

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer-
tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V - Crizotinib**

Vom 2. Mai 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Crizotinib wurde am 15. November 2012 erstmals in den Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA am 15. November 2012 das Dossier zur Nutzenbewertung von Crizotinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten vorgelegt. Mit Schreiben vom 27. März 2013 hat der G-BA das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung dieser Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Dossier beauftragt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis

des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Crizotinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Crizotinib (Xalkori®) gemäß Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), ist Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

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

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen die chirurgische Resektion sowie die Radiotherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse vor.
- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. ALK-positive Tumoren sind in der Regel EGFR-negativ und weisen eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf.
Für Patienten, bei denen nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, gilt eine Monochemotherapie als Standard. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Entscheidungskriterien, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden. Da ALK-positive Tumoren in der Regel EGFR-negativ sind, kommen Therapieoptionen, die auf einer EGFR-Mutation basieren, nicht in Betracht.
Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt. Dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).
- zu 5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt nicht zum Tragen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie (PROFILE 1007-Studie) sowie weitere Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden und nicht vergleichenden Studien herangezogen. Diese weiteren Studien enthalten keine für die Fragestellung relevanten Informationen, die über die randomisierte, kontrollierte Studie hinausgehen. Der vorliegenden Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der PROFILE 1007-Studie zugrunde gelegt. Bei der PROFILE 1007-Studie handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie, in der Crizotinib direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, also einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed, verglichen wird. Da es sich bei der PROFILE 1007-Studie um eine derzeit noch laufende Studie handelt, liegen dieser Bewertung die Ergebnisse einer Interimsanalyse, mit Datenschnitt vom 30.03.2012, zugrunde. Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Maßgeblich für diese Einschätzung sind das unverblindete Studiendesign sowie der hohe Anteil an Patienten (62 %), die im Studienverlauf aus der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt sind (Cross-over). Da der vorliegenden Bewertung nur eine Studie zugrunde liegt und die Aussagekraft auf Endpunktebene zudem durch ein hohes Verzerrungspotenzial abgeschwächt wird, können maximal Anhaltspunkte hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) abgeleitet werden.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Crizotinib wie folgt bewertet:

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Crizotinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, da eine deutliche Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung sowie eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird, was insgesamt als für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung zu werten ist.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Crizotinib und der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf einer Interimsanalyse der noch laufenden PROFILE 1007-Studie mit Datenschnitt vom 30.03.2012. Eine abschließende Bewertung des Gesamtüberlebens ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. In der Studie ist ein hoher Anteil von Patienten (62 %) aus der Kontrollgruppe in eine Crizotinib-Behandlung gewechselt (Cross-over), die in die Auswertung zum Gesamtüberleben mit

einbezogen worden sind. Die hierdurch potenziell hervorgerufene starke Verzerrung des Therapieeffektes wird bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt.

Morbidität (*Symptomatik*)

Für die Bewertung der Symptomatik werden die Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 herangezogen, mit denen in der PROFILE 1007-Studie, neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, generelle Symptome einer Krebserkrankung bzw. spezifische Symptome bei Lungenkrebs erhoben worden sind. Hinsichtlich der verschiedenen vorliegenden Auswertungen werden für die Bewertung die Responderanalysen mit validiertem Responsekriterium herangezogen.

Die Verbesserung der Symptomatik wird durch den Anteil von Patienten mit einer Verbesserung von 10 Punkten beschrieben. Zur Beurteilung einer Verschlechterung der Symptomatik wird der kombinierte Endpunkt aus Atemnot, Schmerzen (Brust) und Husten in die Bewertung einbezogen, der die Zeit bis zu einer Verschlechterung der Response um 10 Punkte beschreibt. Die Responderanalysen zeigen bei der Verbesserung der Symptomatik einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Crizotinib für die Symptome Atemnot, Schmerz, Husten, Müdigkeit und Appetitverlust. Bei der Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich anhand des kombinierten Endpunkts aus Atemnot, Schmerz und Husten ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Crizotinib.

Zusammengenommen ergibt sich in Bezug auf die Symptome Atemnot, Schmerz und Husten ein Zusatznutzen, der mit "beträchtlich" quantifiziert wird. Weil Ausgangswerte von 33 bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 eine gering ausgeprägte Symptomatik bedeuten und die beobachteten Mittelwerte durchgehend unter oder nur geringfügig über diesem Wert lagen, werden die mittels der Fragebögen erfassten Symptome als nicht schwerwiegende Symptome eingeschätzt. Dennoch handelt es sich bei den Symptomen Husten und insbesondere bei Atemnot und Schmerz vor dem Hintergrund der Grunderkrankung um für den Patienten bedeutsame Symptome. Zudem sind die Effektstärken zu berücksichtigen, die eine deutliche Verbesserung aufzeigen.

Der Endpunkt "Objektive Ansprechrates" wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

Der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zugunsten von Crizotinib. Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Eine separate Darstellung der Einzelkomponenten erfolgte nicht. Weiterhin fehlt eine Ergebnisdarstellung zu der Einzelkomponente Morbidität ("Beurteilung des Tumorstatus") und die Erhebung erfolgte nicht symptombezogen sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bestehen hier hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

In der PROFILE 1007-Studie wurden tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt erhoben. Demnach besteht keine Notwendigkeit das progressionsfreie Überleben als Hilfsparameter zur Bewertung der Symptomatik oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verwenden. Allerdings ergeben sich durch die Abhängigkeit der Endpunkterhebungen vom progressionsfreien Überleben zwischen den Studienarmen unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungszeiträume. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" zwar abgebildet, jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen, da die Gesamtaussage zum Zusatznutzen hiervon unberührt bleibt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der PROFILE 1007-Studie die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D verwendet. Die Ergebnisse aus dem EQ-5D-Fragebogen werden nicht für die Bewertung herangezogen, aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten, ca. 40 % der eingeschlossenen Patienten, die bislang in die Auswertung einbezogen werden konnten. Hinsichtlich der betreffenden Subskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 liegen verschiedenen Auswertungen der Ergebnisse vor. In Analogie zur Bewertung der Subskalen zur Symptomatik, werden die Responderanalysen herangezogen. Für 5 von 6 Skalen bzw. Endpunkten liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Behandlung mit Crizotinib vor. Nur für die kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angesichts der Effektstärken, die, wenngleich zwischen den Endpunkten variierend, auf eine deutliche und nicht nur moderate Verbesserung der Lebensqualität schließen lassen, und unter Berücksichtigung der einheitlichen Effektrichtung bei allen statistisch signifikanten Unterschieden, ergibt sich auf Endpunktebene ein Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der mit "beträchtlich" quantifiziert wird.

Nebenwirkungen

Bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Crizotinib und der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed. Für den Endpunkt "Auswahl häufiger UEs" zeigen sich statistisch signifikant unterschiedliche Effekte sowohl zuungunsten als auch zugunsten von Crizotinib. Die unter Crizotinib stark vermehrt auftretenden Sehstörungen (absolute Differenz: +50,5 %) sind hierbei hervorzuheben. Allerdings handelt es sich überwiegend um Sehstörungen der Schweregrade 1 und 2 (CTCAE-Klassifikation). Für die schweren unerwünschten Ereignisse (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied, mit einer absoluten Differenz von 10,8 % mehr Ereignissen, zuungunsten der Behandlung mit Crizotinib vor. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch das im Crizotinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapiearm mehr als doppelt so lange progressionsfreie Überleben zu berücksichtigen. In der zeitadjustierten Auswertung, welche die daraus resultierende längere Behandlungsdauer im Crizotinib-Arm berücksichtigt, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt mehr.

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) traten unter Crizotinib bei Betrachtung der Ereignisraten ohne Zeitadjustierung signifikant mehr SUE auf (absolute Differenz: +13,8 %). Der signifikante Unterschied bleibt auch nach Abzug der fatalen SUE wegen Progress bestehen. In der zeitadjustierten Auswertung zeigt sich demgegenüber jedoch kein signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt. Für den Endpunkt "SUEs ohne fatale SUE" liegt kein signifikanter Unterschied vor. Angesichts der rapiden Krankheitsprogression und unter Berücksichtigung, dass fatale SUE bereits in den Endpunkt Gesamtüberleben eingehen, wird die Nicht-Berücksichtigung von fatalen SUE bzw. fatalen SUE wegen Progress als eine adäquate Betrachtungsweise in der Bewertung der SUE eingeschätzt.

Für die Bewertung findet Berücksichtigung, dass die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der PROFILE 1007-Studie, insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen, als hoch verzerrt anzusehen sind. Wenngleich Unsicherheiten bezüglich der Validität der vorgelegten zeitadjustierten Auswertung bestehen, so handelt es sich um eine mögliche Option, dem Ungleichgewicht bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungszeiträume zu begegnen. Unter Berücksichtigung oben genannter Aspekte, und insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt nicht als schwerwiegend eingestuft.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowie eine deutliche Verringerung von nicht schwerwiegenden, jedoch bedeutsamen Symptomen vor. Für das Gesamtüberleben ist kein Zusatznutzen für die Behandlung mit Crizotinib belegt. Das Gesamtüberleben wird für die vorliegende Indikation als ein bedeutender Endpunkt angesehen. Das Ergebnis für diesen Endpunkt führt, unter Berücksichtigung des Cross-overs nach Tumorprogression in die Crizotinib-Behandlungsgruppe mit der möglichen Folge, dass Überlebensunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht erfasst werden, zu keiner Änderung in der Gesamtbetrachtung. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund der erzielten Verbesserungen in der Lebensqualität und der Schwere der Erkrankung nicht als schwerwiegend bewertet, so dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt wäre. Somit wird in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt, dessen Ausmaß als "beträchtlich" eingestuft wird. Eine Einstufung des Ausmaßes als "erheblich" ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen sowie eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nicht erzielt wird.

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

In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studien vor, die Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten erlauben, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe ist daher nicht belegt.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Crizotinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Das Arzneimittel Xalkori® mit dem Wirkstoff Crizotinib wurde von der zuständigen Zulassungsbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Die Befristung findet ihren Grund darin, dass es sich bei der Zulassung von Crizotinib um eine bedingte Zulassung gemäß Art. 14 Abs. 7 Verordnung (EG) 726/2004 i.V.m. Art. 4 VO (EG) Nr. 507/2006 handelt. Danach kann eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels vorbehaltlich besonderer Bedingungen erteilt werden, die jährlich von der EMA neu beurteilt werden. Gemäß Art. 4 VO (EG) kann eine bedingte Zulassung erteilt werden, wenn die nachfolgend unter Buchst. a) bis d) aufgeführten Voraussetzungen erfüllt sind, obwohl keine umfassenden klinischen Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels vorgelegt wurden:

- a) Das in Artikel 1 Nummer 28a der Richtlinie 2001/83/EG definierte Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels ist positiv;
- b) der Antragsteller ist voraussichtlich in der Lage, die umfassenden klinischen Daten nachzuliefern;
- c) eine medizinische Versorgungslücke kann geschlossen werden;
- d) der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, überwiegt die Gefahr aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten.

Die Geltungsdauer einer bedingten Zulassung beträgt ein Jahr und kann jährlich verlängert werden (vgl. Art. 14 Abs.7 VO 726/2004 i.V.m. Art.6 Abs.1 VO 507/2006).

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Xalkori® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Frist von 2 Jahren als angemessen erachtet. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderen, dass Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aus den zum Zeitpunkt der Zulassung noch laufenden Studien, detaillierte Analysen zu Ergebnissen der Behandlung nach Progress in Studie 1007 sowie ein Sicherheitsreview zu hepatischen Störungen vorgelegt werden.¹

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Crizotinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Crizotinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Crizotinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben basieren auf der Herleitung im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers mit Ausnahme des Berechnungsschrittes, mit dem Patienten mit ECOG-Status 2 auf die beiden Patientengruppen aufgeteilt werden. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird bei der Zuordnung der Patienten in die einzelnen ECOG-Stadien auf die Studie von Vardy et al. (2009) Bezug genommen. Der Studie zufolge lag bei 21,3 % der Patienten ein ECOG-Status 2 vor. Für eine definitive Aussage bezüglich der Größe der Patientengruppen ist jedoch fraglich, wie sich die Patienten mit ECOG-Status 2 auf die beiden Patientengruppen aufteilen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden 90 % der Patienten mit ECOG-Status 2 der Gruppe Patienten zugeordnet, für die eine Chemotherapie angezeigt ist. Dieser Anteil erscheint jedoch unter Berücksichtigung der Zulassungsstudien als zu hoch. Die drei Studien auf denen die Zulassung von Crizotinib beruht (PROFILE 1001, 1005 und 1007), berücksichtigen im Wesentlichen Patienten mit ECOG-Status 0 bis 2. Unter Verwendung der Daten von Vardy et al. beträgt der Anteil der Patienten mit ECOG-Status 2 in dieser Gruppe somit 26,4 %. Wenn der Anteil der Patienten mit ECOG-Status 2, die potenziell eine Chemotherapie erhalten könnten, tatsächlich 90 % betrüge, so hätte der Anteil der ECOG-2-Patienten in den Studien 23,8% betragen müssen. In den drei oben zitierten Studien betrug der Anteil der berücksichtigten ECOG-2-Patienten jedoch nur 8% bis 16,7%. Unter Berücksichtigung der in den Zulassungsstudien genannten ECOG-Status 2-

¹ European Medicines Agency. CHMP assessment report XALKORI. 19. July 2012

Patienten entfallen von den ca. 480 Patienten in der Zielpopulation ca. 340 Patienten auf die Gruppe „Chemotherapie“ und ca. 140 Patienten auf die Gruppe Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittel-spezifischen Besonderheiten erfordert die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Xalkori® eine entsprechende fachliche Qualifikation: Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztin/Facharzt für Lungenheilkunde; an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmender Arzt. Oder die Verordnung erfolgt auf Beschluss einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2013).

Ist in der jeweiligen Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) wurde eine KOF von 1,89 m² zugrunde gelegt. Die KOF wurde mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 75,6 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2009 errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der aufgerundeten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für ein ALK-Nachweisverfahren wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass sowohl Patienten, die mit Crizotinib, als auch Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, einmalig auf ein ALK-positives NSCLC getestet

werden. Daher fallen diese Kosten sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Demnach besteht kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Deutschland GmbH hat mit Schreiben vom 22. März 2012, eingegangen am 23. März 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Mai 2012 statt.

Am 26. Juni 2012 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 6. August 2012 mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. Oktober 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. November 2012 eingereicht. Der maßgebliche Zeitpunkt für die Vorlage des Dossiers und Beginn des Bewertungsverfahrens nach 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 war der 15. November 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Crizotinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. März 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 26. März 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	17. April 2012 2. Mai 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Juni 2012	Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. März 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. April 2013 16. April 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken