</p> <p>Duplikate: 3</p> <p>Verbleibende Treffer: 3</p>
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	2
Einschluss	1 (SQUIRE)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[1]	2006-003147-23.	ICTRP: 2006-003147-23. Estudio de Fase 2 abierto, multicentrico para evaluar la eficacia y tolerancia del IMC-11F8 en combinación con 5-FU/FA y Oxaliplatin (Folfox-6 modificado) en paciente con un cáncer colorectal no tratado, localmente avanzado o metastasico [online]. Stand: 19.03.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003147-23-ES [Zugriff: 03.02.2016]. 2012.	A5
[2]	2009-012574-12	ICTRP: 2009-012574-12. A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - INSPIRE [online]. Stand: 07.12.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012574-12-AT [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A1
[3]	2012-003201-96	ICTRP: 2012-003201-96. A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 25.01.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003201-96-NL [Zugriff: 03.02.2016]. 2016.	A5
[4]	2012-003214-13	ICTRP: 2012-003214-13. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 31.03.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003214-13-DE [Zugriff: 03.02.2016]. 2013.	A2/A3
[5]	NCT00801177	ICTRP: NCT00801177. Phase I Study of the Fully Human Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Monoclonal Antibody IMC-11F8 in Patients With Solid Tumors Who Have Failed Standard Therapy [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00801177 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A5
[6]	NCT01088464	ICTRP: NCT01088464. A Phase 1 Study of IMC-11F8 in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 05.11.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088464 [Zugriff: 03.02.2016]. 2013.	A5

[7]	NCT01606748	ICTRP: NCT01606748. An Open-Label, Non-controlled, Non-randomized Sequential Design, Drug-Interaction Study of Necitumumab (IMC-11F8) in Combination With Gemcitabine-Cisplatin in Patients With Advanced Solid Cancers [online]. Stand: 12.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606748 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A5
[8]	NCT01624467	ICTRP: NCT01624467. A Study to Determine Whether Necitumumab (IMC-11F8) Monotherapy Affects the Corrected QT (QTc) Interval in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 03.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624467 [Zugriff: 01.02.2015]. 2015.	A5
[9]	NCT01763788	ICTRP: NCT01763788. An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study to Evaluate Necitumumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in the First-Line Treatment of Patients With Advanced (Stage IV) Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 23.11.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763788 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A8
[10]	NCT02392507	ICTRP: NCT02392507. A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Nab®-Paclitaxel (Abraxane®) and Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (LY3012211) in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 18.01.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392507 [Zugriff: 03.02.2016]. 2016.	A5
[11]	NCT02411591	ICTRP: NCT02411591. A Single-Arm, Multicenter, Phase 1b Study With an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of Necitumumab in Combination With Abemaciclib in Treatment of Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 04.01.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411591 [Zugriff: 03.02.2016]. 2016.	A5
[12]	NCT02443337	ICTRP: NCT02443337. A Phase II Study of the Combination of LY3023414 and Necitumumab After First-Line Chemotherapy for Metastatic Squamous Non-small Cell Carcinoma of the Lung [online]. Stand: 07.12.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443337 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A5
[13]	NCT02451930	ICTRP: NCT02451930. A Single-Arm, Multicenter, Phase 1b Study With an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab With Pembrolizumab in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 18.01.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451930 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A5
[14]	NCT02496663	ICTRP: NCT02496663. A Phase I Trial of AZD9291 and Necitumumab in EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer After Progression on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor [online]. Stand: 31.12.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496663 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A5

Clinicaltrials.gov			
[15]	NCT00801177	Clinicaltrials.gov: NCT00801177. Study of IMC-11F8 in Patients With Tumors Who Have Not Responded to Standard Therapy [online]. Stand: 11.10.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801177 [Zugriff: 03.02.2016]. 2010.	A5
[16]	NCT00835185	Clinicaltrials.gov: NCT00835185. Study of IMC-11F8 in Participants With Colorectal Cancer [online]. Stand: 21.12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835185 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A5
[17]	NCT00982111	Clinicaltrials.gov: NCT00982111. First-line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer With Necitumumab (IMC-11F8) and Pemetrexed-Cisplatin [online]. Stand: 11.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982111 [Zugriff: 03.02.2016]. 2014.	A1
[18]	NCT01088464	Clinicaltrials.gov: NCT01088464. Study of IMC-11F8 in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 05.11.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088464 [Zugriff: 03.02.2016]. 2013.	A5
[19]	NCT01606748	Clinicaltrials.gov: NCT01606748. A Drug-Interaction Study of Necitumumab (IMC-11F8) in Combination With Gemcitabine-Cisplatin [online]. Stand: 30.03.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606748 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015	A5
[20]	NCT01624467	Clinicaltrials.gov: NCT01624467. A Study of Necitumumab Monotherapy and the QT/QTc Interval in Patient With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 21.12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624467 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A5
[21]	NCT01763788	Clinicaltrials.gov: NCT01763788. A Study of Necitumumab in the First-Line Treatment of Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 12.11.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763788 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A8
[22]	NCT01769391	Clinicaltrials.gov: NCT01769391. A Study of Necitumumab and Chemotherapy in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769391 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A2/A3
[23]	NCT01788566	Clinicaltrials.gov: NCT01788566. A Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab in the First-Line Treatment of Participants With Squamous Lung Cancer [online]. Stand: 29.06.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788566 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A5
[24]	NCT02392507	Clinicaltrials.gov: NCT02392507. A Study of Nab-Paclitaxel and Carboplatin Plus Necitumumab (LY3012211) in Participants With Stage IV Squamous NSCLC [online]. Stand: 08.01.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392507 [Zugriff: 03.02.2016]. 2016.	A5

[25]	NCT02411591	Clinicaltrials.gov: NCT02411591. A Study of Necitumumab and Abemaciclib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 21.12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411591 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A5
[26]	NCT02443337	Clinicaltrials.gov: NCT02443337. A Study of LY3023414 and Necitumumab in Squamous Lung Cancer [online]. Stand: 09.11.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443337 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A5
[27]	NCT02451930	Clinicaltrials.gov: NCT02451930. A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC [online]. Stand: 08.01.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930 [Zugriff: 03.02.2016]. 2016.	A5
[28]	NCT02496663	Clinicaltrials.gov: NCT02496663. EGFR Inhibitor AZD9291 and Necitumumab in Treating Patients With EGFR-Positive Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor [online]. Stand: 31.12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663 [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.	A5
EU-CTR			
[29]	2006-003147-23	EU-CTR: 2006-003147-23. Estudio de Fase 2 abierto, multicentrico para evaluar la eficacia y tolerancia del IMC-11F8 en combinación con 5-FU/FA y Oxaliplatino (Folfox-6 modificado) en paciente con un cáncer colorectal no tratado, localmente avanzado o metastásico [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003147-23 [Zugriff: 03.02.2016].	A1
[30]	2009-012574-12	EU-CTR: 2009-012574-12. A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012574-12 [Zugriff: 03.02.2016].	A1
[31]	2012-003201-96	EU-CTR: 2012-003201-96. A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003201-96 [Zugriff: 03.02.2016].	A5
[32]	2012-003214-13	EU-CTR: 2012-003214-13. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003214-13 [Zugriff: 03.02.2016].	A2/A3

[33]	2014-005042-21	EU-CTR: 2014-005042-21. A Single-Arm, Multicenter, Phase 1b Study with an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of Necitumumab in Combination with Abemaciclib in Treatment of Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005042-21 [Zugriff: 03.02.2016].	A5
PharmNet.Bund - Klinische Prüfungen			
[34]	2009-012574-12	PharmNet.Bund: 2009-012574-12. A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 03.02.2016].	A1
[35]	2012-003214-13	PharmNet.Bund: 2012-003214-13. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 03.02.2016].	A2/A3

1. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2006-003147-23. Estudio de Fase 2 abierto, multicentrico para evaluar la eficacia y tolerancia del IMC-11F8 en combinación con 5-FU/FA y Oxaliplatino (Folfox-6 modificado) en paciente con un cáncer colorectal no tratado, localmente avanzado o metastásico [online]. Stand: 19.03.2012. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003147-23-ES> [Zugriff: 03.02.2016]. 2012.

2. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2009-012574-12. A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - INSPIRE [online]. Stand: 07.12.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012574-12-AT> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.

3. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2012-003201-96. A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 25.01.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003201-96-NL> [Zugriff: 03.02.2016]. 2016.

4. Eli Lilly and Company. ICTRP: 2012-003214-13. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 31.03.2013. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003214-13-DE> [Zugriff: 03.02.2016]. 2013.
5. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT00801177. Phase I Study of the Fully Human Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Monoclonal Antibody IMC-11F8 in Patients With Solid Tumors Who Have Failed Standard Therapy [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00801177> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
6. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01088464. A Phase 1 Study of IMC-11F8 in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 05.11.2013. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088464> [Zugriff: 03.02.2016]. 2013.
7. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01606748. An Open-Label, Non-controlled, Non-randomized Sequential Design, Drug-Interaction Study of Necitumumab (IMC-11F8) in Combination With Gemcitabine-Cisplatin in Patients With Advanced Solid Cancers [online]. Stand: 12.02.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606748> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
8. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01624467. A Study to Determine Whether Necitumumab (IMC-11F8) Monotherapy Affects the Corrected QT (QTc) Interval in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 03.08.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624467> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
9. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT01763788. An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study to Evaluate Necitumumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in the First-Line Treatment of Patients With Advanced (Stage IV) Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 23.11.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763788> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
10. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT02392507. A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Nab®-Paclitaxel (Abraxane®) and Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (LY3012211) in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 18.01.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392507> [Zugriff: 03.02.2016]. 2016.

11. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT02411591. A Single-Arm, Multicenter, Phase 1b Study With an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of Necitumumab in Combination With Abemaciclib in Treatment of Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 04.01.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411591> [Zugriff: 03.02.2016]. 2016.
12. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT02443337. A Phase II Study of the Combination of LY3023414 and Necitumumab After First-Line Chemotherapy for Metastatic Squamous Non-small Cell Carcinoma of the Lung [online]. Stand: 07.12.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443337> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
13. Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT02451930. A Single-Arm, Multicenter, Phase 1b Study With an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab With Pembrolizumab in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 18.01.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451930> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
14. National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT02496663. A Phase I Trial of AZD9291 and Necitumumab in EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer After Progression on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor [online]. Stand: 31.12.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496663> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
15. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT00801177. Study of IMC-11F8 in Patients With Tumors Who Have Not Responded to Standard Therapy [online]. Stand: 11.10.2010. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801177> [Zugriff: 03.02.2016]. 2010.
16. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT00835185. Study of IMC-11F8 in Participants With Colorectal Cancer [online]. Stand: 21.12.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835185> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
17. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT00982111. First-line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer With Necitumumab (IMC-11F8) and Pemetrexed-Cisplatin [online]. Stand: 11.2014. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982111> [Zugriff: 03.02.2016]. 2014.

18. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01088464. Study of IMC-11F8 in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 05.11.2013. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088464> [Zugriff: 03.02.2016]. 2013.
19. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01606748. A Drug-Interaction Study of Nectinumab (IMC-11F8) in Combination With Gemcitabine-Cisplatin [online]. Stand: 30.03.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606748> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
20. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01624467. A Study of Nectinumab Monotherapy and the QT/QTc Interval in Patient With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 21.12.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624467> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
21. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01763788. A Study of Nectinumab in the First-Line Treatment of Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 12.11.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763788> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
22. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01769391. A Study of Nectinumab and Chemotherapy in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769391> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
23. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT01788566. A Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Nectinumab in the First-Line Treatment of Participants With Squamous Lung Cancer [online]. Stand: 29.06.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788566> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
24. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02392507. A Study of Nab-Paclitaxel and Carboplatin Plus Nectinumab (LY3012211) in Participants With Stage IV Squamous NSCLC [online]. Stand: 08.01.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392507> [Zugriff: 03.02.2016]. 2016.
25. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02411591. A Study of Nectinumab and Abemaciclib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 21.12.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411591> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.

26. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02443337. A Study of LY3023414 and Necitumumab in Squamous Lung Cancer [online]. Stand: 09.11.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443337> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
27. Eli Lilly and Company. Clinicaltrials.gov: NCT02451930. A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC [online]. Stand: 08.01.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930> [Zugriff: 03.02.2016]. 2016.
28. National Cancer Institute (NCI). Clinicaltrials.gov: NCT02496663. EGFR Inhibitor AZD9291 and Necitumumab in Treating Patients With EGFR-Positive Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor [online]. Stand: 31.12.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663> [Zugriff: 03.02.2016]. 2015.
29. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2006-003147-23. Estudio de Fase 2 abierto, multicentrico para evaluar la eficacia y tolerancia del IMC-11F8 en combinación con 5-FU/FA y Oxaliplatino (Folfox-6 modificado) en paciente con un cáncer colorectal no tratado, localmente avanzado o metastasico [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003147-23 [Zugriff: 03.02.2016].
30. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2009-012574-12. A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012574-12 [Zugriff: 03.02.2016].
31. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2012-003201-96. A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003201-96 [Zugriff: 03.02.2016].
32. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2012-003214-13. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003214-13 [Zugriff: 03.02.2016].

33. Eli Lilly and Company. EU-CTR: 2014-005042-21. A Single-Arm, Multicenter, Phase 1b Study with an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of Necitumumab in Combination with Abemaciclib in Treatment of Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005042-21 [Zugriff: 03.02.2016].

34. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2009-012574-12. A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 03.02.2016].

35. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: 2012-003214-13. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab(IMC-11F8) Versus Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 03.02.2016].

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-125 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-125 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SQUIRE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IV, gemäß Staging Manual des American Joint Committee on Cancer (AJCC) in der 7. Auflage, die in der Erstlinientherapie mit Necitumumab plus Gemcitabin / Cisplatin-Chemotherapie (GC+N-Arm) behandelt wurden vs. Patienten, die nur mit einer Chemotherapie-Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin (GC-Arm) behandelt wurden.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS). • Objektive Ansprechrate (ORR). • Dauer bis zum Therapieversagen (TTF). • Sicherheitsprofil von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin. • Pharmakokinetik (PK) von Necitumumab (nur im GC+N-Arm). • Immunogenität von Necitumumab (nur im GC+N-Arm). • Gesundheitsstatus. <p>Explorative Zielkriterien</p> <p>Korrelation zwischen Biomarkern (hinsichtlich des EGFR-vermittelten Signalwegs und den Wirkmechanismus von Necitumumab) sowie der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte, wie nachfolgend aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorgewebe: In die Untersuchung gingen möglicherweise, jedoch nicht ausschließlich die folgenden Biomarker ein: EGFR-Proteinexpression (gemessen mittels Immunohistochemie [IHC]), humane EGF-Rezeptor-2 (HER2) und HER3-Proteinexpression (gemessen mittels IHC), und EGFR-Genkopienzahl (gemessen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH]). • Vollblutprobe: In dieser Untersuchung wurde der FCγR-Einzel-nukleotid-Polymorphismen in den Leukozyten bestimmt (gemessen mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion-Methode [PCR]). Weitere Untersuchungen in Bezug auf den EGFR-vermittelten Signalweg und den Necitumumab-Wirkmechanismus wurden ggf. vorgenommen. • Plasma-Proteomik: In dieser Untersuchung war geplant, Proteine mit Bezug zum EGFR-vermittelten Signalweg oder zur ADCC zu bestimmen. Dies konnte folgende Proteine beinhalten: Epiregulin, Amphiregulin, und der transformierende Wachstumsfaktor-α (TGFα). <p>Weitere mit der NSCLC-Ätiologie in Zusammenhang stehende</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Biomarker wurden optional auch mithilfe von Tumorgewebe von Patienten, die dafür eine zusätzliche Einwilligung gaben, ausgewertet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, internationale, randomisierte, 2-armige, offene Phase 3 Studie mit einer geplanten Zahl von 1.080 Patienten, für die ein histologischer oder zytologischer Befund eines plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV (laut AJCC, 7. Auflage) vorlag. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 dem GC+N-Arm (Gemcitabin-Cisplatin + Necitumumab) oder GC-Arm (Gemcitabin-Cisplatin) randomisiert zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG PS (0-1 vs. 2) und geografischer Region (Nordamerika, Europa, und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 23. Juli 2009 (Version 1.0) wurde sechsmal geändert, letztmals am 14. Mai 2013 (Version 6.0):</p> <p>Protokolländerung Nr. 1 (Protokoll Version 2.0 vom 20. April 2010)</p> <p>Auf Antrag der FDA für die parallel laufende Studie CP11-0805/JFCB wurde „Stadium IIIB oder Stadium IV“ NSCLC durchgängig in „Stadium IV“ geändert. Das AJCC Staging Manual (Version 7) erlangte am 01. Januar 2010 Gültigkeit, die Version 2.0 des Protokolls wurde unter Bezugnahme auf diese Version aktualisiert. Durch diese Revision wurden jene Patienten, die gemäß Version 6 des Manuals (und dem vorhergehenden Protokoll) als Stadium IIIB mit anhand eines zytologischen Befunds bestätigtem malignen Pleuraerguss klassifiziert wurden, nun als Stadium IV eingestuft. Daher hatte diese Änderung keine Auswirkung auf die Definition der Studienpopulation.</p> <p>Die Richtlinien für die röntgenologische Auswertung der Erkrankung wurden aufgrund der Empfehlungen des Steering Committee überarbeitet, um der aktuell zur Behandlung der Erkrankung angewandten medizinischen Praxis zu entsprechen.</p> <p>Protokolländerung Nr. 2 (Protokoll Version 2.1 vom 12. Mai 2010)</p> <p>Auf der Titelseite des Protokolls wurde die EUDRACT-Nummer der Studie korrigiert.</p> <p>Protokolländerung Nr. 3 (Protokoll Version 3.0 vom 09. Juni 2011)</p> <p>Diese Protokolländerung umfasste folgende wichtige Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der statistischen Power der Studie von 85% auf 90%, wodurch der Typ-II-Fehler (Wahrscheinlichkeit, die Überlegenheit des GC+N-Arms nicht zu erkennen bzw. den GC-Arm fälschlicherweise als gleichwertig einzuschätzen) von 15% auf 10% reduziert wurde. Hierfür wurde die Fallzahl von 947 auf 1.080 Patienten erhöht. Das in diesem Protokoll angestrebte Hazard Ratio und Signifikanzniveau blieben unverändert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung wichtiger Informationen zur Sicherheit betreffend thromboembolische Ereignisse aus der INSPIRE-Studie (CP11-0805 / I4X-IE-JFCB). <p>Protokolländerung Nr. 4 (Protokoll Version 4.0 vom 11. Oktober 2011)</p> <p>Diese Protokolländerung umfasste lediglich administrative Änderungen und hatte keine Auswirkung auf die Durchführung der Studie oder die geplanten Analysen.</p> <p>Protokolländerung Nr. 5 (Protokoll Version 5.0 vom 28. März 2013)</p> <p>Diese Protokolländerung umfasste folgende wichtige Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Untersuchungen zur Immunogenität auf Basis weiterentwickelter Tests. • Definition von Biomarkeranalysen als explorative Studienziele. Dies reflektiert eine Priorisierung der Biomarkeranalysen auf Basis aktueller wissenschaftlicher Daten. Die aktuelle Liste umfasst Biomarker, welche im vorliegenden Studenumfeld als potentiell prädiktiv erachtet werden. <p>Protokolländerung Nr. 6 (Protokoll Version 6.0 vom 14. Mai 2013)</p> <p>Ein typographischer Fehler wurde in der Studiensynopse korrigiert.</p> <p>Änderungen der geplanten Analysen</p> <p>Der genehmigte SAP vom 04. August 2009 wurde insgesamt dreimal geändert. Der Appendix des Klinischen Studienberichtes enthält die finale Version 4.0 vom 18. Juni 2013.</p> <p>Die letzte Änderung des SAP wurde vor der Schließung der Datenbank (Database Lock) genehmigt; sämtliche in diesem Bericht beschriebenen Analysen erfolgten in Einklang mit dem SAP.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupteinschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch oder zytologisch bestätigtes plattenepitheliales NSCLC mit messbarer oder nicht messbarer Erkrankung (RECIST, Version 1.0) zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie. • Erkrankung im Stadium IV (gem. AJCC-Manual Version 7) bei Aufnahme in die Studie. • Alter \geq 18 Jahre. • ECOG PS von 0-2. • Adäquate Leber-, Nieren und hämatologische Funktionen, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin \leq 1,5 x des oberen Grenzwerts im Normalbereich (ULN), und Aspartat-Transaminase (AST) und Alanin-Transaminase (ALT) \leq 5,0 x des ULN bei Vorliegen von Lebermetastasen oder \leq 2,5 x des ULN, wenn keine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lebermetastasen vorhanden sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum-Kreatinin $\leq 1,2$ x des ULN oder berechnete Kreatinin-Clearance > 50 mL/Minute, ○ Zahl der weißen Blutkörperchen $\geq 3000/\mu\text{L}$, absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$, Hämoglobin $\geq 9,5$ g/dL, und Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{L}$. <ul style="list-style-type: none"> • Für eine Biomarker-Analyse verfügbares archivierte Tumorgewebe. <p>Hauptausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-plattenepitheliales NSCLC (Adenokarzinom / großzelliges Karzinom oder andere histologische NSCLC-Subtypen). • Vorangegangene Anti-Tumor-Therapie mit monoklonalen Antikörpern, Signaltransduktionsinhibitoren oder auf EGFR, VEGF oder VEGF-Rezeptor zielgerichtete Therapien. • Kürzliche Chemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC. Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, waren zur Studienteilnahme qualifiziert, sofern die letzte Verabreichung des adjuvanten Behandlungsregimes zum Zeitpunkt der Randomisierung mindestens 1 Jahr zurücklag. • Großer chirurgischer Eingriff oder jegliche Therapie in Erprobung („investigational therapy“) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung. • Bestrahlung der Brust innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung (außer palliativer Bestrahlung von Knochenläsionen). • Gehirnmetastasen symptomatischer Natur oder eine fortlaufende Behandlung mit Steroiden oder Antikonvulsiva erforderlich. • Vorliegen einer klinisch relevanten koronaren Herzkrankheit (KHK), einer unkontrollierten Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) oder eines Herzinfarktes innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung, einer andauernden oder aktiven Infektion (eine Antibiotikabehandlung erforderlich), einer bedeutsamen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung in der Vergangenheit, einer peripheren Neuropathie des \geq Grades 2 gem. NCI-CTAE (Version 3.0), einer bedeutsamen Flüssigkeitsansammlung im „Dritten Raum“ (Ergüsse in Körperhöhlen), die den Gebrauch einer Drainage erforderte, oder eine andere schwerwiegende, unkontrollierte medizinische oder psychiatrische Störung, die eine adäquate Aufklärung oder Studienteilnahme verhindern würde..

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese multizentrische Studie wurde in 184 Zentren in 26 Ländern unter Beteiligung von 201 Prüfarzten durchgeführt. Der Studiensponsor ImClone Systems ist eine 100%ige Tochtergesellschaft von Eli Lilly.</p> <p>Folgende Länder nahmen an der Studie teil: Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Korea, Kroatien, Österreich, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Singapur, Spanien, Südafrika, Thailand, Taiwan, Ungarn, UK, USA.</p> <p>Die klinischen Daten, welche Lilly während der Studie bereitgestellt wurden, waren bzgl. der Behandlungszuteilung und Studienergebnisse verblindet; unverblindeter Zugang bestand für Lilly lediglich zu Daten über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE). Ein unabhängiges Data Monitoring Committee (IDMC) überwachte während der Studiendauer regelmäßig die Sicherheit.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach erforderlicher Prämedikation (z.B. Antiemetika für Cisplatin / Gemcitabin) erhielten die Patienten im GC+N-Arm folgende Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necitumumab: 800 mg (Fixdosis, intravenös [i.v.]) an Tag 1 und 8 jedes 3-wöchigen-Zyklus • Gemcitabin: 1250 mg/m² (i.v.) an Tag 1 und 8 jedes 3-wöchigen-Zyklus (maximal 6 Zyklen) • Cisplatin: 75 mg/m² (i.v.) an Tag 1 jedes 3-wöchigen-Zyklus (maximal 6 Zyklen) <p>Gemcitabin wurde nach vollständiger Verabreichung der Necitumumab-Infusion gegeben; Cisplatin wurde mindestens 30 Minuten nach der vollständigen Verabreichung der Gemcitabin -Infusion gegeben.</p> <p>Die Patienten im GC-Arm erhielten die folgende Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin: 1250 mg/m² (i.v.) an Tag 1 und 8 jedes 3-wöchigen-Zyklus (maximal 6 Zyklen) • Cisplatin: 75 mg/m² (i.v.) an Tag 1 jedes 3-wöchigen-Zyklus (maximal 6 Zyklen) <p>Wie im GC+N-Arm, sollte auch in diesem Arm Cisplatin mindestens 30 Minuten nach vollständiger Verabreichung der Gemcitabin -Infusion gegeben werden.</p> <p>Die Patienten im GC+N-Arm erhielten Necitumumab in Kombination mit der Gemcitabin-Cisplatin über maximal 6 Zyklen (Bezeichnung im Dossier: Kombinationstherapiephase) oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Nachweis einer Progression mittels radiographischer Untersuchungen, • zur toxizitätsbedingten Beendigung der Behandlung, • zu einer Noncompliance mit dem Studienprotokoll oder • zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten.</p> <p>Nach 6 Zyklen erhielten die Patienten, bei denen keine Progression der Erkrankung festgestellt wurde Necitumumab als Monotherapie (Erhaltungstherapie; Bezeichnung im Dossier: Necitumumab Monotherapie) bis</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Nachweis einer Progression mittels radiographischer Untersuchungen, • zur toxizitätsbedingten Beendigung der Behandlung, • zu einer Noncompliance mit dem Studienprotokoll oder • zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten. <p>Die Patienten im GC-Arm erhielten die Chemotherapie mit Gemcitabin-Cisplatin über maximal 6 Zyklen</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Nachweis einer Progression mittels radiographischer Untersuchungen, • zur toxizitätsbedingten Beendigung der Behandlung, • zu einer Noncompliance mit dem Studienprotokoll oder • zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten. <p>Die Patienten im GC-Arm mit einer mindestens stabilen Krankheit (SD) nach Beendigung der Chemotherapie wurden weiter beobachtet, die Verabreichung einer zusätzlichen systemischen Anti-Tumor-Therapie war nicht gestattet, bis ein Fortschreiten der Krankheit festgestellt wurde (Studienende).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Primärer Endpunkt in dieser Studie war das Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zum Sterbedatum des Patienten (jegliche Todesursache). Patienten, welche das Ende des erweiterten Nachbeobachtungszeitraums (follow-up) überlebten oder die während der Studie aus verschiedenen Gründen nicht mehr nachverfolgt werden konnten (lost-to-follow-up), wurden am letzten Datum zensiert, für welches ihr Überleben bekannt war.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben: Definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten radiographischen Dokumentation eines objektiven Fortschreitens der Erkrankung gemäß RECIST (Version 1.0) oder bis zum Tod unbeachtet der Todesursache. Für Patienten, die verstarben, ohne dass ein Progress der Erkrankung festgestellt wurde, wurde der Todestag als Datum des Fortschreitens der Erkrankung angegeben. Patienten, bei denen kein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde oder lost to follow up waren,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden am Tag ihrer letztmaligen radiographischen Tumorauswertung zensiert. War für einen Patienten weder eine Baseline- oder Post-Baseline radiographische Auswertung verfügbar, wurde der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Verstarb ein Patient oder wurde bei ihm ein Progress festgestellt, nachdem die radiographische Untersuchung 2 Mal oder häufiger in Folge versäumt wurde, erfolgte die Zensur am Tag der letzten röntgenologischen Untersuchung, die vor den versäumten Röntgenuntersuchungen stattfand. Die Anwendung einer neuen Anti-Tumor-Therapie vor dem definitiv festgestellten Fortschreiten der Erkrankung hatte die Zensur am Tag der letzten Röntgenuntersuchung vor Beginn der neuen Therapie zur Folge.</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTF (Dauer bis zum Therapieversagen): Definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur erstmaligen Feststellung eines Fortschreitens der Erkrankung, bis zum Tod, unbeachtet der Todesursache, bis zur vorzeitigen Beendigung der Behandlung (aus allen im eCRF genannten Gründen - außer einer „abgeschlossenen Behandlung“ als Grund im GC-Arm) oder bis zum Beginn einer neuen Anti-Tumor-Therapie. Patienten, bei denen kein Therapieversagen auftrat, wurden am Tag, an dem sie letztmalig eine adäquate Tumorauswertung per Röntgenuntersuchung oder ihre letzte Behandlung erhielten (je nachdem, welcher der beiden Termine zum späteren Zeitpunkt lag), ausgewertet. Patienten, die keine Behandlung erhielten, wurden am Tag der Randomisierung zensiert. • Objektive Ansprechrate (ORR): Diese entspricht dem Anteil der Patienten, bei denen ein bestes Gesamtansprechen als bestätigtes partielle oder komplette Remission (PR + CR) gemäß RECIST (Version 1.0) ab Behandlungsbeginn bis zum Fortschreiten / Wiederauftreten der Erkrankung erreicht wurde (wobei für die Feststellung des Fortschreitens der Erkrankung die kleinsten Messwerte, die seit Behandlungsbeginn dokumentiert wurden, als Referenz dienen). <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitskontrollrate (DCR): Anteil der Patienten, bei denen ein bestes Gesamtansprechen als bestätigtes partielle oder komplette Remission (PR + CR) oder ein stabiler Krankheitsverlauf (PR+CR+SD) gemäß RECIST (Version 1.0) erreicht wurde. <p>Erhebungszeitpunkte siehe Tabelle 4-127.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Protokolländerung Nr. 5 (Protokoll Version 5.0 vom 28.03.2013)</p> <p>Diese Protokolländerung umfasste die Definition von Biomarkeranalysen als explorative Studienziele sowie die Beschreibung des Assessments von Ergebnissen zur Immunogenität auf Basis weiterentwickelter Tests.</p> <p>Vierte Änderung des statistischen Analyseplans (finale Version 4.0 vom 18. Juni 2013)</p> <p>Gegenüber Version 3.0 (28. März 2013) wurde die Definition des GTIC der LCSS (Lung Cancer Symptom Scale) eingefügt und das Kriterium für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einen klinisch relevanten Unterschied zwischen LCSS-Scores als eine Änderung von mindestens 15 mm gegenüber Baseline definiert – anstelle der halben Standardabweichung der Baselinewerte. Die letzte Änderung des SAP wurde vor der Schließung der Datenbank (Database Lock) genehmigt; sämtliche in diesem Bericht beschriebenen Analysen erfolgten in Einklang mit dem SAP.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Zur Festlegung des Stichprobenumfangs von 1.080 Patienten ging man von einem 27-monatigen Aufnahmezeitraum, einem 19-monatigen Nachuntersuchungszeitraum nach Aufnahme des letzten Patienten und einer 1:1-Randomisierung zur Zuteilung der Patienten in den GC+N- bzw. GC-Arm aus, sowie von einer Abbruchquote in Höhe von 5%. Die Festlegung des Stichprobenumfangs erfolgte auf Basis eines Ziel-HR von 0,80. Die Durchführung der Abschlussanalyse war bei Erreichen von mindestens 844 OS-Ereignissen (Todesfällen) geplant.</p> <p>Mit der Protokolländerung Nr. 3 vom 09. Juni 2011) erfolgte eine Erhöhung der statistischen Power von 85% auf 90%. Hierfür wurde der Stichprobenumfang von 947 auf 1.080 Patienten erhöht. Das in diesem Protokoll angestrebte Hazard Ratio und Signifikanzniveau blieben unverändert.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Entsprechend der Version 4 des SAP (finale Version) soll die finale Wirksamkeitsanalyse nach Vorliegen von mindestens 844 Ereignissen (Todesfällen) erfolgen. Die Erhöhung der Fallzahl entsprechend der 3. Änderung des Studienprotokolls vom 09. Juni 2011 ist im SAP berücksichtigt. Interimsanalysen zur Wirksamkeit waren hierbei nicht vorgehen.</p> <p>Zwischenauswertungen bezüglich der Sicherheit wurden unter der Aufsicht des IDMC (Independent Data Monitoring Committee) vorgenommen. Insgesamt erfolgten über die Studiendauer 15 Reviews. Bei allen Meetings empfahl das IDMC die Fortsetzung der Studie ohne Vornahme von Modifikationen.</p> <p>Die Prüfarzte konnten die Studienmedikation eines Patienten aus folgenden Gründen beenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lilly oder ein Prüfarzt beendete die Studie (als Ganzes). • der Prüfarzt oder Lilly beendete die Teilnahme des Patienten an der Studie aus medizinischen, sicherheitsrelevanten, regulatorischen Gründen oder aufgrund anderer Ursachen in Übereinstimmung mit den geltenden Gesetzen, Regularien oder GCP. • Auftreten eines inakzeptablen unerwünschten Ereignisses / Toxizität (z.B. persistierende moderate, für den Patienten unzumutbare Toxizität). • Überempfindlichkeit / infusionsbedingte Reaktion des Grades 3-4. • Jedes lebensbedrohliche therapieassoziierte Ereignis. • Jedes Ereignis, welches eine mehr als zweimalige Reduktion der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosis einer bestimmten Studienmedikation oder das Aussetzen einer Studienmedikation für mehr als 6 Wochen vom ersten Tag des letzten Zyklus, erforderte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiographische Dokumentation einer fortschreitenden Erkrankung. • Protokollverletzungen seitens des Patienten. • Vorübergehende Krankheit oder eine Veränderung des Zustands des Patienten, welche diesen, nach Einschätzung des Prüfarztes, für die weitere Therapie ungeeignet erscheinen lassen. • Rückzug der Einverständniserklärung (falls der Patient nur die Einverständniserklärung für die Behandlung zurückzog, hatte er weiter die Erlaubnis zur Teilnahme an der Nachbeobachtungsphase). • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie unter Verwendung der Studienmedikation oder Teilnahme an einem anderen medizinischen Forschungsvorhaben, welches als wissenschaftlich oder medizinisch mit der vorliegenden Studie unvereinbar gesehen wird. • Notwendigkeit der Behandlung eines Patienten – unabhängig von der Ursache – mit einem anderen Therapeutikum, dessen Wirksamkeit in der Studienindikation gezeigt wurde (in diesem Fall erfolgt ein Studienabbruch vor der Einnahme des neuen Wirkstoffes).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mittels Zugriff auf ein IVRS (Interactive Voice Response System) oder ein IWRS (Interactive Web Response System) im Verhältnis 1:1 randomisiert dem GC+N-Arm oder GC-Arm zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Mithilfe des IVR-Systems/IWR-Systems wurde jedem Patienten eine eindeutige Identifikationsnummer zugewiesen und jeder Patient wurde durch stratifizierte, permutierte Blockrandomisierung einem der beiden Therapiearme zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG Performance Status (0-1 vs. 2) und geografischer Region (Nordamerika, Europa, und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Patienten wurden mittels IVRS oder IWRS im Verhältnis 1:1 dem GC+N-Arm oder GC-Arm randomisiert zugeordnet. Jedem Patienten wurde eine Identifikationsnummer zugewiesen.</p> <p>Die Identifikationsnummer der Patienten musste auf sämtlichen elektronischen Fallberichtformularen (eCRFs) und sämtlicher den jeweiligen Patienten betreffenden Korrespondenz angegeben und zum Schutz der Identität der Patienten bei der Meldung unerwünschter Ereignisse und/oder anderen studienrelevanten Daten an Stelle des Patientennamen verwendet werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden durch die Studienzentren mittels IVRS oder IWRS erfasst. Die Randomisierung erfolgte zentral durch Pharmaceutical Product Development (PPD; Morrisville USA).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene Studie, da das erwartete Auftreten von Akne-ähnlichem Hautausschlag (Klasseneffekt für EGFR-Inhibitoren) im GC+N-Arm im Gegensatz zum GC-Arm den Patienten und Prüfern die Zuteilung in den Behandlungsarm offengelegt hätte. Dennoch wurden die während der Studie an Lilly weitergegebenen Daten bezüglich der Zuteilung in die Therapiearme verblindet. Um die Integrität der Studie zu gewährleisten hatte Lilly lediglich unverblindeten Zugang zu Daten über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE), jedoch keinerlei Möglichkeit, unverblindet an aggregierte Daten in der klinischen Datenbank zu gelangen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da es sich um eine offene Studie handelt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsdaten für den primären und die sekundären Endpunkte wurden für alle Patienten der ITT Population durchgeführt, Summenschätzer und Abbildungen wurden je Behandlungsarm erstellt. Soweit nicht abweichend angegeben, wurden in der Auswertung der primären sowie sekundären Endpunkte folgende Stratifikationsmerkmale berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> • ECOG PS: 0-1 vs. 2. • Geografische Region: Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien. <p>Wirksamkeitsanalysen des primären Endpunktes</p> <p>Der primäre Endpunkt (Gesamtüberleben) wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet und die Behandlungsarme mithilfe des Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den bei Randomisierung angewendeten Faktoren, verglichen. Das generelle Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Das Hazard Ratio und seine 95%-Konfidenzgrenzen wurde anhand eines stratifizierten Regressionsmodells (Cox-Regression) ausgewertet. Unstratifizierte Analysen umfassten die Ermittlung eines Hazard Ratios wie die Durchführung eines Log-Rank-Tests.</p> <p>Des Weiteren wurden für jeden Behandlungsarm Kaplan-Meier-Kurven</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>inklusive einer Zusammenfassung der assoziierten Statistiken vorgelegt (z.B. medianes Überleben, 6-Monats- und 1-Jahres-Überleben inkl. der zweiseitigen 95% Konfidenzintervalle). Das 95%-Konfidenzintervall für die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde nach Brookmeyer and Crowley berechnet.</p> <p>Die Primäranalyse erfolgte unter Verwendung der anhand der IVRS / IWRS erfassten Stratifizierungsvariablen. Eine Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Verwendung der Stratifizierungsfaktoren entsprechend deren Reportierung im eCRF.</p> <p>Die Primäranalyse wurde für die ITT Population durchgeführt. Zusätzlich sollte die Analyse für die PP Population wiederholt werden. Des Weiteren wurden auch Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>Eine Liste mit relevanten Daten zur Gesamtüberlebenszeit (einschließlich Todesdatum, Datum, an dem der Patient zuletzt als lebend bekannt war, Zensierungsstatus und Grund der Zensierung) wurde erstellt.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen der sekundären Endpunkte</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test verglichen; zusätzlich erfolgte eine Auswertung mit einem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test. Die Auswertung der Überlebenskurven für die beiden Behandlungsarme wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, das Hazard Ratio wurde über eine stratifizierte Cox-Regression ermittelt. HRs aus nicht-stratifizierten Analysen sollten ebenfalls vorgelegt werden.</p> <p>Für jeden Behandlungsarm wurden, auf Basis der mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführten Auswertungen, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) sowie die 3- und 6-monatigen PFS-Raten zusammen mit den 2-seitigen 95%-Konfidenzintervallen vorgelegt.</p> <p>Das PFS wurde für die ITT-Population sowie zusätzlich für die PP Population ausgewertet. Des Weiteren erfolgte eine Auswertung unter Verwendung der Stratifizierungsvariablen entsprechend deren Dokumentation im eCRF. Zudem sollten Subgruppenanalysen, wie bei der Auswertung des Gesamtüberlebens aufgeführt, durchgeführt werden.</p> <p>Sensitivitätsanalysen erfolgten unter Anwendung alternativer, im SAP beschriebener Zensierungsvorschriften für die ITT Population.</p> <p>Objektive Ansprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)</p> <p>Um das prozentuale Ansprechen zu ermitteln, wurde die Anzahl der Patienten, bei denen ein Ansprechen (Komplettremission [CR] oder partielle Remission [PR]) erreicht wurde, durch die Gesamtzahl der randomisierten Patienten dividiert. Die Häufigkeiten für das beste Gesamtansprechen (BOR) waren ebenso pro Behandlungsarm darzustellen wie die in jedem Arm beobachteten Krankheitskontrollraten (DCR; bestätigtes bestes Gesamtansprechen für CR, PR oder SD) zusammen mit den, unter Verwendung der Wilson-Formel, ermittelten 95%-Konfidenzintervallen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ORR und DCR der Behandlungsarme wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, adjustiert um die Stratifikationsfaktoren entsprechend IVRS / IWRS, verglichen. Des Weiteren wurde das stratifizierte Odds Ratio der Behandlungsarme und die geschätzte Differenz der ORR der Behandlungsarme zusammen mit dem entsprechenden 95% Konfidenzintervallen dargelegt.</p> <p>Die Analysen wurden für die PP Population wiederholt, sowie Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>Zeit bis Therapieversagen (TTF)</p> <p>Der Vergleich der TTF zwischen den Behandlungsarmen erfolgte unter Anwendung der Methodik, die zur Auswertung des PFS genutzt wurde (stratifizierter Log-Rank-Test und stratifiziertes Cox-Regressionsmodell sowie nicht-stratifizierter Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Schätzer).</p> <p>Nachbeobachtungszeitraum für das Gesamtüberleben</p> <p>Dieser Zeitraum wurde ab dem Zeitpunkt der Randomisierung unter Anwendung des Invers der Zensierungsvorschriften bei Bewertung des Gesamtüberlebens bestimmt, d.h. alle Zensierungszeiten wurden als Ereigniszeiten gewertet (Zeitpunkt, an dem der jeweilige Patient noch als lebend bekannt und in der Nachbeobachtung eingeschlossen ist) und die Patienten wurden zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert.</p> <p>Die Nachbeobachtungszeiten wurde unter Verwendung derselben Methode, die für die progressionsfreie Überlebenszeit angewandt wurde (nicht-stratifizierter Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Schätzer), miteinander verglichen. Die Nachuntersuchungsdauer sollte für die ITT Population analysiert werden.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Sicherheitsdaten waren für alle Patienten auszuwerten, die jegliche experimentelle Behandlung im Rahmen der Studie (Safety Population) erhielten.</p> <p>Ein UE wurde als unter der experimentellen Behandlung auftretend gewertet (TEAE), wenn es während der Behandlungsphase beginnend vom Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zu 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation auftrat (oder zeitunabhängig, wenn schwerwiegend und in Verbindung mit der Studienbehandlung); ebenso wenn es vor Verabreichung der ersten Dosis im Rahmen der Studie auftrat und sich der Schweregrad während der Behandlungsphase oder bis zu 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis (oder zeitunabhängig, wenn schwerwiegend und in Verbindung mit der Studienbehandlung) veränderte.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mithilfe Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Begriffe (PT) des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA™) zusammengefasst anstatt mit wortwörtlichen Begriffen klassifiziert zu werden. Vorkommen und Häufigkeit (%) der Patienten, für die mindestens ein UE nach bevorzugtem Begriff (PT) berichtet wurde, waren entsprechend der höchsten Stufe gemäß NCI-CTCAE Version 3.0 zu bestimmen. Trat bei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem Patienten ein bestimmtes UE nach PT mehr als einmal auf, wurde dieses UE nur einmal für den höchsten Schweregrad und mit der Studienmedikation am nächsten in Beziehung stehenden Einstufung gezählt. Die Dauer des Auftretens der UE wurde, zusammen mit den Gegenmaßnahmen und dem Verlauf in Listen dokumentiert. Des Weiteren wurden UE dokumentiert, welche zu einer Unterbrechung der Behandlung und / oder Modifikation der Dosis der Studienmedikation führten.</p> <p>Wurde für einen Patienten mehr als 1 UE nach PT berichtet, sollte dieses nur einmal für die schwerwiegendste und mit der Studienmedikation am nächsten in Beziehung stehenden Ausprägung gezählt werden. UE, für die eine 'mögliche', 'wahrscheinliche', oder 'sichere / definitive' Verbindung zur Studienbehandlung dokumentiert wurde, wurden als 'durch die Studienbehandlung bedingt' gewertet.</p> <p>Des Weiteren sollten UE für die folgenden Subgruppen zusammengefasst werden: Alter (< 70 vs. ≥ 70 Jahre), Geschlecht (Weiblich vs. Männlich), Rasse (weiße vs. nicht-weiße); und ECOG PS (0-1 vs. 2).</p> <p>Sämtliche Todesfälle, die nach Verabreichung der ersten Studiendosis und innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Studiendosis auftraten, sowie auch die Todesursache, sollten anhand der Safety Population zusammen mit der Anzahl der Tage in Relation zur Verabreichung der ersten und letzten Dosis Studienmedikation zusammengefasst werden.</p> <p>UE von besonderem Interesse (AESI)/konsolidiertem Begriff beinhalten Hautreaktion, Hautausschlag, Konjunktivitis, Hypomagnesiämie, Fatigue (Müdigkeit), interstitielle Lungenerkrankung, arterielle thromboembolische Ereignisse, venöse thromboembolische Ereignisse, Überempfindlichkeitsreaktion/infusionsbedingte Reaktion, Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie, disseminierte intravasale Koagulation und Thrombozytopenie. und wurden zusätzlichen Analysen unterzogen.</p> <p>Der Behandlungszeitraum (und dementsprechend der Sicherheits-/ Beobachtungszeitraum) war für Patienten im GC+N-Arm länger als im GC-Arm: Für Patienten im GC-Arm waren gemäß Studienprotokoll maximal 6 Zyklen zugelassen. Die Patienten im GC+N-Arm erhielten maximal 6 Zyklen Chemotherapie zusammen mit Necitumumab; Patienten, die nach 6 Zyklen mindestens ein Tumorausprechen der Kategorie SD (stabile Krankheit) zeigten, konnten anschließend eine Necitumumab Monotherapie bis zum Auftreten der vordefinierten Abbruchkriterien erhalten. Aus diesem Grund wurden zusätzliche Analysen durchgeführt, mit denen wesentliche Sicherheitsvariablen während der Kombinationstherapiephase des GC+N-Arms ausgewertet werden konnten, um als Basis für den Vergleich mit dem GC-Arm zu dienen.</p> <p>Laborergebnisse sollten gemäß NCI-CTCAE, Version 3.0 klassifiziert werden. Das Auftreten laborbedingter Unregelmäßigkeiten war zusammenzufassen; Laborergebnisse, die keinem Term entsprechend den NCI-CTCAE Version 3.0 entsprachen, blieben bei der Bewertung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unberücksichtigt.</p> <p>Die Ergebnisse aus ärztlichen Untersuchungen, die Messungen von Vitalparametern und EKG-Auswertungen sollten in tabellarischer Form, ggf. mit beschreibenden Statistiken, dargelegt werden.</p> <p>Folgende Endpunkte zur Sicherheit werden berichtet:</p> <p>a. Anteil der Patienten mit jeglichen UE, UE \geq Grad 3, SUE, (Behandlungs) Abbruch wegen UE, UE, die zum Tode führten und individuellen UE (nach AESI/konsolidierten Begriff: Anämie, arterielle thromboembolische Ereignisse, Fatigue, febrile Neutropenie, Hautreaktionen, Hypomagnesiämie, Konjunktivitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, venöse thromboembolische Ereignisse), jeweils nach Therapiephase getrennt.</p> <p>b) Zeit bis zum Auftreten jeglicher UE, UE \geq Grad 3, UE Grad 3, UE Grad 4, SUE, (Behandlungs)Abbruch wegen UE, UE, die zum Tode führten und individuellen (nach AESI/konsolidierten Begriff: Anämie, arterielle thromboembolische Ereignisse, Fatigue, febrile Neutropenie, Hautreaktionen, Hypomagnesiämie, Konjunktivitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, venöse thromboembolische Ereignisse) in der Gesamttherapiephase.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden nur die Resultate der adäquaten zeitgewichteten Analysen der jeweiligen UE herangezogen.</p> <p>Resultate für den Anteil der Patienten mit dem jeweiligen individuellen UE nach Therapiephase dienen allein der Unterstützung der Time-to-event Analysen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Subgruppenanalysen sollten für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Objektive Ansprechrates, entsprechend der Zuweisung in die Therapiearme, erfolgen; vorausgesetzt dass eine ausreichende Anzahl an Ereignissen in der jeweiligen Subgruppe vorhanden war. Für jede dieser Analysen sollten die gleichen Verfahren wie für die Primäranalyse zur Anwendung kommen. Die Analyse der Subgruppen sollte nicht stratifiziert erfolgen, es sollte ein Forest-Plot-für das Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall erstellt werden.</p> <p>Die geplanten Subgruppenanalysen basieren auf allgemeinen Prognosefaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 70 vs. \geq 70 Jahre; und < 65 vs. \geq 65 Jahre), • Geschlecht (weiblich vs. männlich), • Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch), • ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2 und 0-1 vs. 2); und • Raucherstatus (niemals Raucher [Nichtraucher und leichter Ex-Raucher zusammen] vs. Raucher). • Anzahl Leukozyten bei Baseline (\leq11.000/μl (11×10^9/L) vs. > 11.000/μl (11×10^9/L)]

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • BMI zu Studienbeginn ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ vs. $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ und $< 35 \text{ kg/m}^2$). • Hämoglobin bei Baseline ($< 11,5 \text{ g/dL}$ vs. $\geq 11,5 \text{ g/dL}$) • Thrombozytenanzahl bei Baseline ($< 350 \times 10^9/\text{L}$ vs. $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$). • Ordinalskalierte Variable entsprechend der Anzahl der vorliegenden folgenden Kriterien: z.B. Patienten mit 0 Risikofaktoren vs. 1 Risikofaktor vs. 2 Risikofaktoren vs. 3 Risikofaktoren vs. 4 Risikofaktoren). Abhängig von der Größe einer Subgruppe können einzelne Kategorien zusammengefasst werden, wie z.B. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit 0-1 Risikofaktor vs. ≥ 2 Risikofaktoren. ○ Leukozyten $> 11.000/\mu\text{L}$ ($11 \times 10^9/\text{L}$) ○ BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ oder BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ○ Hämoglobin $< 11,5 \text{ g/dL}$ ○ Thrombozytenanzahl $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$ <p>Zu den geplanten Subgruppenanalysen zählten weiterhin eine Reihe von Analysen, die auf Basis der folgenden geografischen Regionen durchgeführt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korea und Taiwan in Kombination vs. alle anderen Länder, • Ostasien (Korea, Taiwan, Singapur, Philippinen und Thailand) vs. alle anderen Länder, • Osteuropa (einschließlich Russland, Polen, Ungarn, Rumänien, Kroatien, Serbien und Slowakei) vs. Ostasien vs. alle anderen Länder, • Osteuropa vs. alle anderen Länder, • jedes nicht-östliche Land mit mehr als 40 randomisierten Patienten vs. Ostasien vs. alle anderen Länder, • jedes Land mit mehr als 40 randomisierten Patienten vs. alle anderen Länder. <p>Tests innerhalb der Subgruppen sowie auf Interaktionen zwischen Subgruppe und Behandlung erfolgten mittels unstratifiziertem Test und einem unstratifizierten Cox proportional Hazards Model. Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall wurden für die ORR dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>A priori definierte Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechraten werden im SQUIRE CSR beschrieben [80].</p> <p>Im Folgenden werden die Sensitivitätsanalysen kurz für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben zusammengefasst:</p> <p>Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Auswertungen auf Basis der Per-Protocol Population (PP Population) erfolgten, um den Einfluss einer Nichtberücksichtigung nicht-behandelter Patienten sowie von Patienten mit größeren Protokollabweichungen festzustellen. Die PP Population wurde im statistischen Analyseplan (SAP, Abschnitt 3.1.2) prädefiniert und vor Datenbankschluss identifiziert. Für die Definition der PP Population, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1. • Die Durchführung einer unstratifizierten Analyse erfolgte, um den Einfluss der Stratifizierung auf die Auswertung des Gesamtüberlebens zu bewerten. • Eine weitere Auswertung fand auf Basis der ersten 844 aufgetretenen Ereignisse statt. Diese Anzahl entsprach der exakten Anzahl an Ereignissen, die aus der Fallzahlplanung des Studienprotokolls resultierte. • Die primäre Analyse wurde für die potentiellen prognostischen Faktoren adjustiert, die als Strata bei der Randomisierung dienten. Trotz Randomisierung können kleinere Ungleichgewichte in anderen prognostischen Faktoren die Analyse des Gesamtüberlebens beeinflussen. Folglich wurde eine Auswertung durchgeführt, die die Sensitivität der primären Analyse bzgl. potentieller prognostischer Faktoren untersuchte. Potentielle prognostische Faktoren waren die demografischen und Baselinecharakteristika Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Raucherhistorie, ECOG PS, Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozytenanzahl, BMI sowie einer gepoolten Gruppe aus den potentiell prognostischen Faktoren Leukozyten, BMI, Hämoglobin und Thrombozytenanzahl (kategorisiert nach Vorliegen keines, eines, zweier, dreier oder aller vier dieser Faktoren). Die schrittweise Auswahl von Parametern als Kovariate für die Cox-Regression erfolgte mit einem Einstiegs p-Wert von 0,05 und einem Exit-Wert von 0,1. • Eine Analyse zog für die stratifizierte Auswertung Gesamtüberlebens die Angaben aus dem eCRF anstelle der IVRS-Daten heran. Die Diskrepanzen der Angaben zu den Strata zwischen IVRS und im eCRF waren mit 9% relativ klein. Insbesondere trat ein Fehler bei der Randomisierung mittels IVRS für Patienten aus Korea auf, die fälschlicherweise dem Stratum Südamerika, Südafrika und Indien statt Ostasien zugeordnet wurden. Eine präspezifizierte Analyse untersuchte die Sensitivität der primären Analyse in Bezug auf die Datenquelle, die für die Stratifizierungsfaktoren herangezogen wurde. <p>Sensitivitätsanalysen zum progressionsfreien Überleben:</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um eine potentielle Verzerrung in der Erhebung des progressionsfreien Überlebens zu adressieren sowie die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Robustheit der primären Analyse (Basis: ITT Population) zu beurteilen (für die Definition der ITT Population, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dies umfasste zunächst eine stratifizierte sowie eine unstratifizierte Analyse des progressionsfreien Überlebens auf Basis der PP Population. Weiterhin sollte eine unstratifizierte Analyse auf Basis der ITT Population den Einfluss der Stratifizierung auf das progressionsfreie Überleben bewerten. • Mittels multivariatem COX-Modell erfolgte eine bzgl. potentieller prognostischer Faktoren adjustiert Auswertung. Potentielle prognostische Faktoren waren die Baseline-Merkmale Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit (Race), Raucherhistorie, ECOG PS, Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozytenanzahl, BMI sowie einer gepoolten Gruppe aus den potentiell prognostischen Faktoren Leukozyten, BMI, Hämoglobin und Thrombozytenanzahl (kategorisiert nach Vorliegen keines, eines, zweier, dreier oder aller vier dieser Faktoren). Die schrittweise Auswahl von Parametern als Kovariate für die Cox-Regression erfolgte mit einem Einstiegs p-Wert von 0,05 und einem Exit-Wert von 0,1. • Auch für das progressionsfreie Überleben wurde eine Auswertung auf Basis der Angaben im eCRF gegenüber den Angaben im IVRS umgesetzt. • Die Robustheit der Ergebnisse wurde zudem anhand verschiedener Zensierungsregeln untersucht: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse 1: Einschluss einer symptomatischen Verschlechterung in die Definition einer Progression (zusammen mit radiographisch dokumentierter Krankheitsprogression und Tod).. Diese Sensitivitätsanalyse untersuchte zusätzlich zur dokumentierten radiologischen Progression den Einfluss der klinischen Progression. ○ Analyse 2: Patienten, die eine neue Anti-Tumor-Therapie vor einer Progression/Tod begonnen haben, wurden mit Beginn der neuen Therapie nicht zensiert. Untersucht wurde hiermit der Einfluss von Progression/Tod nach einer weiteren Anti-Tumor-Therapie. ○ Analyse 3: Progression oder Tod nach ≥ 2 fehlenden radiographischen Untersuchungen wird als Progression zum Zeitpunkt der ersten fehlenden Untersuchung gewertet. Diese Sensitivitätsanalyse beurteilt den Einfluss von Progress/Tod nach fehlender Tumorbeurteilung über einen längeren Zeitraum (i. e. mehr als eine fehlende Tumorbeurteilung). ○ Analyse 4: Lost-to-Follow-up Patienten wurden gewertet, als wäre eine Progression am Datum der nächsten geplanten Visite nach der letzten Tumorbeurteilung aufgetreten. Diese Auswertung untersuchte den Einfluss potentieller informativer Zensierung aufgrund fehlender

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nachbeobachtung der Patienten. Es wurde vermutet, dass Lost-to-Follow-up Patienten ein höheres Risiko für einen Progress bei der nächsten geplanten Visite aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse 5: Anwendung der Analyse 4 nur auf den Verum-Arm. Diese Worst Case Sensitivitätsanalyse untersuchte den Einfluss potentieller informativer Zensierung aufgrund fehlender Patientennachbeobachtung nur im Verum-Arm und benachteiligte somit systematisch den Verum-Arm. <p>Aufgrund der Veränderung der Analyse-Population zu EGFR+ Population wurden diese für die Studienpopulation vorgesehenen Sensitivitätsanalysen nicht durchgeführt. Sowohl bei der Auswertung zum Gesamtüberleben als auch zum progressionsfreien Überleben wurde zumindest die unstratifizierte Analyse dargestellt. Für das Gesamtüberleben werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 alle geplanten Sensitivitätsanalysen berichtet:</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p> <p>d) post hoc nach Zulassungsänderung unter Ausschluss der Daten von Patienten mit EGFR-negativen Tumoren berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden:</p> <p style="padding-left: 20px;">GC+N-Arm: 545 Patienten</p> <p style="padding-left: 20px;">GC-Arm: 548 Patienten</p> <p>b) Anzahl der Patienten, die die geplante Studienmedikation tatsächlich erhalten haben:</p> <p style="padding-left: 20px;">GC+N-Arm: 538 Patienten</p> <p style="padding-left: 20px;">GC-Arm: 541 Patienten</p> <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden (ITT Population):</p> <p style="padding-left: 20px;">GC+N-Arm: 545 Patienten</p> <p style="padding-left: 20px;">GC-Arm: 548 Patienten</p> <p>d) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden und EGFR+ Tumore aufwiesen (ITT EGFR+ Population):</p> <p style="padding-left: 20px;">GC+N-Arm: 462 Patienten</p> <p style="padding-left: 20px;">GC-Arm: 473 Patienten</p>
	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit	<p>GC+N-Arm:</p> <p>545 Patienten wurden randomisiert; davon wurden 7 aus folgenden Gründen nicht behandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung des Zustandes (n = 1),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 1), • Rückzug der Einwilligungserklärung (n = 2), • Lost to Follow-up (n = 1), • Nicht teilnahmeberechtigt (n = 2). <p>In der Folge erhielten 538 Patienten die geplante Behandlung.</p> <p>GC-Arm:</p> <p>548 Patienten wurden randomisiert; davon wurden 7 aus folgenden Gründen nicht behandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung des Zustandes (n = 1), • UE (n = 2), • Rückzug der Einwilligungserklärung (n = 1), • Nicht teilnahmeberechtigt (n = 1), • Andere Gründe (n = 2). <p>In der Folge erhielten 541 Patienten die geplante Behandlung.</p> <p>Hierzu wird weiter auf Tabelle 4-126 und Abbildung 4-6 verwiesen</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden:</p> <p>Der erste Patient wurde am 07. Januar 2010 randomisiert. Stichtag für die Datenerfassung war der 17. Juni 2013. Database lock war der 19. Juli 2013.</p> <p>Bei der Baseline-Untersuchung (innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung) war die Durchführung eines CTs/MRTs des Gehirns sowie CTs der Brust und des Unterleibs erforderlich (MRT war als zusätzliche, ergänzende Methode zur Untersuchung des Unterleibs zugelassen). Für nachfolgende Auswertungen war die Durchführung eines CTs der Brust und CTs oder MRTs des Unterleibs erforderlich. Ein CT / MRT des Gehirns wurden durchgeführt, wenn bei der Baseline Läsionen in diesem Bereich festgestellt wurden (oder wenn diese aus klinische Sicht angezeigt waren). Diese Bildgebungsverfahren wurden bei jedem Patienten für die Dauer der Studie durchgeführt.</p> <p>Entsprach der Patient den vordefinierten Einschlusskriterien wurde ihm mittels IVRS / IWRS eine eindeutige Identifikationsnummer zugewiesen und der Patient wurde durch stratifizierte, permutierte Blockrandomisierung einem der beiden Therapiearme zugeteilt.</p> <p>Die Patienten erhielten Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin / Cisplatin über maximal 6 Zyklen oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • bis zum Nachweis einer Progression mittels radiographischer Untersuchungen • bis zur toxizitätsbedingten Beendigung der Behandlung,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • bis zu einer Noncompliance mit dem Studienprotokoll oder • bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten <p>Nach 6 Zyklen erhielten die Patienten, bei denen keine Progression der Erkrankung festgestellt wurde, weiter eine Necitumumab Monotherapie bis</p> <ul style="list-style-type: none"> • bis zum Nachweis einer Progression mittels radiographischer Untersuchungen • bis zur toxisitätsbedingten Beendigung der Behandlung, • bis zu einer Noncompliance mit dem Studienprotokoll oder <p>bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten</p> <p>Die Patienten erhielten GC über maximal 6 Zyklen oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • bis zum Nachweis einer Progression mittels radiographischer Untersuchungen • bis zur toxisitätsbedingten Beendigung der Behandlung, • bis zu einer Noncompliance mit dem Studienprotokoll oder • bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten. <p>Patienten im GC-Arm mit mind. SD nach Beendigung der Chemotherapie wurden weiter beobachtet, die Verabreichung einer zusätzlichen systemischen Anti-Tumor-Therapie war nicht gestattet, bis ein Fortschreiten der Krankheit festgestellt wurde (Studienende),.</p> <p>Ärztliche Untersuchung zum Ende der Studienteilnahme:</p> <p>Die ärztliche Untersuchung zum Ende der Studie für den individuellen Patienten hatte innerhalb von 7 Tagen nach Feststellung der Krankheitsprogression zu erfolgen.</p> <p>Nachbeobachtung der Patienten:</p> <p><u>Sicherheit (Safety follow-up)</u></p> <p>Ab einem Zeitraum von mindestens 30 Tagen nach Gabe der letzten Studienmedikation wurde eine Nachbeobachtung zur Sicherheit durchgeführt (Safety follow-up). Bei Patienten, welche die Studienteilnahme aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung oder aus anderen Gründen beendeten, bei denen aber ein Progress innerhalb der 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation auftrat, war es zulässig, dass die zum Abschluss der Studienteilnahme durchgeführte ärztliche Untersuchung (innerhalb von 7 Tagen nach Feststellung der Krankheitsprogression) mit der 30-Tage-Nachuntersuchung zur Sicherheit zusammenfiel.</p> <p><u>Wirksamkeit (Survival follow-up)</u></p> <p>Nach Beendigung der Studie des individuellen Patienten – definiert als</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die ärztliche Untersuchung zur Studienendevisite (innerhalb von 7 Tagen nach Dokumentation der PD) – war die Kontaktaufnahme zu den Patienten in regelmäßigen Abständen von 2 Monaten (\pm 7 Tage) vorgesehen, um von diesen Überlebensdaten und genaue Angaben zu etwaigen nachfolgenden systemischen Anti-Tumor-Therapien einzuholen.</p> <p>Es war vorgesehen, diese Verlaufskontrolle bis zum Lebensende des Patienten oder bis zum Ende der Studie (Zeitpunkt, zu dem kein Patient mehr eine Behandlung im Rahmen der Studie erhielt, für alle Patienten die 30-Tage-Nachuntersuchung und Auswertung von Sicherheitsdaten nach Erhalt der letzten Behandlungsdosis im Rahmen der Studie abgeschlossen waren und die Analyse der primären Endpunkte erfolgen konnte) durchzuführen.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die finale Auswertung der Studie erfolgte plangemäß mit dem Erreichen der angestrebten Zahl an Ereignissen. Mit der dritten Änderung des Studienprotokolls (Version 3.0 vom 09. Juni 2011) wurde die statistische Power der Studie mittels einer Erhöhung der Fallzahl von 947 auf 1.080 Patienten von 85% auf 90% gesteigert. Die finale Analyse war entsprechend nach dem Auftreten von 844 Ereignissen (Todesfällen) vorgesehen. Insgesamt waren zum Zeitpunkt der finalen Analyse – Stichtag des data cut-off war der 17. Juni 2013 – 1.093 Patienten zu beiden Therapiearmen randomisiert worden (GC+N: N = 545; GC: N = 548) und insgesamt 860 Ereignisse aufgetreten (GC+N: n = 418; GC: n = 442).</p> <p>Zu diesem Zeitpunkt befanden sich im GC+N-Arm noch 9 Patienten (1,7% der randomisierten Patienten) „on treatment“, d.h. erhielten noch eine Medikation (kein Patient unter GC). Sieben Patienten unter GC+N (1,3% der randomisierten Patienten) und 9 Patienten unter GC (1,6% der randomisierten Patienten) erhielten keine Medikation mehr aber unterlagen noch der radiographischen Nachbeobachtung bzgl. Krankheitsprogression und /oder der Nachbeobachtung bzgl. Sicherheit.</p>
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

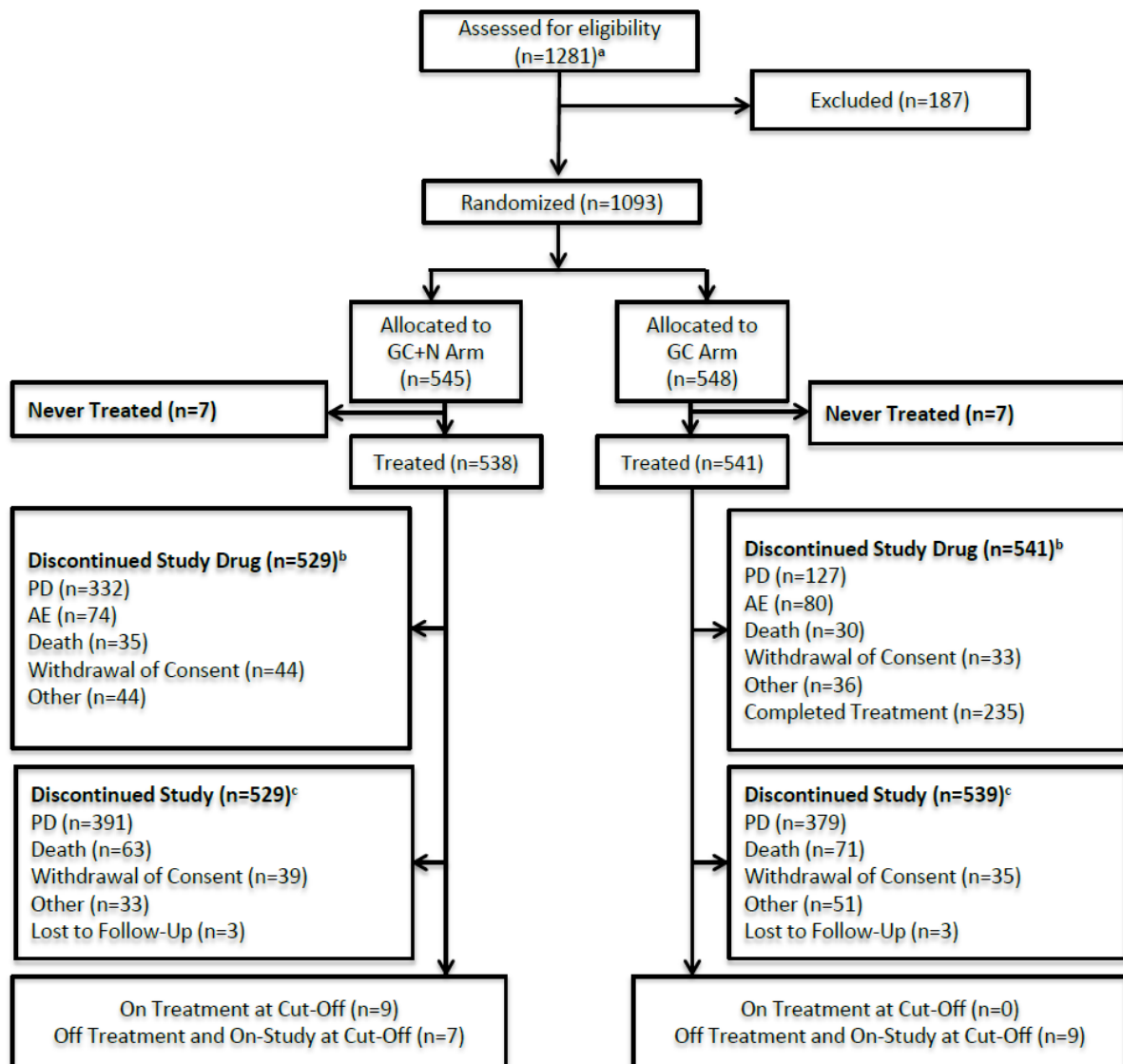


Abbildung 4-6 (Anhang): Patientenfluss in der SQUIRE Studie (Gesamtpopulation)

Abkürzungen: AE :Adverse Event (unerwünschtes Ereignis); GC-Arm : Gemcitabin und Cisplatin; GC+N-Arm : Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin; n :Anzahl Patienten in der entsprechenden Kategorie; PD :Progressive Disease (Krankheitsprogression).

- Patients, welche zweimal hinsichtlich der Eignung zur Studienteilnahme evaluiert wurden („assessment for eligibility“), wurden entsprechend zweimal gezählt.
- Unterschiede zwischen den Therapiearmen bzgl. Anzahl der Behandlungsabbrüche aufgrund Krankheitsprogression und Widerruf der Einverständniserklärung sind auf das Studiendesign zurückzuführen: Patienten im GC+N-Arm war es gestattet, 6 Zyklen Chemotherapie plus Necitumumab zu erhalten, gefolgt von Necitumumab als Monotherapie bis zur Krankheitsprogression. Patienten im GC-Arm durften maximal 6 Zyklen Chemotherapie erhalten und wurden dann bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression weiter beobachtet.
- Beendigung aller Erhebungen nach Krankheitsprogression oder aufgrund anderer Ursachen.

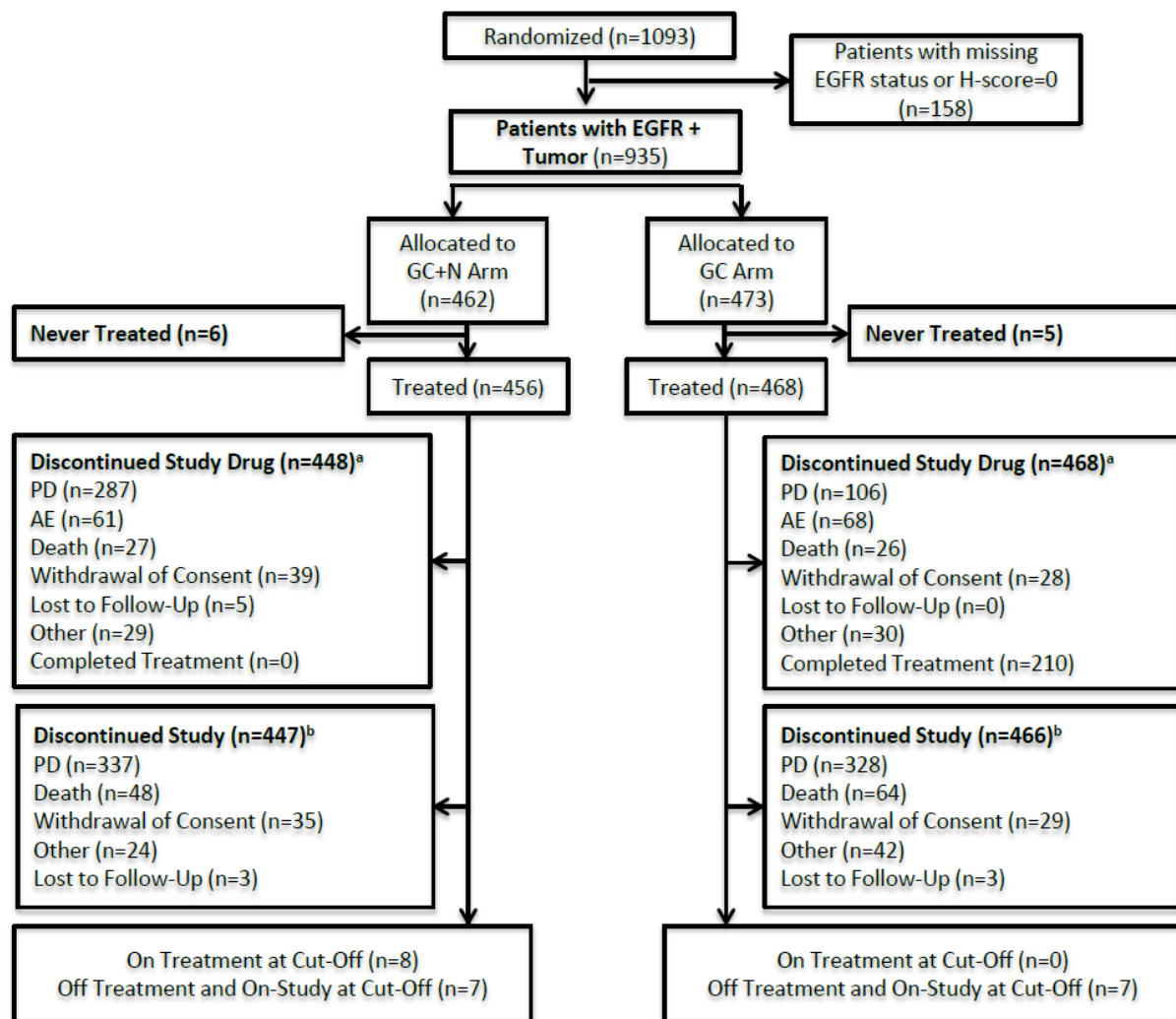


Abbildung 4-7 (Anhang): Patientenfluss in der SQUIRE Studie (EGFR+ Population)

- a Unterschiede zwischen den Therapiearmen bzgl. Anzahl der Behandlungsabbrüche aufgrund Krankheitsprogression und Widerruf der Einverständniserklärung sind auf das Studiendesign zurückzuführen: Patienten im GC+N-Arm war es gestattet, 6 Zyklen Chemotherapie plus Necitumumab zu erhalten, gefolgt von Necitumumab als Monotherapie bis zur Krankheitsprogression. Patienten im GC-Arm durften maximal 6 Zyklen Chemotherapie erhalten und wurden dann bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression weiter beobachtet.
- b Beendigung aller Erhebungen nach Krankheitsprogression oder aufgrund anderer Ursachen.

Tabelle 4-126 (Anhang): Behandlungs- und Studienabbruch in der SQUIRE Studie[80]

Table JFCC.10.1. Patient Disposition (ITT Population)

	GC+N N = 545 n (%)	GC N = 548 n (%)	Total N = 1093 n (%)
Never Treated	7 (1.3)	7 (1.3)	14 (1.3)
Treated	538 (98.7)	541 (98.7)	1079 (98.7)
On-Treatment^a	9 (1.7)	0	9 (0.8)
Discontinued From Treatment^{a,b}	529 (97.1)	541 (98.7)	1070 (97.9)
Due to Radiographically Documented PD	314 (57.6)	104 (19.0)	418 (38.2)
Due to Symptomatic Deterioration	18 (3.3)	23 (4.2)	41 (3.8)
Due to Death	35 (6.4)	30 (5.5)	65 (5.9)
Due to Withdrawal of Consent ^c	44 (8.1)	33 (6.0)	77 (7.0)
Due to an Adverse Event	74 (13.6)	80 (14.6)	154 (14.1)
Due to Completion of Therapy	0	235 (42.9)	235 (21.5)
Due to Loss to Follow-Up	5 (0.9)	0	5 (0.5)
Due to Other Reasons	39 (7.2)	36 (6.6)	75 (6.9)
Off Treatment but On Study^{a,d}	7 (1.3)	9 (1.6)	16 (1.5)
Discontinued From Study^{a,d}	529 (97.1)	539 (98.4)	1068 (97.7)
Due to Radiographically Documented PD	371 (68.1)	348 (63.5)	719 (65.8)
Due to Symptomatic Deterioration	20 (3.7)	31 (5.7)	51 (4.7)
Due to Death	63 (11.6)	71 (13.0)	134 (12.3)
Due to Withdrawal of Consent ^c	39 (7.2)	35 (6.4)	74 (6.8)
Due to Loss to Follow-Up	3 (0.6)	3 (0.5)	6 (0.5)
Due to Other Reasons	33 (6.1)	51 (9.3)	84 (7.7)

Abkürzungen: GC :Gemcitabin und Cisplatin; GC+N :Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin; ITT :Intention-to-treat; N :Anzahl randomisierter Patienten; n :Anzahl Patienten in der entsprechenden Kategorie; PD :Progressive Disease (Krankheitsprogression).

a Stichtag 17. Juni 2013 (data cut-off).

b Primärer Grund für den Studienabbruch wie durch den Prüfarzt angegeben; für die vorliegende Analyse wurden unerwünschte Ereignisse, Krankheitsprogression und Tod als separate Ereignisse gewertet.

c Beinhaltet Patienten, welche von der Behandlung zurückgetreten sind aber an der Nachbeobachtung teilnahmen sowie Patienten, welche von der Behandlung und der Nachbeobachtungsphase zurückgetreten sind.

d Patienten "On-study" bezeichnet Patienten, die sich weiterhin den Erhebungen zu Wirksamkeit und Sicherheit unterziehen; „discontinuation“ (Studienabbruch) bezeichnet die Beendigung aller Erhebungen aufgrund Krankheitsprogression oder anderer Gründe.

Tabelle 4-127 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für Studie SQUIRE [80]

Studienverfahren	Screening / Baseline (Vor der Randomisierung)		Innerhalb von 7 Tagen vor Tag 1	Zyklen (Alle 3 Wochen wiederholen)			Alle 6 Wochen (±3 d)	Ende der Therapie (+0-7 d)	Nachuntersuchung zur Sicherheit nach 30 Tagen ^a	Studien- ende ^b	Nachbeobachtung zum Überleben Alle 2 Monate (±7 Tage)	
	Innerhalb von 21 Tagen	Innerhalb von 14 Tagen		Woche 1 (Tag 1)	Woche 2 (Tag 8)	Woche 3 (Tag 15)						
<i>Vorbehandlung / Klinische Auswertungen</i>												
Zustimmungserklärung des Patienten	X ^c		Randomisierung				Keine Auswertungen geplant					
Anamnese		X ^d										
Elektrokardiogramm (EKG)	X ^e							X ^f	X ^f			
ECOG Performance Status		X		X					X	X		
Erhebung der Begleitmedikation		X ^g		X	X				X	X		
Ärztliche Untersuchung, Körpergröße, Gewicht		X ^h		X ^h					X ^h	X ^h		
Vitalparameter		X		X ⁱ	X ⁱ				X	X		
Erhebung der Toxizität / Unerwünschte Ereignisse		X ^d		X	X				X	X ^j	X ^j	X ^j
<i>Laborauswertungen</i>												
Hämatologisches Profil (Blutbild)		X	Randomisierung	X	X ^k		Keine Auswertungen geplant	X	X			
Koagulationsprofil (Gerinnungsstatus)		X		X ^l				X				
Serumchemieprofil (Klinische Chemie)		X		X	X ^k			X	X			
Urinanalyse		X		X ^l				X	X	X		
Schwangerschaftstest		X ^m						X		X		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienverfahren	Screening / Baseline (Vor der Randomisierung)		Innerhalb von 7 Tagen vor Tag 1	Zyklen (Alle 3 Wochen wiederholen)			Alle 6 Wochen (±3 d)	Ende der Therapie (+0-7 d)	Nachuntersuchung zur Sicherheit nach 30 Tagen ^a	Studien- ende ^b	Nachbeobachtung zum Überleben Alle 2 Monate (±7 Tage)	
	Innerhalb von 21 Tagen	Innerhalb von 14 Tagen		Woche 1 (Tag 1)	Woche 2 (Tag 8)	Woche 3 (Tag 15)						
PK-Befund				X ⁿ								
Immunogenität Blutprobe				X ^{n,o}					X ^o			
Blutentnahme zur Biomarker-Analyse		X ^u										
Blutentnahme für Plasma- Proteomik				X ^p	X ^p			X				
<i>Bewertung der Wirksamkeit</i>												
Überlebensdaten			Randomisierung			Keine Auswertungen geplant					X	
Bildgebung / Tumorbewertung	X							X ^q			X ^r	
Abgabe von Tumorgewebe	X											
Gesundheitsstatus (LCSS und EQ-5D)		X ^s		X ^s				X ^s	X			
<i>Verabreichung der Behandlung</i>												
Necitumumab (nur GC+N- Arm)			Randomisierung	X	X							
Gemcitabin				X ^t	X ^t							
Cisplatin				X ^t								

- a. Spätestens 30 Tage nach Verabreichung der letzten Behandlungsdosis im Rahmen der Studie durchzuführen.
- b. Die Durchführung der ärztlichen Untersuchung bei der Studienende-Visite hatte innerhalb von 7 Tagen nach Feststellung des Fortschreitens der Erkrankung stattzufinden. Für Patienten, welche die Studienteilnahme aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung oder aus anderen Gründen beendeten, und deren Fortschreiten der Erkrankung innerhalb der 30 Tage nach

Studienverfahren	Screening / Baseline (Vor der Randomisierung)		Innerhalb von 7 Tagen vor Tag 1	Zyklen (Alle 3 Wochen wiederholen)			Alle 6 Wochen (±3 d)	Ende der Therapie (+0-7 d)	Nachuntersuchung zur Sicherheit nach 30 Tagen ^a	Studien- ende ^b	Nachbeobachtung zum Überleben Alle 2 Monate (±7 Tage)
	Innerhalb von 21 Tagen	Innerhalb von 14 Tagen		Woche 1 (Tag 1)	Woche 2 (Tag 8)	Woche 3 (Tag 15)					

Verabreichung der letzten Studien-Behandlungsdosis auftrat, war es zulässig, dass die Studien-Endvisite mit der 30-Tage-Nachuntersuchung zur Sicherheit zusammenfiel).

- c. Die unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten hatte vor der Durchführung von jeglichen mit der Studie in Verbindung stehenden Verfahren oder Auswertungen vorzuliegen (musste nicht innerhalb der 21 Tage vor der Randomisierung sein).
- d. Bereits im Voraus aufgetretene Toxizität sollte als Teil der Anamnesedokumentiert werden; und zwar innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung.
- e. Innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung.
- f. Die Durchführung zusätzlicher EKGs war nur für den Zeitpunkt vor der ersten Zyklus-3-Infusion, für den ersten Zeitpunkt der Unterbrechung der Chemotherapie und der Unterbrechung der Behandlung mit Necitumumab (GC+N-Arm) vorgesehen.
- g. Einschließlich aller Medikamente, die der Patient innerhalb von 30 Tagen vor Verabreichung der ersten Behandlungsdosis im Rahmen der Studie erhalten hat.
- h. Die Messung der Körpergröße war nur vor Beginn der Behandlung mit Studienmedikation vorgesehen.
- i. Vor und nach der vollständigen Verabreichung der Necitumumab-Infusion (im GC+N-Arm) und vor und nach der vollständigen Verabreichung der Chemotherapie (in beiden Armen).
- j. Für sämtliche schwerwiegenden UE und sämtliche UE, für die es zumindest die Möglichkeit gab, dass sie in jeglichem kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, wurden bis zur Rekonstitution, Stabilisierung, Rückkehr zum Baseline-Zustand oder bis zur Einstufung als irreversibel nachverfolgt.
- k. Erhebungen zu Hämatologie und Serumchemie waren bis zur Beendigung aller Chemotherapie-Behandlungen an Tag 1 und 8 jedes Zyklus´ und erst danach für 0-3 Tage vor Beginn jedes Zyklus´ (beide Behandlungsarme) vorgesehen.
- l. An Tag 1 von Zyklus 1 und alle 6 Wochen danach.
- m. Innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung.
- n. Die Entnahme von Proben vor der ersten Infusion war nur für Patienten im GC+N-Arm vorgesehen; und zwar zur Auswertung von Antikörpern gegen Necitumumab.
- o. Weitere Blutproben für die PK-Analyse sollten nur vor der ersten Necitumumab-Infusion der Zyklen 1-6 (nur im GC+N-Arm) entnommen werden; das Serum für die Immunogenitätsanalyse sollte von der Blutprobe, die für die PK-Analyse entnommen wurde, in den Zyklen 1, 3, und 5 genommen werden. Die Entnahme zusätzlicher Proben für Immunogenitäts- und PK-Analysen war für den Zeitraum von ungefähr 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Necitumumab-Dosis und im Falle des Auftretens einer Infusionsreaktion vorgesehen.
- p. Vor der Behandlung an Tag 1 und 8 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2.
- q. Die Durchführung von Bildgebungsverfahren und Tumorauswertungen war laut Studienprotokoll alle 6 Wochen (± 3 Tage) ab Verabreichung der ersten Studiendosis bis zur Feststellung des Fortschreitens der Erkrankung vorgesehen; und zwar auch, wenn die Behandlung verspätet erfolgte.
- r. Bei Patienten, die aufgrund symptomatischer Verschlechterung, die als Fortschreiten der Erkrankung eingestuft wurde, von der Studie ausgeschlossen wurden, ohne dass das Fortschreiten der Erkrankung mithilfe eines röntgenologischen Befunds nachgewiesen wurde.
- s. Die Auswertung des Gesundheitsstatus´ sollte vor der Behandlung, vor Verabreichung der ersten Infusion in den Zyklen 1-6 und alle 6 Wochen danach bis zum Fortschreiten der Erkrankung durchgeführt werden. Zu jedem vorgesehenen Termin sollte der LCSS vor dem EQ-5D-Fragebogen ausgefüllt werden.
- t. Die Verabreichung von Gemcitabin und Cisplatin war für eine Anzahl von maximal 6 3-wöchigen Zyklen vorgesehen.
- u. Die Entnahme von 2 Röhrchen Blut (10 ml/Röhrchen) für die Biomarkeranalyse war für den Baseline-Zeitraum (bevorzugt) oder zu späteren Untersuchungen vorgesehen.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <SQUIRE>

Studie: SQUIRE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Eli Lilly and Company. I4X-IE-JFCC Clinical Study Report: 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). Oktober 2014. 2014.	SQUIRE CSR 2014
Eli Lilly and Company. IMCL CP11-0806; I4X-IE-JFCC; SQUIRE: SAP 4.0. 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). Stand: 18.06.2013. 2013.	SQUIRE SAP Version 4.0
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.	Thatcher 2015

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

In der multizentrischen, internationalen, randomisierten, 2-armigen, offenen Phase 3 Studie SQUIRE wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 unter Balancierung der Stratifizierungsfaktoren ECOG Performance Status (0-1 vs. 2) und geografischen Region (Nordamerika, Europa, und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien) den beiden Behandlungsarmen randomisiert zugeordnet.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die zentrale Zuteilung in Form permutierter Blockrandomisierung (Blockgrösse 4) wurde mittels IVRS (Interactive Voice Response System) oder IWRS (Interactive Web Response System) umgesetzt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die zentrale Randomisierung der Patienten in die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 wurde ein IVRS oder ein IWRS verwendet. Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde so bis zur Zuteilung gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, da es aufgrund der sehr häufig vorkommenden akneiformen Hautausschläge, wie im GC+N-Arm aufgrund des Klasseneffekts einer EGFR-Inhibition erwartet, generell nicht möglich wäre, eine Verblindung von Patienten und Prüfern aufrecht zu erhalten..

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Entsprechend obiger Begründung waren Patienten und Prüfer in dieser Studie nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weder der Abgleich des CSRs [CSR SQUIRE] mit dem SAP [SQUIRE SAP Version 4.0] noch der Vergleich des CSRs mit der Publikation von Thatcher et al. (2015) zeigte Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der multizentrischen, internationalen, randomisierten, 2-armigen, offenen Phase 3 Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen randomisiert zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte als zentrale Zuteilung in Form permutierter Blockrandomisierung mittels IVRS oder IWRS unter Balancierung der Stratifizierungsfaktoren ECOG Performance Status (0-1 vs.

2) und geografische Region (Nordamerika, Europa, und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien). Für diese Studie wurde ein offenes Design gewählt, da es aufgrund der sehr häufig vorkommenden akneiformen Hautausschläge, wie im GC+N-Arm aufgrund des Klasseneffekts einer EGFR-Inhibition erwartet, generell nicht möglich wäre, eine Verblindung von Patienten und Prüfern aufrecht zu erhalten. Das durch die fehlende Verblindung grundsätzlich bestehende Verzerrungspotential wird bei der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie, da es aufgrund der sehr häufig vorkommenden akneiformen Hautausschläge, wie im GC+N-Arm aufgrund des Klasseneffekts einer EGFR-Inhibition erwartet, generell nicht möglich wäre, eine Verblindung von Patienten und Prüfarzten aufrecht zu erhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist eine Beeinflussung bzw. Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns auszuschließen. Der Behandlungsvergleich erfolgte im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studien mit geringem Verzerrungspotential, das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein. Weder die Berichterstattung innerhalb des CSR [CSR SQUIRE] noch im Vergleich mit der Publikation [101] liefert Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie, da es aufgrund der sehr häufig vorkommenden akneiformen Hautausschläge, wie im GC+N-Arm aufgrund des Klasseneffekts einer EGFR-Inhibition erwartet, generell nicht möglich wäre, eine Verblindung von Patienten und Prüfern aufrecht zu erhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie. Eine daraus resultierende Beeinflussung der Studienergebnisse zum progressionsfreien Überleben wird aufgrund der objektiven Erhebung und der nicht beeinflussbaren Parameter als unwahrscheinlich eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein. Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird insgesamt als niedrig beurteilt.

Endpunkte zur Krankheitssymptomatik erhoben mittels LCSS (LCSS Items 1-6, ASBI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für diese Studie wurde ein offenes Design gewählt, da es aufgrund der sehr häufig vorkommenden akneiformen Hautausschläge, wie im GC+N-Arm aufgrund des Klasseneffekts einer EGFR-Inhibition erwartet, generell nicht möglich wäre, eine Verblindung von Patienten und Prüfern aufrecht zu erhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Auswertung dieses Endpunktes wurden nicht alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet sondern nur die Patienten, welche den Fragebogen ausgefüllt hatten. Vom Erhebungszeitpunkt Baseline abgesehen (GC+N: 96,5%; GC: 95,8%) lag die Rücklaufquote bei 90% oder weniger (Ausnahme: 100% unter GC+N in den Zyklen 42 (Woche 126) und 44 (Woche 132) mit jeweils einem Patienten).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein generelles Risiko für mögliche Verzerrungen liegt in der Subjektivität der Berichterstattung dieses Endpunkts verbunden mit dem offenen Studiendesign. Zudem waren bis inklusive Zyklus 5 (Woche 15) sowohl die Rücklaufquoten als auch die Zahl der Patienten, welche den Fragebogen ausfüllten, zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Zum Zyklus 8 (Woche 24) betrug die Rücklaufquote im GC+N- und GC-Arm 70% vs. 68,5%. Ab Therapiezyklus 10 (Woche 30) divergierten, von wenigen Erhebungszeitpunkten abgesehen, sowohl die Rücklaufquoten als auch die Anzahl der Patienten, welche den Fragebogen ausgefüllt haben, deutlich zwischen den Behandlungsarmen. Zudem ist zu beachten, dass aufgrund einer Auflage der FDA während des ersten Zyklus im GC+N-Arm nicht erlaubt war, eine präemptive Therapie der zu erwartenden akneiformen Hautausschlag (üblich bei der Behandlung mit EGFR-Inhibitoren) einzuleiten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunktes erfolgte mittels validierten Messinstruments (LCSS) im Rahmen einer randomisierten, aber offenen Studie. Aufgrund der zudem im Studienverlauf sinkenden Rücklaufquoten der Fragebögen, der Unterschiede zwischen den Studienarmen bzgl. Rücklaufquote und Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für diese Studie wurde ein offenes Design gewählt, da es aufgrund der sehr häufig vorkommenden akneiformen Hautausschläge, wie im GC+N-Arm aufgrund des Klasseneffekts einer EGFR-Inhibition erwartet, generell nicht möglich wäre, eine Verblindung von Patienten und Prüferärzten aufrecht zu erhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Auswertung dieses Endpunktes wurden nicht alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet sondern nur die Patienten, welche den Fragebogen ausgefüllt hatten. Vom Erhebungszeitpunkt „Baseline“ abgesehen (GC+N: 97,2%; GC: 96,8%) lag die Rücklaufquote bei 91% oder weniger (Ausnahme: 100% unter GC+N in den Zyklen 42 (Woche 126) und 44 (Woche 132) mit jeweils einem Patienten).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein generelles Risiko für mögliche Verzerrungen liegt in der Subjektivität der Berichterstattung dieses Endpunkts verbunden mit dem offenen Studiendesign. Zudem waren bis inklusive Zyklus 5 (Woche 15) sowohl die Rücklaufquoten als auch die Zahl der Patienten, welche den Fragebogen ausfüllten, zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Zum Zyklus 8 (Woche 24) betrug die Rücklaufquote im GC+N- und GC-Arm 70,4% vs. 68,9%). Ab Therapiezyklus 10 (Woche 30) divergierten, von wenigen Erhebungszeitpunkten abgesehen, sowohl die Rücklaufquoten als auch die Anzahl der Patienten, welche den Fragebogen ausgefüllt haben, deutlich zwischen den Behandlungsarmen. Zudem ist zu beachten, dass aufgrund einer Auflage der FDA während des ersten Zyklus im GC+N-Arm nicht erlaubt war, eine präemptive Therapie der zu erwartenden akneiformen Hautausschlag (üblich bei der Behandlung mit EGFR-Inhibitoren) einzuleiten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunktes erfolgte mittels validierten Messinstruments (EQ-5D) im Rahmen einer randomisierten, aber offenen Studie. Aufgrund der zudem im Studienverlauf sinkenden Rücklaufquoten der Fragebögen, der Unterschiede zwischen den Studienarmen bzgl. Rücklaufquote und Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand LCSS (LCSS Items 7-9, GTIC und LCSS Total Score)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für diese Studie wurde ein offenes Design gewählt, da es aufgrund der sehr häufig vorkommenden akneiformen Hautausschläge, wie im GC+N-Arm aufgrund des Klasseneffekts einer EGFR-Inhibition erwartet, generell nicht möglich wäre, eine Verblindung von Patienten und Prüfern aufrecht zu erhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Auswertung dieses Endpunktes wurden nicht alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet sondern nur die Patienten, welche den Fragebogen ausgefüllt hatten. Vom Erhebungszeitpunkt „Baseline“ abgesehen (GC+N: 96,5%; GC: 95,8%) lag die Rücklaufquote bei 90% oder weniger (Ausnahme: 100% in den Zyklen 42 (Woche 126) und 44 (Woche 132) mit jeweils einem Patienten).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein generelles Risiko für mögliche Verzerrungen liegt in der Subjektivität der Berichterstattung dieses Endpunkts verbunden mit dem offenen Studiendesign. Zudem waren bis inklusive Zyklus 5 (Woche 15) sowohl die Rücklaufquoten als auch die Zahl der Patienten, welche den Fragebogen ausfüllten, zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Zum Zyklus 8 (Woche 24) betrug die Rücklaufquote im GC+N- und GC-Arm 70% vs. 68,5%). Ab Therapiezyklus 10 (Woche 30) divergierten, von wenigen Erhebungszeitpunkten abgesehen, sowohl die Rücklaufquoten als auch die Anzahl der Patienten, welche den Fragebogen ausgefüllt haben, deutlich zwischen den Behandlungsarmen. Zudem ist zu beachten, dass aufgrund einer Auflage der FDA während des ersten Zyklus im GC+N-Arm nicht erlaubt war, eine präemptive Therapie der zu erwartenden akneiformen Hautausschlag (üblich bei der Behandlung mit EGFR-Inhibitoren) einzuleiten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunktes erfolgte mittels validierten Messinstruments (LCSS) im Rahmen einer randomisierten, aber offenen Studie. Aufgrund der zudem im Studienverlauf sinkenden Rücklaufquoten der Fragebögen, der Unterschiede zwischen den Studienarmen bzgl. Rücklaufquote und Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkte zur Sicherheit: UE (jeglicher Grad); UE \geq Grad 3; SUE, (Behandlungs)-Abbruch w/ UE; Arterielle thromboembolische Ereignisse; Fatigue; Febrile Neutropenie; Hautreaktionen; Konjunktivitis; Venöse thromboembolische Ereignisse.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie, da es aufgrund der sehr häufig vorkommenden akneiformen Hautausschläge, wie im GC+N-Arm aufgrund des Klasseneffekts einer EGFR-Inhibition erwartet, generell nicht möglich wäre, eine Verblindung von Patienten und Prüfern aufrecht zu erhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen der Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit wurden für die Safety Population durchgeführt, i. e. alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten entsprechend der ersten tatsächlich verabreichten Behandlung. Eine Auswertung mittels des ITT-Prinzips würde der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfer in Kenntnis der Studienbehandlung. Die Auswertung erfolgte für die Safety Population entsprechend der ersten tatsächlich verabreichten Behandlung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Grund des offenen Studiendesigns ist eine Verzerrung der Ergebnisse bei Endpunkten, die nicht anhand einer objektiven Messung ermittelt werden konnten, nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Grundsätzlich besteht ein aus den unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen resultierendes Verzerrungspotential. Dieses Verzerrungspotential wird durch eine zeitgewichtete Analyse für die Gesamttherapiephase gemindert, jedoch kann eine informative Zensierung methodisch nicht ausgeschlossen werden. Für die Kombinationstherapiephase waren die Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen ähnlich, wobei auch in dieser Phase Patienten im GC+N-Arm median 6 Zyklen und im GC-Arm median nur 5 Zyklen durchliefen. Eine Beeinflussung der Ergebnisse für die Endpunkte zur Sicherheit wird in Abhängigkeit des analysierten UE unterschiedlich bewertet. UE, die nicht anhand einer objektiven Messung ermittelt werden konnten, werden hinsichtlich des Verzerrungspotentials als hoch eingestuft.

Endpunkte zur Sicherheit: UE, die zum Tode führten; Anämie; Hypomagnesiämie; Neutropenie; Thrombozytopenie.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie, da es aufgrund der sehr häufig vorkommenden akneiformen Hautausschläge, wie im GC+N-Arm aufgrund des Klasseneffekts einer EGFR-Inhibition erwartet, generell nicht möglich wäre, eine Verblindung von Patienten und Prüfern aufrecht zu erhalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen der Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit wurden für die Safety Population durchgeführt, i. e. alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten entsprechend der ersten tatsächlich verabreichten Behandlung. Eine Auswertung mittels des ITT-Prinzips würde der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfer in Kenntnis der Studienbehandlung. Die Auswertung erfolgte für die Safety Population entsprechend der ersten tatsächlich verabreichten Behandlung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Generell besteht ein aus den unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen resultierendes Verzerrungspotential. Dieses Verzerrungspotential wird durch eine zeitgewichtete Analyse für die Gesamttherapiephase gemindert, jedoch kann eine informative Zensierung methodisch nicht ausgeschlossen werden. Für die Kombinationstherapiephase waren die Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen ähnlich, wobei auch in dieser Phase Patienten im GC+N-Arm median 6 Zyklen und im GC-Arm median nur 5 Zyklen durchliefen.

Eine Beeinflussung der Ergebnisse für die Endpunkte zur Sicherheit wird in Abhängigkeit des analysierten UE unterschiedlich bewertet. UE, die anhand einer objektiven Messung ermittelt werden konnten, werden hinsichtlich des Verzerrungspotentials als niedrig eingestuft. Hierzu gehören UE, die zum Tode führten, Anämie, Hypomagnesiämie, Neutropenie und Thrombozytopenie.
