

# 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 – Necitumumab**

Vom 15. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. August 2016 (BAnz AT 29.09.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Necitumumab wie folgt ergänzt:**

## **Necitumumab**

Beschluss vom: 15. September 2016

In Kraft getreten am: 15. September 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Februar 2016):**

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

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie SQUIRE

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin		Gemcitabin + Cisplatin		Necitumumab + Gemcitabin und Cisplatin vs. Gemcitabin und Cisplatin
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert absolute Differenz (AD) <sup>e</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüber- leben	462	11,7 [10,7; 12,9] 348 (75,3)	473	10,0 [8,9; 11,4] 389 (82,2)	HR: 0,79 [0,69; 0,92]; p = 0,002 <sup>a</sup> AD: + 1,7 Monate
<b>Morbidität – Zeit bis zur Verschlechterung</b>					
Progressions- freies Überleben (PFS) <sup>h</sup>	462	5,7 [5,6; 6,2]	473	5,5 [5,1; 5,6]	HR: 0,84 [0,72; 0,97]; p = 0,018
Symptomatik (ASBI des LCSS) <sup>b</sup>	462	19,1 [10,0; n.e.] 126 (27,3)	473	n.e. [12,5; n.e.] 122 (25,8)	HR: 0,86 [0,67; 1,10]; p = 0,222 <sup>c</sup>
Gesundheits- zustand (EQ- 5D VAS) <sup>d</sup>	414	8,4 [7,2; 31,5] 170 (41,1)	412	6,9 [5,7; 7,0] 142 (34,5)	HR: 0,97 [0,77; 1,22]; p = 0,766 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
Endpunkt-kategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert g absolute Differenz (AD)e
<b>Nebenwirkungen (Kombinationstherapiephase<sup>f</sup>)</b>					
unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)					
Kombinations- therapiephase	456	451 (98,9)	468	456 (97,4)	
Gesamttherapie- phase		451 (98,9)			

Endpunkt- kategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert g absolute Differenz (AD)e
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Kombinations- therapiephase	456	190 (41,7)	468	181 (38,7)	RR: 1,08 [0,92; 1,26]; p = 0,530
Gesamttherapie- phase		215 (47,1)			
schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Kombinations- therapiephase	456	303 (66,4)	468	281 (60,0)	RR: 1,11 [1,00; 1,22]; p = 0,045 AD: + 6,4 %
Gesamttherapie- phase		323 (70,8)			
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse					
Kombinations- therapiephase	456	127 (27,9)	468	118 (25,2)	RR: 1,10 [0,89; 1,37]; p = 0,530
Gesamttherapie- phase		139 (30,5)			
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
arterielle thromboembolische Ereignisse					
Kombinations- therapiephase	456	21 (4,6)	468	18 (3,8)	RR: 1,20 [0,65; 2,22]; p = 0,601
Gesamttherapie- phase		26 (5,7)			
venöse thromboembolische Ereignisse					
Kombinations- therapiephase	456	42 (9,2)	468	25 (5,3)	RR: 1,72 [1,07; 2,78]; p = 0,024 AD: + 3,9 %
Gesamttherapie- phase		46 (10,1)			

Endpunkt-kategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert g absolute Differenz (AD)e
Konjunktivitis					
Kombinations- therapiephase	456	27 (5,9)	468	12 (2,6)	RR: 2,31 [1,18; 4,50]; p = 0,011 AD: + 3,3 %
Gesamttherapie- phase		37 (8,1)			
Hautreaktionen					
Kombinations- therapiephase	456	361 (79,2)	468	54 (11,5)	RR: 6,86 [5,32; 8,86]; p < 0,001 AD: + 67,7 %
Gesamttherapie- phase		365 (80,0)			
<p>a: p-Wert wurde 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.</p> <p>b: Berechnet als Mittelwert aus den 6 Symptomskalen des LCSS (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen). Eine (mittlere) Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>c: Der p-Wert wurde mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>d: Eine Abnahme des Scores um mindestens 12 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>e: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>f: Zur Auswertung der Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen wurden die Daten der Kombinationstherapiephase herangezogen.</p> <p>g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>h: Angaben aus dem Dossier.</p> <p><u>verwendete Abkürzungen:</u></p> <p>AD: absolute Differenz; ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens) einem Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 6.300 – 7.700 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Portrazza® (Wirkstoff: Necitumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003886/WC500202694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003886/WC500202694.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Necitumumab (Portrazza®) darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten im Stadium III b wurden in der Studie nicht untersucht.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Necitumumab	60.043,66
Cisplatin	691,56 – 856,68
Gemcitabin	2.292,24
<b>gesamt</b>	<b>63.027,46 – 63.192,58</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>	
Cisplatin	691,56 – 856,68
Gemcitabin	2.292,24
<b>gesamt</b>	<b>2.983,80 – 3.148,92</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>	
Cisplatin	856,68
Vinorelbin	1.725,96 – 2.159,64
<b>gesamt</b>	<b>2.582,64 – 3.016,32</b>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>	
Cisplatin	691,56
Docetaxel	7.975,20
<b>gesamt</b>	<b>8.666,76</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>	
Cisplatin	856,68
Paclitaxel	8.184,42
<b>gesamt</b>	<b>9.041,10</b>
<b>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</b>	<b>70,02</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Necitumumab	71 €	2	34	2.414 €
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Gemcitabin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>3.872 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Gemcitabin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>1.458 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>				

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Vinorelbin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>1.458 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Docetaxel	81 €	1	6	486 €
<b>Gesamt</b>				<b>972 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Paclitaxel	81 €	1	6	486 €
<b>Gesamt</b>				<b>972 €</b>

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. September 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken