

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

Vom 2. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT. Monat JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

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

Beschluss wurde aufgehoben

Crizotinib

Beschluss vom: 2. Mai 2013

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Docetaxel oder Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ¹	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
Mortalität			
Gesamtüberleben ²	HR: 1,02 [0,68; 1,54]		0,539
Morbidität			
Verbesserung der Symptomatik:			
(1) EORTC QLQ-LC13 ³			
Atemnot	RR: 2,26 [1,51; 3,36]	39,1 % vs. 17,3 % AD = +21,8 %	<0,001
Schmerz (Brust)	RR: 1,79 [1,26; 2,56]	40,0 % vs. 22,3 % AD = +17,7 %	0,001
Schmerz (Arm oder Schulter)	RR: 1,72 [1,16; 2,55]	33,5 % vs. 19,5 % AD = +14 %	0,005
Schmerz (andere)	RR: 1,22 [0,90; 1,66]	38,8 % vs. 31,7 %	0,200
Husten	RR: 1,66 [1,27; 2,16]	55,3 % vs. 33,3 % AD = +22%	<0,001
Bluthusten	RR: 0,93 [0,38; 2,28]	5,6 % vs. 6,0 %	0,877
Periphere Neuropathie	RR: 0,97 [0,58; 1,62]	15,5 % vs. 16,0 %	0,909
Mundschmerzen	RR: 1,02 [0,46; 2,23]	7,5 % vs. 7,3 %	0,968
Schluckbeschwerden	RR: 1,71 [0,88; 3,33]	13,7 % vs. 8,0 %	0,110
Haarausfall	RR: 1,45 [0,97; 2,19]	28,1 % vs. 19,3 %	0,070
(2) EORTC QLQ-C30 ³			
Atemnot	RR: 2,26 [1,58; 3,22]	40,7 % vs. 20,5 % AD = +20,2 %	<0,001
Schmerzen	RR: 2,13 [1,49; 3,06]	43,8 % vs. 20,5 % AD = +23,3 %	<0,001

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ¹	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
Müdigkeit	RR: 2,26 [1,58; 3,22]	46,3 % vs. 20,5 % AD = +25,8 %	<0,001
Schlaflosigkeit	RR: 1,27 [0,90; 1,81]	32,9 % vs. 25,8 %	0,170
Appetitverlust	RR: 1,59 [1,09; 2,34]	32,7 % vs. 20,5 % AD = +12,2 %	0,015
Übelkeit und Erbrechen	RR: 0,83 [0,51; 1,36]	15,4 % vs. 18,5 %	0,463
Verstopfung	RR: 0,66 [0,40; 1,09]	13,7 % vs. 20,7 %	0,101
Diarrhoe	RR: 0,89 [0,52; 1,52]	13,6 % vs. 15,3 %	0,660
Verschlechterung der Symptomatik: EORTC QLQ LC-13 ³			
Kombinierter Endpunkt aus Schmerzen (Brust), Husten oder Atemnot	HR: 0,54 [0,40; 0,71]	5,6 Monate (Median) vs. 1,4 Monate (Median) AD = +4,2 Monate	<0,001
Progressionsfreies Überleben ⁴	HR: 0,487 [0,371-0,638]	7,7 Monate (Median) vs. 3,0 Monate (Median) AD = +4,7 Monate	<0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Krankheitsspezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30): ³			
Globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität	RR: 2,06 [1,44; 3,00]	42,6 % vs. 20,7 % AD = +21,9 %	<0,001
Körperliche Funktion	RR: 2,28 [1,38; 3,76]	27,2 % vs. 11,9 % AD = +15,3 %	0,001
Rollenfunktion	RR: 2,12 [1,35; 3,32]	30,9 % vs. 14,6 % AD = +16,3 %	0,001
Emotionale Funktion	RR: 1,54 [1,09; 2,19]	37,0 % vs. 24,0 % AD = +13 %	0,013
Kognitive Funktion	RR: 1,03	19,1 % vs. 18,7 %	0,916

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ¹	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
	[0,65; 1,62]		
Soziale Funktion	RR: 1,55 [1,12; 2,13]	41,4 % vs. 26,7 % AD = +14,7 %	0,006
Generisches Instrument (EQ-5D)	keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar		
Nebenwirkungen			
(1) Auswertung nach Ereignisraten			
UEs gesamt ²	RR: 1,02 [1,00; 1,04]	100 % vs. 98,2 %	0,084
SUEs ²	RR: 1,59 [1,14; 2,22]	37,2 % vs. 23,4 % AD = +13,8 %	0,005
SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress ⁵	RR: 1,45 [1,01; 2,08]	31,4 % vs. 21,6 % AD = +9,8 %	0,041
SUEs – ohne fatale SUE ⁵	RR: 1,38 [0,95; 2,00]	29,1 % vs. 21,1 %	0,083
Schwere UEs ⁵ (CTCAE-Grad 3 und 4)	RR: 1,24 [1,002; 1,53]	56,4 % vs. 45,6 % AD = + 10,8 %	0,048
Therapieabbruch wegen UEs ²	RR: 1,30 [0,79; 2,14]	17 % vs. 14 %	0,331
Auswahl häufiger UEs: ^{2,6}			
Sehstörungen	RR: 6,40 [3,95; 10,37]	59,9 % vs. 9,4 % AD = +50,5 %	<0,001
Diarrhö	RR: 3,10 [2,23; 4,32]	59,9 % vs. 19,3 % AD = +40,6 %	< 0,001
Übelkeit	RR: 1,46 [1,15; 1,85]	54,7 % vs. 37,4 % AD = +17,3 %	0,001
Erbrechen	RR: 2,65 [1,85; 3,81]	46,5 % vs. 17,5 % AD = +29,0 %	<0,001
Verstopfung	RR: 1,86 [1,34; 2,58]	42,4 % vs. 22,8 % AD = +19,6 %	<0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	keine Ergebnisse verfügbar		

Endpunkt	Verhältnis der Inzidenzraten / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Personenjahre	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
(2) Auswertung nach Anzahl der Personen mit mindestens einem Ereignis unter Berücksichtigung von Personenjahren (Zeitadjustierte Auswertung) ⁵			
SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress	0,72 [0,48; 1,10]	31,4 % / k.A. vs. 21,6 % / k.A.	0,127
SUEs – ohne fatale SUE	0,69 [0,45; 1,05]	29,1 % / k.A. vs. 21,1 % / k.A.	0,086
Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)	0,75 [0,56; 1,01]	56,4 % / k.A. vs. 45,6 % / k.A.	0,062
Auswahl häufiger UEs:			
Sehstörungen	9,13 [5,39; 15,45]	59,9 % / 42,05 vs. 9,4 % / 59,61	<0,0001
Diarrhö	3,12 [2,11; 4,62]	59,9 % / 55,75 vs. 19,3 % / 55,75	<0,0001
Übelkeit	1,03 [0,75; 1,42]	54,7 % / 59,59 vs. 37,4 % / 41,90	0,843
Erbrechen	1,93 [1,27; 2,94]	46,5 % / 73,88 vs. 17,5 % / 53,48	0,0021
Verstopfung	1,05 [0,72; 1,56]	42,4 % / 87,77 vs. 22,8 % / 49,43	0,790
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,36 [0,25; 0,55]	34,9 % / 92,98 vs. 43,9 % / 41,45	<0,0001

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D = EuroQuol-5D; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC 13; HR = Hazard Ratio; RR: relatives Risiko; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

¹ Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A12-15)

³ Daten aus dem Addendum des IQWiG zu Auftrag A12-15

⁴ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

⁵ Daten aus der Auswertung der Ergebnisse der Stellungnahme

⁶ Ereignisse, die bei $\geq 15\%$ der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind und die auf Basis der Fachinformationen als relevant betrachtet werden.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Es wurden keine Daten für diese Patientengruppe vorgelegt.

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

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Anzahl: ca. 340 Patienten

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Anzahl: ca. 140 Patienten

Beschluss wurde aufgehoben

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 Xalkori® (Wirkstoff: Crizotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. März 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf

Die Behandlung mit Xalkori® sollte durch einen Arzt, der Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten mit antineoplastischen Arzneimitteln hat (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztin/Facharzt für Lungenheilkunde sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen) veranlasst und begleitet werden oder auf Beschluss einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin verordnet werden.

Von dem zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst sind Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sowie Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie. Für diese Patientengruppen liegen nur begrenzt Informationen zur Beurteilung der Therapie mit Crizotinib vor.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muß vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Sicherheitsinformationen in Bezug auf QTc-Verlängerungen, Sehstörungen sowie CYP3A4-abhängige Wechselwirkungen enthält. Zudem ist jedem Patienten Informationsmaterial sowie ein Patienten-Notfallausweis zu übergeben.

Xalkori® wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie vorlegen muss, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Crizotinib im Vergleich zu anderen Chemotherapien verglichen wird. Des Weiteren sind auch aktualisierte Ergebnisse der beiden einarmigen Studien der Zulassungsbehörde einzureichen, darunter insbesondere Daten zur Sicherheit, zum Überleben sowie zum Zeitraum, in dem sich die Erkrankung nicht verschlimmert.

4. Therapiekosten

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage 1 x pro Zyklus	17 Zyklen ⁷	1	17
Pemetrexed	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x täglich	17 Zyklen ⁷	1	17

⁷ rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel						
Crizotinib	200 250	250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Docetaxel	20 80 160	75 mg/m ²	141,75 mg ⁸	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Pemetrexed	100 500	500 mg/m ²	945 mg ⁸	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

⁸ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m²

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Crizotinib	7276,50 € XALKORI Hartkapseln; 60 St.	6332,05 € [2,05 € ⁹ ; 942,40 € ¹⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel	1556,03 € DOCETAXEL Hospira 10mg/ml Konzentrat; 16 ml	1480,61 € [2,05 € ⁹ ; 73,37 € ¹⁰]
Pemetrexed	2533,05 € ALIMTA 500 mg Pulver; 1 St.	1925,31 € [2,05 € ⁹ ; 605,69 € ¹⁰]

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Steuer: 15. März 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pemetrexed	Prämedikation: 2 x 4 mg Dexamethason, oral	3,35 €	3	51	170,85 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Crizotinib	82316,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Docetaxel	25170,37 €
Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65460,54 € 170,85 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	17	1343 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	17	1343 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care (BSC)	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel						
Crizotinib	200 250	250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
BSC	patientenindividuell unterschiedlich					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Crizotinib	7276,50 € XALKORI Hartkapseln; 60 St.	6332,05 € [2,05 € ¹¹ ; 942,40 € ¹²]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V

¹² Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Crizotinib	82316,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Mai 2013 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 2. Mai 2015 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken