



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 – Ceritinib (Ablauf der Befristung)

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 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 16. Februar 2017 (BAnz 04.04.2017 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Ceritinib in der Fassung des Beschlusses vom 17. Dezember 2015 (BAnz AT 04.02.2016 B4) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ceritinib wie folgt ergänzt:**

Nutzenbewertungsverfahren umfasste mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Ceritinib

Beschluss vom: 16. März 2017

In Kraft getreten am: 16. März 2017

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Mai 2015):

Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Docetaxel oder Pemetrexed

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

Studie ASCEND-5: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Endpunkt	Ceritinib		Docetaxel oder 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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	115	18,1 [13,4; 23,9] 48 (41,7)	116	20,1 [11,9; 25,1] 50 (43,1)	1,00 [0,67; 1,49] p = 0,496
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b					
	115	5,4 [4,1; 6,9] 83 (72,2)	116	1,6 [1,4; 2,8] 89 (76,7)	0,49 [0,36; 0,67] p < 0,001 AD: +3,8 Monate
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
MID 7 Punkte	Keine Daten				
MID 10 Punkte	115	2,9 [1,6; 12,4] 59 (51,3)	116	2,9 [1,0; 5,6] 41 (35,3)	0,82 [0,54; 1,24] p = 0,342

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A16-62) und dem Addendum (A17-05), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Ceritinib		Docetaxel oder 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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^c					
Dyspnoe	115	11,0 [4,4; n. b.] 45 (39,1)	116	4,1 [1,7; n. b.] 27 (23,3)	0,70 [0,43; 1,15] p = 0,158
Fatigue	115	1,5 [1,4; 2,8] 73 (63,5)	116	1,0 [0,8; 2,1] 50 (43,1)	0,77 [0,53; 1,11] p = 0,150
Schlaflosigkeit	115	7,2 [2,8; n. b.] 51 (44,3)	116	4,1 [2,8; 12,5] 30 (25,9)	0,88 [0,55; 1,41] p = 0,621
Schmerzen	115	2,8 [1,5; 7,1] 64 (55,7)	116	3,1 [1,2; 6,9] 38 (32,8)	0,82 [0,54; 1,24] p = 0,355
Appetitverlust	115	1,5 [1,1; 2,8] 74 (64,3)	116	3,7 [1,6; n. b.] 29 (25,0)	1,60 [1,03; 2,47] p = 0,040 AD: -2,2 Monate
Diarrhö	115	0,9 [0,9; 1,4] 82 (71,3)	116	8,3 [5,7; n. b.] 20 (17,2)	3,57 [2,18; 5,84] p < 0,001 AD: -7,4 Monate
Übelkeit und Erbrechen	115	0,9 [0,8; 1,4] 82 (71,3)	116	5,6 [2,4; n. b.] 28 (24,1)	2,48 [1,61; 3,81] p < 0,001 AD: -4,7 Monate
Obstipation	115	n. e. [5,8; n. b.] 40 (34,8)	116	7,0 [3,6; n. b.] 24 (20,7)	0,75 [0,44; 1,28] p = 0,280

(Fortsetzung)

Endpunkt	Ceritinib		Docetaxel oder 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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^c					
Dyspnoe	115	4,2 [1,5; 7,1] 61 (53,0)	116	2,1 [1,0; 5,5] 41 (35,3)	0,76 [0,50; 1,14] p = 0,183
Schmerzen (Brust)	115	18,0 [7,0; n. b.] 39 (33,9)	116	7,1 [4,2; n. b.] 20 (17,2)	0,99 [0,57; 1,72] p = 0,972
Schmerzen (Arm / Schulter)	115	n. e. [13,6; n. b.] 32 (27,8)	116	5,6 [3,6; n. b.] 26 (22,4)	0,56 [0,33; 0,95] p = 0,030
Schmerzen (andere)	115	5,6 [3,1; 19,7] 51 (44,3)	116	2,1 [1,0; 5,7] 42 (36,2)	0,52 [0,34; 0,80] p = 0,003 AD: +3,5 Monate
Husten	115	n. e. [9,1; n. b.] 35 (30,4)	116	5,7 [2,8; n. b.] 25 (21,6)	0,50 [0,29; 0,86] p = 0,011
Hämoptoe	115	n. e. [4,3; n. b.] 4 (3,5)	116	n. e. [8,6; n. b.] 4 (3,4)	0,30 [0,06; 1,42] p = 0,111
Alopezie	115	n. e. [1,5; n. b.] 19 (16,5)	116	1,0 [0,8; 1,4] 55 (47,4)	0,12 [0,06; 0,20] p < 0,001
Dysphagie	115	n. e. [1,5; n. b.] 27 (23,5)	116	6,8 [3,3; n. b.] 22 (19,0)	0,60 [0,34; 1,07] p = 0,077
Mundschmerzen	115	n. e. [11,0; n. b.] 30 (26,1)	116	5,6 [2,8; n. b.] 27 (23,3)	0,42 [0,25; 0,73] p = 0,002
Periphere Neuropathie	115	n. e. [7,2; n. b.] 35 (30,4)	116	2,9 [1,7; 9,0] 35 (30,2)	0,32 [0,19; 0,54] p < 0,001
LCSS (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^d					
ASBI ^e	115	20,0 [11,1; n. b.] 33 (28,7)	116	8,5 [2,9; n. b.] 20 (17,2)	0,69 [0,38; 1,22] p = 0,200

Endpunkt	Ceritinib		Docetaxel oder 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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^c					
globaler Gesundheitsstatus	115	3,0 [1,5; 11,0] 62 (53,9)	116	6,2 [1,1; 11,1] 35 (30,2)	0,95 [0,62; 1,46] p = 0,811
emotionale Funktion	115	n. e. [11,0; n. b.] 36 (31,3)	116	7,0 [3,6; n. b.] 20 (17,2)	0,81 [0,46; 1,42] p = 0,461
kognitive Funktion	115	4,4 [2,8; 9,5] 59 (51,3)	116	n. e. [1,8; n. b.] 27 (23,3)	0,96 [0,60; 1,55] p = 0,871
körperliche Funktion	115	9,9 [4,2; n. b.] 51 (44,3)	116	2,9 [1,5; 7,0] 37 (31,9)	0,60 [0,38; 0,93] p = 0,022 AD: +7,0 Monate
Rollenfunktion	115	5,6 [1,8; 8,5] 59 (51,3)	116	1,7 [0,9; 3,3] 43 (37,1)	0,62 [0,41; 0,93] p = 0,020 AD: +3,9 Monate
soziale Funktion	115	2,8 [1,4; 8,3] 67 (58,3)	116	1,4 [0,9; 5,5] 46 (39,7)	0,66 [0,45; 0,98] p = 0,036 AD: +1,4 Monate

(Fortsetzung)

Endpunkt	Ceritinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse gesamt ^f					
	115	0,1 [0,0; 0,1] 115 (100)	113	0,1 [0,1; 0,2] 112 (99,1)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	115	11,9 [9,4; 18,0] 49 (42,6)	113	10,1 [3,5; n. e.] 36 (31,9)	0,69 [0,43; 1,08] p = 0,104
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ^g					
	115	2,1 [1,4; 3,4] 89 (77,4)	113	1,1 [0,5; 1,6] 72 (63,7)	0,79 [0,57; 1,08] p = 0,133
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	115	n. e. 18 (15,7)	113	n. e. 11 (9,7)	0,89 [0,41; 1,94] p = 0,763
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verabreichungsort	115	2,3 [1,4; 8,5] 71 (61,7)	113	0,9 [0,4; 2,1] 71 (62,8)	0,59 [0,41; 0,83] p = 0,003 AD: +1,4 Monate
Erkrankungen des Ner- vensystems	115	11,3 [8,9; 26,9] 45 (39,1)	113	4,9 [2,6; 8,3] 45 (39,8)	0,46 [0,29; 0,72] p < 0,001 AD: +6,4 Monate
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Medi- astinums	115	19,1 [6,6; 22,1] 48 (41,7)	113	2,1 [1,2; 5,5] 60 (53,1)	0,42 [0,28; 0,62] p < 0,001 AD: +17,0 Monate
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	115	0,1 [0,1; 0,3] 108 (93,9)	113	1,5 [0,7; 3,2] 65 (57,5)	3,00 [2,17; 4,14] p < 0,001 AD: -1,4 Monate
Erkrankungen des Blu- tes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3 oder 4)	115	n. e. 1 (0,9)	113	n. e. 28 (24,8)	0,03 [0,00; 0,20] p < 0,001

Endpunkt	Ceritinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (CTCAE-Grad 3 oder 4) ^h	115	n. e. 5 (4,3)	113	n. e. 9 (8,0)	0,25 [0,07; 0,84] p = 0,018
Psychiatrische Erkrankungen	115	n. e. 16 (13,9)	113	n. e. [7,0; n. e.] 23 (20,4)	0,37 [0,19; 0,73] p = 0,003

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

^b Daten aus dem Dossier (Tumorevaluation durch verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC))

^c Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

^d Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte.

^e Mittelwert aus den 6 Symptomskalen des LCSS (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Schmerzen).

^f Es werden UE berücksichtigt, die bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation am Ende der Behandlungsphase auftraten.

^g Schwere UE mit Todesfolge wurden in der Studie nicht als UE mit CTCAE-Grad 5, sondern ausschließlich als Todesfälle dokumentiert. Im Studienbericht werden für die MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ n = 1 vs. n = 0 und für die MedDRA SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ n = 1 vs. n = 0 Ereignisse dargestellt.

^h für die Auswertung aller CTCAE-Grade lag ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis vor: Ceritinib: n = 50 (43,5 %), Chemotherapie: n = 47 (41,6 %), HR = 0,64 [0,42; 0,97]; p = 0,035.

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; ASBI: Average Symptom Burden Index; 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; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MID: minimally important difference; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; SOC: Systemorganklasse gemäß MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

- 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt
ca. 100 – 450 Patienten
- 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt
ca. 20 – 110 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 Zykadia® (Wirkstoff: Ceritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Februar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ceritinib soll 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 von Patienten mit ALK-positivem NSCLC ist ein genaues und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Einleitung der Therapie mit Zykadia nachgewiesen sein. Die Beurteilung eines ALK-positiven NSCLC sollte durch Labore durchgeführt werden, die nachweislich über Kenntnisse bei der Anwendung der spezifisch angewendeten Technologien verfügen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. 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:

1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ceritinib	62 072,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel	20 741,53 €
Pemetrexed	70 628,54 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	121,78 bis 166,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2017)

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 €

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ceritinib	62 072,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

*Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.
Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.*