

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 (neues Anwendungsgebiet)

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 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 4. August 2016 (BAnz AT 31.08.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Crizotinib gemäß dem Beschluss vom 2. Mai 2013 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Crizotinib

Beschluss vom: 16. Juni 2016

In Kraft getreten am: 16. Juni 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.11.2015):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed *oder* Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie PROFILE 1014: Crizotinib vs. Chemotherapie

Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	172	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (25,6)	171	n. e. [n. e.; n. e.] 46 (26,9)	HR: 0,82 [0,54; 1,26] p = 0,180
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b					
	172	10,9 [8,3; 13,9] 100 (58,1)	171	7,0 [6,8; 8,2] 137 (80,1)	HR: 0,45 [0,35; 0,6] p < 0,001 AD: + 3,9 Monate

(Fortsetzung)

¹ Daten aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung A15-59, sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatik					
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) ^c					
Dyspnoe	164	n. e. [16,1; n. e.] 55 (33,5)	163	8,7 [4,7; 8,7] 64 (39,3)	HR: 0,54 [0,36; 0,80] p = 0,002 AD: n.b.
Fatigue	166	1,5 [0,8; 3,5] 103 (62,0)	163	0,4 [0,3; 0,6] 122 (74,8)	HR: 0,58 [0,44; 0,76] p < 0,001 AD: + 1,1 Monate
Schlaflosigkeit	166	13,9 [7,0; n. e.] 75 (45,2)	163	3,6 [1,5; 8,7] 82 (50,3)	HR: 0,60 [0,43; 0,84] p = 0,003 AD: + 10,3 Monate
Schmerzen	166	10,4 [5,0; 19,4] 84 (50,6)	163	2,2 [1,3; 4,3] 89 (54,6)	HR: 0,58 [0,42; 0,80] p < 0,001 AD: + 8,2 Monate
Appetitverlust	165	10,9 [2,1; n. e.] 83 (50,3)	163	1,4 [0,5; 2,9] 96 (58,9)	HR: 0,66 [0,49; 0,89] p = 0,009 AD: + 9,5 Monate
Diarrhoe	166	0,6 [0,5; 0,8] 125 (75,3)	162	6,5 [3,7; 22,3] 69 (42,6)	HR: 2,23 [1,65; 3,00] p < 0,001 AD: - 5,9 Monate
Übelkeit und Erbrechen	166	0,5 [0,3; 0,8] 124 (74,7)	163	0,5 [0,4; 0,7] 115 (70,6)	HR: 1,04 [0,80; 1,34] p = 0,825
Verstopfung	166	0,8 [0,6; 1,5] 124 (74,7)	162	1,2 [0,5; 2,9] 95 (58,6)	HR: 1,13 [0,86; 1,48] p = 0,376

(Fortsetzung)

Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) ^c					
Bluthusten	166	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (8,4)	162	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (10,5)	HR: 0,56 [0,26; 1,20] p = 0,131
Dyspnoe	165	7,6 [4,0; 16,1] 88 (53,3)	162	1,4 [0,6; 2,1] 98 (60,5)	HR: 0,55 [0,40; 0,74] p < 0,001 AD: + 6,2 Monate
Haarausfall	166	n. e. [15,9; n. e.] 53 (31,9)	163	3,5 [2,1; 4,7] 85 (52,1)	HR: 0,29 [0,19; 0,42] p < 0,001 AD: n.b.
Husten	166	21,4 [17,9; n. e.] 52 (31,3)	163	n. e. [5,2; n. e.] 52 (31,9)	HR: 0,57 [0,37; 0,87] p = 0,009 AD: n.b.
Mundschmerzen	166	n. e. [9,7; n. e.] 67 (40,4)	163	4,4 [2,9; 6,5] 78 (47,9)	HR: 0,63 [0,45; 0,88] p = 0,007 AD: n.b.
periphere Neuropathie	166	6,2 [2,8; 10,9] 94 (56,6)	163	4,9 [3,5; 22,3] 74 (45,4)	HR: 0,98 [0,71; 1,35] p = 0,904
Schluck- beschwerden	165	n. e. [11,1; n. e.] 66 (40,0)	163	8,7 [5,7; n. e.] 47 (28,8)	HR: 1,19 [0,81; 1,76] p = 0,383
Schmerzen (Arm/Schulter)	166	n. e. [15,7; n. e.] 60 (36,1)	162	8,7 [6,5; n. e.] 48 (29,6)	HR: 0,88 [0,59; 1,31] p = 0,543
Schmerzen (Thorax)	166	n. e. [n. e.; n. e.] 54 (32,5)	163	6,5 [6,5; n. e.] 59 (36,2)	HR: 0,65 [0,44; 0,96] p = 0,029 AD: n.b.
Schmerzen (andere)	164	7,7 [4,0; 20,8] 82 (50,0)	160	6,5 [4,2; n. e.] 66 (41,3)	HR: 0,91 [0,65; 1,28] p = 0,612

(Fortsetzung)

Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) ^d					
globaler Gesundheitsstatus	166	9,4 [2,8; n. e.] 83 (50,0)	163	0,7 [0,4; 1,4] 113 (69,3)	HR: 0,48 [0,36; 0,65] p < 0,001 AD: + 8,7 Monate
körperliche Funktion	166	24,9 [16,1; n. e.] 63 (38,0)	163	3,7 [1,4; n. e.] 83 (50,9)	HR: 0,46 [0,32; 0,66] p < 0,001 AD: + 21,2 Monate
Rollenfunktion	166	7,5 [2,1; n. e.] 84 (50,6)	163	0,5 [0,4; 1,4] 102 (62,6)	HR: 0,56 [0,42; 0,76] p < 0,001 AD: + 7,0 Monate
emotionale Funktion	166	n. e. [17,3; n. e.] 61 (36,7)	163	3,5 [2,6; n. e.] 77 (47,2)	HR: 0,56 [0,39; 0,79] p = 0,001 AD: n.b.
kognitive Funktion	166	4,5 [2,2; 8,6] 96 (57,8)	163	2,0 [0,8; 4,2] 96 (58,9)	HR: 0,71 [0,53; 0,95] p = 0,023 AD: + 2,5 Monate
soziale Funktion	165	6,7 [2,1; n. e.] 85 (51,5)	162	1,0 [0,5; 3,1] 94 (58,0)	HR: 0,71 [0,52; 0,95] p = 0,027 AD: + 5,7 Monate

(Fortsetzung)

Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	171	k. A. 170 (99,4)	169	k. A. 168 (99,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	171	n. e. [16,9; n. e.] 58 (33,9)	169	6,9 [6,6; 9,3] 47 (27,8)	HR: 0,70 [0,46; 1,07] p = 0,098
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	171	7,3 [4,9; 12,6] 97 (56,7)	169	4,0 [2,6; 7,0] 87 (51,5)	HR: 0,68 [0,50; 0,93] p = 0,015 AD: + 3,3 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	171	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (12,3)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 24 (14,2)	HR: 0,43 [0,21; 0,86] p = 0,017 AD: n.b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse ^e					
Alopezie ^f	171	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (7,0)	169	10,6 [5,9; 12,2] 17 (10,1)	HR: 0,18 [0,06; 0,50] p = 0,001 AD: n.b.
Appetitlosigkeit ^f	171	n. e. [25,7; n. e.] 51 (29,8)	169	8,2 [8,2; 14,4] 57 (33,7)	HR: 0,56 [0,37; 0,85] p = 0,006 AD: n.b.
Asthenie ^f	171	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (12,9)	169	8,2 [8,1; 9,2] 41 (24,3)	HR: 0,31 [0,17; 0,55] p < 0,001 AD: n.b.
Bradykardie ^g	171	n. e. [n. e.; n. e.] 23 (13,5)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (0,6)	HR: 18,57 [2,49; 138,74] p = 0,004 AD: n.b.

(Fortsetzung)

Diarrhoe ^f	171	2,2 [0,9; 5,4] 105 (61,4)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (13,0)	HR: 5,71 [3,59; 9,08] p < 0,001 AD: n.b.
Müdigkeit ^f	171	n. e. [n. e.; n. e.] 49 (28,7)	169	7,8 [4,9; 7,8] 65 (38,5)	HR: 0,52 [0,35; 0,78] p = 0,001 AD: n.b.
Neuropathie ^g	171	n. e. [n. e.; n. e.] 35 (20,5)	169	6,1 [5,6; 6,6] 38 (22,5)	HR: 0,26 [0,15; 0,48] p < 0,001 AD: n.b.
Ödem ^g	171	12,2 [6,5; 20,6] 83 (48,5)	169	6,7 [6,7; 9,2] 21 (12,4)	HR: 2,79 [1,69; 4,59] p < 0,001 AD: + 5,5 Monate
Schluck- beschwerden ^f	171	n. e. [n. e.; n. e.] 45 (26,3)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (5,3)	HR: 5,25 [2,56; 10,77] p < 0,001 AD: n.b.
Sehstörung ^g	171	0,5 [0,3; 0,7] 122 (71,3)	169	7,1 [n. e.; n. e.] 16 (9,5)	HR: 12,65 [7,49; 21,36] p < 0,001 AD: - 6,6 Monate
Stomatitis ^g	171	n. e. [n. e.; n. e.] 24 (14,0)	169	9,2 [5,7; 9,2] 34 [20,1]	HR: 0,36 [0,20; 0,66] p = 0,001 AD: n.b.

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Daten aus dem Dossier (Unabhängige radiologische Bewertung (IRR))

^c Zeit bis zur Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

^d Zeit bis zur Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

^e Dargestellt werden patientenrelevante spezifische UE bei denen sowohl ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt und Ereignisse in $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm auftraten.

^f PT kodiert nach MedDRA 16.1

^g clustered Term kodiert nach MedDRA 16.1

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; vs. = versus

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

ca. 300 bis 900 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 Xalkori® (Wirkstoff: Crizotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Mai 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crizotinib sollte 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.

ALK-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein akkurates und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren). Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit XALKORI erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Expertise der spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Nicht-Adenokarzinom-Histologie

Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie, einschließlich Plattenepithelkarzinom, liegen nur begrenzt Informationen vor (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, einschließlich der endgültigen OS-Ergebnisse der randomisierten Phase-3-Studie 1007. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib	74 046,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Cisplatin + Vinorelbin	6 849,64 bis 8 546,24 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin	8 454,10 bis 8 921,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel	24 555,82 bis 25 023,66 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel	25 148,61 bis 25 616,45 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	513,68 bis 606,39 €
Cisplatin + Pemetrexed	72 587,96 bis 73 055,80 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	413,07 bis 612,31 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 bis 15 577,27 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Paclitaxel	32 647,48 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	192,65 €
Carboplatin + Pemetrexed	80 086,83 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	92,04 bis 198,57 €
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin:</i>	
Gemcitabin	5 416,32 €
Vinorelbin	7 479,16 bis 9 358,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.05.2016)

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
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Juni 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken