

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 – Olaratumab

Vom 18. Mai 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Mai 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 15. Juni 2017 (BAnz AT 17.07.2017 B3), wie folgt zu ändern:

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

Olaratumab

Beschluss vom: 18. Mai 2017

In Kraft getreten am: 18. Mai 2017

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. November 2016):

Lartruvo ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom indiziert, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Olaratumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

beträchtlich

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Phase 2-Studie JGDG: Olaratumab + Doxorubicin vs. Doxorubicin

Endpunkt	Olaratumab + Doxorubicin		Doxorubicin		Olaratumab + Doxorubicin vs. Doxorubicin
	N	Monate (Median) [95 %-KI]; Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI]; Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben	66	26,5 ^{a)} [20,9;31,7]; 39 (59,1)	67	14,7 ^{a)} [9,2;17,1]; 52 (77,6)	HR: 0,46 [0,30;0,71] ^{b) c)} ; p=0,0003 ^{c) d)} AD: +11,8 Monate
Morbidität					

¹ Daten der Studie JGDG – Phase 2 aus der Nutzenbewertung des G-BA. Der Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt vom 16. Mai 2015 zu Grunde gelegt

PFS ² (Independent Review)	66	8,2 [5,5;9,8]; 37 (56,1)	67	4,4 [3,1;7,4]; 34 (50,7)	HR: 0,67 [0,40;1,12] ^{b) c)} ; p=0,1208 ^{c) d)}
Lebensqualität					
Es wurden keine Daten erhoben.					
Nebenwirkungen					
Endpunkt	Olaratumab + Doxorubicin^{f)}		Doxorubicin^{f)}		Olaratumab + Doxorubicin vs. Doxorubicin
	N ^{g)}	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{g)}	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse	64	63 (98,4)	65	64 (98,5)	k.A.
Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3		51 (79,7)		45 (69,2)	HR: 1,10 [0,73;1,66]; p=0,6348
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		27 (42,2)		25 (38,5)	HR: 0,70 [0,39;1,24]; p=0,2198
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^{h)}		8 (12,5)		12 (18,5)	HR: 0,56 [0,23;1,38]; p=0,2025

Häufige Unerwünschte Ereignisse (Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm)^{l)}								
MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	Olaratumab + Doxorubicin^{f)}				Doxorubicin^{f)}			
	N ^{g)}	Patienten mit Ereignis n (%)			N ^{g)}	Patienten mit Ereignis n (%)		
		Alle Grade	Grad 3	Grad 4		Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Erkrankungen des Blutes u. des lymphatischen Systems	64	45 (70,3)	14 (21,9)	21 (32,8)	65	41 (63,1)	14 (21,5)	12 (18,5)
Neutropenie		29 (45,3)	10 (15,6)	18 (28,1)		15 (23,1)	3 (4,6)	11 (16,9)
Anämie		26 (40,6)	8 (12,5)	0		24 (36,9)	6 (9,2)	0
Leukopenie		16 (25,0)	9 (14,1)	5 (7,8)		5 (7,7)	2 (3,1)	2 (3,1)
Thrombozytopenie		14 (21,9)	4 (6,3)	2 (3,1)		12 (18,5)	3 (4,6)	2 (3,1)
Febrile Neutropenie		8 (12,5)	7 (10,9)	1 (1,6)		9 (13,8)	9 (13,8)	0

² Datenschnitt 15.08.2014

Häufige Unerwünschte Ereignisse (Inzidenz \geq 10 % in einem Studienarm) ¹⁾								
MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	Olaratumab + Doxorubicin ^{f)}				Doxorubicin ^{f)}			
	N ^{g)}	Patienten mit Ereignis n (%)			N ^{g)}	Patienten mit Ereignis n (%)		
		Alle Grade	Grad 3	Grad 4		Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		56 (87,5)	6 (9,4)	0		54 (83,1)	5 (7,7)	1 (1,5)
Übelkeit		47 (73,4)	1 (1,6)	0		34 (52,3)	2 (3,1)	0
Erbrechen		29 (45,3)	0	0		12 (18,5)	0	0
Diarrhoe		22 (34,4)	2 (3,1)	0		15 (23,1)	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		55 (85,9)	8 (12,5)	0		56 (86,2)	4 (6,2)	0
Schleimhautentzündung		17 (26,6)	1 (1,6)	0		12 (18,5)	0	0
Untersuchungen		33 (51,6)	9 (14,1)	8 (12,5)		25 (38,5)	3 (4,6)	8 (12,3)
erniedrigte Neutrophilenzahl	64	12 (18,8)	3 (4,7)	6 (9,4)	65	9 (13,8)	3 (4,6)	5 (7,7)
erniedrigte Zahl an weißen Blutkörperchen		12 (18,8)	6 (9,4)	4 (6,3)		7 (10,8)	3 (4,6)	4 (6,2)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen		42 (65,6)	5 (7,8)	0		17 (26,2)	1 (1,5)	0
Schmerzen in den Extremitäten		15 (23,4)	2 (3,1)	0		1 (1,5)	0	0
Rückenschmerz		12 (18,8)	2 (3,1)	0		6 (9,2)	0	0
Muskelspasmen		10 (15,6)	0	0		1 (1,5)	0	0
Arthralgie		8 (12,5)	0	0		2 (3,1)	0	0
muskuloskelettaler Brustschmerz		8 (12,5)	1 (1,6)	0		2 (3,1)	0	0

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^{g)}								
Konsolidierte UE-Kategorie	Olaratumab + Doxorubicin ^{f)}				Doxorubicin ^{f)}			
	N ^{g)}	Patienten mit Ereignis n (%)			N ^{g)}	Patienten mit Ereignis n (%)		
		Alle Grade	Grad 3	Grad 4		Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	64	24 (37,5)	1 (1,6)	2 (3,1)	65	21 (32,3)	1 (1,5)	0
Infusionsbedingte Reaktionen ⁱ⁾		8 (12,5)	0	2 (3,1)		0	0	0
Kardiale Arrhythmie ⁱ⁾		10 (15,6)	0	0		10 (15,4)	1 (1,5)	0
Kardiale Dysfunktion ^{k)}		15 (23,4)	1 (1,6)	0		11 (16,9)	0	0

a) Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode
b) Cox Proportional Hazards Model
c) Berücksichtigte Stratifizierungsfaktoren: Anzahl der Vortherapien (0 vs. ≥ 1) und histologischer Tumorsubtyp (LMS vs. andere).
d) Log-Rank-Test (zweiseitig)
e) Basierend auf dem im Protokoll definierten Signifikanzniveau von 0,2 für die primäre PFS-Analyse und dem für die Interimsanalyse verwendeten α von 0,0001 wurde für die finale Analyse des PFS ein Signifikanzniveau von 0,1999 festgelegt.
f) Unterschiedliche Behandlungsdauer (Median [Wochen]) zwischen Interventionsgruppe (26,1 für Olaratumab bzw. 21,3 für Doxorubicin) und Kontrollgruppe (12,3 für Doxorubicin).
g) Safety-Population: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.
h) Beendigung jedweder Studienmedikation (Interventionsarm: Olaratumab und/oder Doxorubicin; Kontrollarm: Doxorubicin).
i) Umfasst 48 Preferred terms.
j) PT: Tachykardie, Bradykardie, Linksschenkelblock, verlängertes QT-Intervall, erhöhte Herzfrequenz, Sinusarrhythmie, Sinus Bradykardie, Sinustachykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Synkope
k) PT: Periphere Ödeme, reduzierte Ejektionsfraktion, Herzinsuffizienz, hepatojugulärer Reflux, Jugularvenendistension, linksventrikuläre Dysfunktion
l) Auswahl auf Basis der im EPAR benannten besonderen unerwünschten Ereignisse.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LMS: Leiomyosarkom; n: Anzahl; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI: National Cancer Institute; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; PT: Preferred term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

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

ca. 1200 – 1400 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 Lartruvo® (Wirkstoff: Olaratumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. April 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004216/WC500216869.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olaratumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Weichgewebesarkomen erfahrene Fachärzte erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

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 die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie ³	Jahrestherapiekosten pro Patient
Olaratumab	186.448,86 €
Doxorubicin	3.200,56 €
gesamt	189.649,42€

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.05.2017).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalem Antikörper und einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen.

Bezeichnung der Therapie ²	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Olaratumab	71 €	2	34	2.414 €
Doxorubicin	81€	1	8	648 €
gesamt				3.062 €

³ Ab dem 2. Behandlungsjahr gelten die Kosten für die Olaratumab-Monotherapie.

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Mai 2017 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Mai 2020 befristet.**

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

Berlin, den 18. Mai 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken