

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 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 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 20. Dezember 2016 (BAnz AT 10.01.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I. Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Crizotinib in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2013 (BAnz AT 03.06.2013 B2) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Crizotinib in der Fassung des Beschlusses vom 16. Juni 2016 (BAnz AT 20.09.2016 B2) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Crizotinib

Beschluss vom: 15. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.10.2012):

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:¹a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

Studie PROFILE 1007: Crizotinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ^a	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
Mortalität			
Gesamtüberleben	HR: 1,02 [0,68; 1,54]		0,539
Morbidität			
Verbesserung der Symptomatik: (1) EORTC QLQ-LC13			
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			
Atemnot	RR: 2,26 [1,58; 3,22]	40,7 % vs. 20,5 % AD = +20,2 %	<0,001

¹ Daten aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 2. Mai 2013.

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ^a	p-Wert
Schmerzen	RR: 2,13 [1,49; 3,06]	43,8 % vs. 20,5 % AD = +23,3 %	<0,001
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-LC13			
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	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):			
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

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ^a	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
Kognitive Funktion	RR: 1,03 [0,65; 1,62]	19,1 % vs. 18,7 %	0,916
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	RR: 1,02 [1,00; 1,04]	100 % vs. 98,2 %	0,084
SUEs	RR: 1,59 [1,14; 2,22]	37,2 % vs. 23,4 % AD = +13,8 %	0,005
SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress	RR: 1,45 [1,01; 2,08]	31,4 % vs. 21,6 % AD = +9,8 %	0,041
SUEs – ohne fatale SUE	RR: 1,38 [0,95; 2,00]	29,1 % vs. 21,1 %	0,083
Schwere UEs (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	RR: 1,30 [0,79; 2,14]	17 % vs. 14 %	0,331
Auswahl häufiger UEs: ^b			
Sehstörungen	RR: 6,40 [3,95; 10,37]	59,9 % vs. 9,4 % AD = +50,5 %	<0,001
Diarrhoe	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)			
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
Diarrhoe	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
<p>^a Angabe nur bei signifikanten Unterschieden</p> <p>^b Ereignisse, die bei ≥ 15 % der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind und die auf Basis der Fachinformationen als relevant betrachtet werden.</p> <p>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; vs. = versus</p>			

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen

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

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

ca. 340 Patienten

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

ca. 140 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. November 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 darf nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie sowie Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib	74 046,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel	22 596,40 €
Pemetrexed	70 628,54 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>121,78 € – 166,06 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

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
Docetaxel	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 €

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib	74 046,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken