

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Necitumumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Necitumumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Aus den in Tabelle 2 dargestellten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante direkt vergleichende Studie vor (SQUIRE).

Studiencharakteristika

Bei der Studie SQUIRE handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie zum Vergleich von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Gemcitabin und Cisplatin. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV eingeschlossen. Die Patienten durften noch keine vorangegangene Chemotherapie (Erstlinientherapie) für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Insgesamt wurden 1093 Patienten randomisiert und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin (545 Patienten) oder Gemcitabin + Cisplatin (548 Patienten) zugeteilt. Gemäß Fachinformation ist Necitumumab jedoch nur für diejenigen Patienten mit plattenepitheliale NSCLC zugelassen, die den EGFR exprimieren. Diese Population – nachfolgend EGFR+-Population genannt – umfasste 462 Patienten im Interventionsarm und 473 Patienten im Komparatorarm. Der pU führt die Nutzenbewertung folgerichtig basierend auf der EGFR+-Population durch.

Für die Nutzenbewertung wird darüber hinaus davon ausgegangen, dass Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV für eine Behandlung mit Necitumumab infrage kommen. Da in der SQUIRE-Studie jedoch ausschließlich Patienten mit einem metastasierten NSCLC (Stadium IV) eingeschlossen wurden, lassen sich für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB) aus den Daten der Studie SQUIRE keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

Im Interventionsarm erfolgte die randomisierte Studienbehandlung mit Necitumumab gemäß Fachinformation ohne eine maximale Behandlungsdauer bis zum Krankheitsprogress, Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Protokollverletzung oder Rücknahme der Einwilligungserklärung. Die Gabe von Gemcitabin sowie Cisplatin war in beiden Behandlungsarmen auf maximal 6 Zyklen à 21 Tage beschränkt.

Bedingt durch das Studiendesign ergaben sich unterschiedliche Behandlungsphasen in der Studie SQUIRE. Die erste Studienphase, in der die Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin in beiden Armen verabreicht wurde, wird als Kombinationstherapiephase bezeichnet. In der darauf folgenden Phase wurden die Patienten im Interventionsarm weiter mit Necitumumab behandelt (Necitumumab-Monotherapiephase), während die Patienten im Kontrollarm keine weitere gegen den Krebs gerichtete Therapie erhielten (Post-Therapiephase). Die Gesamttherapiephase umfasst im Interventionsarm die Kombinations- sowie die Necitumumab-Monotherapiephase und im Komparatorarm die Kombinations- sowie die Post-Therapiephase.

Der primäre Endpunkt in der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die SQUIRE-Studie als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (Symptomatik sowie EQ-5D VAS) wurden insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns und aufgrund der fehlenden bzw. vermutlich direkt zensierten Werte als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Konjunktivitis, Hautreaktionen, Abbrüche wegen UE) liegt aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Bei den Endpunkten aus der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3], ATE, VTE) wird für die gewählte Auswertung (relatives Risiko für die Kombinationstherapiephase) von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin. Insgesamt wird ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Morbidität

- Symptomatik (ASBI des LCSS)

Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, erhoben mittels ASBI des Fragebogens LCSS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vor. Für Kaukasier ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit für Kaukasier nicht belegt. Für Nichtkaukasier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin. Da die Patienten kaukasischer Herkunft die maßgebliche Ethnie für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung darstellen, wird die Subgruppe der Nichtkaukasier in der Bewertung nicht weiter betrachtet.

- EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Kombinationstherapiephase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Kombinationstherapiephase ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin. Insgesamt wird ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin abgeleitet.

- Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich in der Kombinationstherapiephase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)

Für den Endpunkt ATE zeigt sich in der Kombinationstherapiephase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Für den Endpunkt VTE zeigt sich in der Kombinationstherapiephase ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS vor. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten mit einem ECOG PS von 0 bis 1. Für Patienten mit einem ECOG PS von 2 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

- Konjunktivitis

Für den Endpunkt Konjunktivitis zeigt sich in der Kombinationstherapiephase ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin. Insgesamt wird ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für die Gesamtpopulation abgeleitet.

- Hautreaktionen

Für den Endpunkt Hautreaktionen zeigt sich in der Kombinationstherapiephase ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Necitumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich ein positiver Effekt sowie negative Effekte. Als positiver Effekt ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dem positiven Effekt stehen negative Effekte in den Kategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber. Die negativen Effekte haben ein unterschiedliches Ausmaß (maximal beträchtlich) und gelten teilweise nur für einzelne Subgruppen. Insgesamt sind die negativen Effekte zwar nicht so groß, dass sie den Überlebensvorteil von Necitumumab in

Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gänzlich infrage stellen. Dennoch führen sie zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit metastasiertem (Stadium IV), den EGFR exprimierenden, plattenepitheliale NSCLC einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin und Cisplatin. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte in der SQUIRE-Studie auf Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB übertragen werden können.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Necitumumab.

Tabelle 3: Necitumumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR-exprimierenden, plattenepithelialen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben ^b	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Laut Fachinformation ist Necitumumab für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB und IV) zugelassen. Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich Patienten mit NSCLC im Stadium IV) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB übertragen werden können.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.