

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. Juli 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Necitumumab

veröffentlicht am 1. Juli 2016

Vorgangsnummer 2016-04-01-D-221

IQWiG Bericht Nr. 404

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Necitumumab (Portrazza®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des IQWiG
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Nutzenbewertung von Necitumumab (Portrazza®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Necitumumab ist in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zugelassen zur Erstlinientherapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom, wenn immunhistochemisch die Expression des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) auf den Tumorzellen nachgewiesen wurde. Zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Necitumumab

Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel oder Paclitaxel)	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Cis- oder Carboplatin-haltige Kombinationen sind als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) geeignet.
- Grundlage der Nutzenbewertung ist eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie (SQUIRE). Der immunhistochemische Nachweis des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) war nicht Einschlusskriterium der Studie, wurde aber auf der Basis präspezifizierter Analysen in die Zulassung aufgenommen.
- Cisplatin + Gemcitabin + Necitumumab führt gegenüber Cisplatin + Gemcitabin zur statistisch signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,79; median 1,7 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,84; median 0,2 Monate). Leider liegen keine Daten zur Postremissionstherapie in den beiden Studienarmen vor. Remissionsrate und Symptomatik werden nicht signifikant beeinflusst.
- Nebenwirkungen entsprechen Substanzklasseneffekten der Anti-EGFR-Antikörper.
- Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Necitumumab verstärkt die Wirksamkeit der Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin + Gemcitabin bei Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Lunge. Die Indikation ist an den qualitätsgesicherten Nachweis von EGFR gebunden.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.

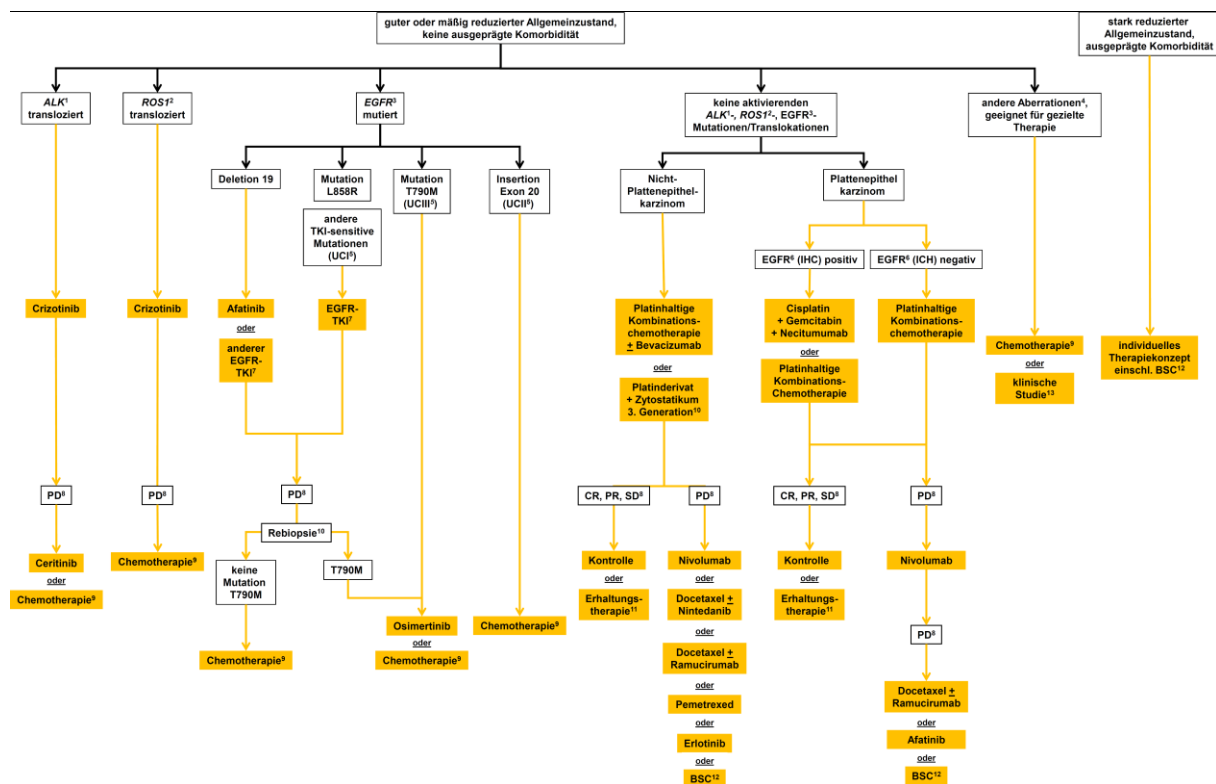
3. Stand des Wissens

Über viele Jahre wurde die medikamentöse Tumorthherapie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. Das hat sich in den letzten Jahren radikal geändert [2]. Mit der Zulassung von Necitumumab wurden die von der EMA akzeptierten, prädiktiven Parameter erweitert auf

- genetische Aberrationen: aktivierende EGFR Mutationen, aktivierende ALK Mutationen
- Histologie: Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom
- Immunhistochemie: EGFR

Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms [2]



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ²ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; ⁵UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁶EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (IHC); ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ¹⁰nur bei Adenokarzinom; ¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen, hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom führt die medikamentöse Tumorthherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit. Standard ist ein Platinderivat (Cis- oder Carboplatin) in Kombination mit einem Zytostatikum der dritten Generation (Gemcitabin, Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel oder nabPaclitaxel).

Die meisten Tumorzellen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom exprimieren den EGF-Rezeptor. Eine hohe Expression wird häufiger beim Plattenepithel- als beim Nichtplattenepithelkarzinom beobachtet. Schon 2009 wurde in einer großen, multizentrischen Studie gezeigt, dass die Hinzunahme des Anti-EGFR-Antikörpers Cetuximab die Wirksamkeit der Chemotherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom steigerte [3, 4]. Der klinische Nutzen war an die hohe Expression von EGFR gebunden [5]. Kritische Nebenwirkung war eine erhöhte Rate febriler Neutropenien. Cetuximab ist beim NSCLC nicht zugelassen. Daten randomisierter Studien zur Anti-EGFR-Antikörpertherapie bei Patienten mit NSCLC sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Anti-EGFR-Antikörper bei Patienten mit fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, in Kombination mit Chemotherapie

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Pirker, 2009 [3]	Erstlinie	Cisplatin, Vinorelbin	Cisplatin, Vinorelbin, Cetuximab	1125	29 vs 36 ⁶ p = 0,01	4,8 vs 4,8 n.s. ⁸	10,1 vs 11,3 p = 0,044
Herbst, 2010 [4]	Erstlinie	Carboplatin, Paclitaxel	Carboplatin, Vinorelbin, Cetuximab	224	30 vs 32 ⁶ n.s.	4,4 vs 4,3 n.s.	10,7 vs 10,9 n.s.
Thatcher, 2015 [6] Paz-Ares, 2016 [7]	Plattenepithel, Erstlinie, EGFR (IHC) positiv	Cisplatin, Gemcitabin	Cisplatin, Gemcitabin, Necitumumab	935	29 vs 31 n. s.	5,5 vs 5,7 0,84 ⁷ p = 0,006	10,0 vs 11,7 0,79 p = 0,002
Paz-Ares, 2015 [8]	Nicht-Plattenepithel, Erstlinie, EGFR (IHC) positiv	Cisplatin, Pemetrexed	Cisplatin, Pemetrexed, Necitumumab	633	32 vs 31 n. s.	5,6 vs 5,6 0,96 n. s.	11,5 vs 11,3 1,01 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

Necitumumab gehört zur Gruppe der Anti-EGFR-Antikörper der zweiten Generation. Es bindet mit hoher Affinität an den Rezeptor, hemmt die Bindung der natürlichen Liganden und verhindert dadurch Rezeptor-Aktivierung und Signalübertragung. Necitumumab wurde im November 2015 von der FDA, im März 2016 von der EMA zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Necitumumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Cisplatin in Kombination mit einem Zytostatikum der dritten Generation festgelegt. Alternativ wäre auch eine Kombination mit Carboplatin als Platinderivat möglich.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie SQUIRE, eine offene, randomisierte, multizentrische Studie mit 1093 Patienten. Als Chemotherapie wurde Cisplatin + Gemcitabin gewählt. Aus Deutschland wurden 96 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Ergebnisse zum primären Endpunkt wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

Die Auswertung zur EGFR-Expression wurde separat in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. Sie zeigt, dass 95% der Patienten EGFR exprimierten. Eine Differenzierung in Hoch- und Niedrig-Expression wurde nicht vorgenommen.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Sie war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Necitumumab führte in Kombination mit Cisplatin + Gemcitabin zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 1,7 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,79. Die separate, immunhistochemische Analyse zeigte, dass die kleine Gruppe der Patienten ohne EGFR Expression nicht von der Therapie mit Necitumumab profitierte [].

Leider liegen keine Daten zur Postprogressionstherapie vor. Viele Patienten werden auch nach der Zweitlinientherapie mit wirksamen Arzneimitteln behandelt, z. B. mit Docetaxel oder einem Immuncheckpoint-Antikörper. Eine Ungleichgewichtigkeit kann die Überlebenszeiten beeinflussen.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Es wurde durch Necitumumab statistisch signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,84; Median 0,2 Monate).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik

Die Remissionsrate wurde durch Necitumumab nicht gesteigert. Die Endpunkte zur Symptomatik wurden mittels der Fragebögen LCSS und EQ-5D-VAS erhoben. Bei Studienbeginn lagen Ergebnisse von >95% der Patienten, 24 Wochen nach Therapiebeginn noch bei etwa 70% der Patienten vor. Die Auswertungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Necitumumab entsprechen Substanzklasseneffekten. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger in der Kombination von Cisplatin/Gemcitabin + Necitumumab als im Kontrollarm auftraten, waren Hypomagnesiämie (7% vs 1%), Hautreaktionen (8% vs <1%) venöse Thrombembolien (4% vs <1%). Nebenwirkungen führten bei 31% der Patienten im Necitumumab-Arm zum Therapieabbruch gegenüber 25% im Placebo-Arm.

4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Ergebnisse von Erhebungen zur Lebensqualität liegen nicht vor.

5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Im Endeffekt rechnet der Bericht den Gewinn an Überlebenszeit gegen die verstärkt auftretenden Nebenwirkungen, vor allem in einzelnen Subgruppen, auf. Patientenvertreter waren an der Erstellung des Berichtes nicht beteiligt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Lunge waren in den letzten Jahrzehnten weitestgehend auf Zytostatika begrenzt. Das hat sich im letzten Jahr durch die Zulassung von Nivolumab, Ramucirumab und Afatinib geändert. Diese neuen Arzneimittel sind nur in der Zweitlinientherapie zugelassen. Necitumumab ist das erste, neue Arzneimittel für die Erstlinientherapie.

Die Hinzunahme von Necitumumab zur Chemotherapie mit Cisplatin/Gemcitabin führt zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens. Die Symptomatik wird nicht signifikant beeinflusst. Nebenwirkungen wie Hypomagnesiämie bedürfen der regelmäßigen Überwachung, Hautreaktion der lokalen Therapie ggf. einschl. Antibiotika, venöse Thrombembolien der raschen Diagnostik und Therapie bei klinischer Verdachtsdiagnose.

6. Literatur

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

therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:328-337, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70046-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70046-X)

8. Paz-Ares L, Socinski MA, Shahidi J et al.: Correlation of EGFR-expression with safety and efficacy outcomes in SQUIRE: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin plus necitumumab versus gemcitabine-cisplatin alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* May 20, 2016 (Epub ahead of print). DOI: [10.1093/annonc/mdw214](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw214)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Michael Thomas (Universitätsklinikum Heidelberg, Thoraxklinik, Heidelberg), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Prof. Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.

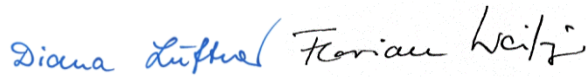
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand