

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum 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**

Vom 17. Dezember 2015

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ceritinib ist der 1. Juli 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. Juni 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2015 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.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ceritinib 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 Ceritinib (Zykadia®) gemäß Fachinformation:

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

Erweiterung der Zulassung von Crizotinib (Xalkori®) am 23.11.2015:

Während des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens hat Crizotinib (Xalkori®) am 23.11.2015 die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).“ Gegenüber dem erstzugelassenen und nach wie vor bestehenden Anwendungsgebiet „XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).“ wird das Anwendungsgebiet von Crizotinib somit erweitert auf Patienten ohne Vorbehandlung (therapienaive Patienten) des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

Ceritinib wird laut zugelassenem Anwendungsgebiet bei Patienten angewendet, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden. Somit folgt aus der Zulassungserweiterung von Crizotinib, dass die Anwendung Ceritinib bei Patienten erfolgen kann, bei denen Crizotinib die alleinige Vortherapie darstellt.

Zur Klarstellung wird hiermit angemerkt, dass sich die vorliegende Bewertung auf die Therapiesituation bezieht, in der die Patienten zuvor mit Crizotinib und vor Crizotinib mit mindestens einer weiteren Therapie behandelt wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Ceritinib zur Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:
Docetaxel oder Pemetrexed
- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:
Best-Supportive-Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Ifosamid, Pemetrexed², Gemcitabin, Vindesin, Vinorelbin, Etoposid, Paclitaxel, Docetaxel, Mitomycin, Cisplatin, Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Crizotinib, Nintedanib, Nivolumab

Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet ordnungsfähig im Off-Label-Use:
Carboplatin

zu 2. Bei der vorliegenden Erkrankung kommt zur Behandlung von Metastasen eine Strahlentherapie, z.B. bei ZNS-Metastasen eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung oder eine lokale einzeitige stereotaktische Bestrahlung, prinzipiell in Betracht. Die Strahlentherapie stellt dabei eine patientenindividuelle, für alle Patienten potenziell mögliche Therapieoption dar und dient hauptsächlich der palliativen Symptomkontrolle in Abhängigkeit der Lokalisation und Symptomatik der Metastasen, weshalb sie nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen wurde.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

² In Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed wird die Anwendung von Crizotinib in der Vortherapie nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.

Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 5. Mai 2015): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Demnach ist festzustellen, dass konkret für die Behandlungssituation nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie und nach einer Behandlung mit Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vorliegt. Für diese Behandlungssituation kommen grundsätzlich jene Therapieoptionen in Betracht, die auch bei Patienten ohne ALK-positivem NSCLC angewandt werden und die zuvor eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben. Hierfür stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monotherapieoptionen zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorphistologie, 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.

Mit Nintedanib und Nivolumab stehen weitere für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes 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).

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ceritinib wie folgt bewertet:

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

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Die Zulassung von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, die von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) unter besonderen Bedingungen ausgesprochen wurde, erfolgte auf Basis von zwei einarmigen Studien: der Phase I-Studie X2101 und der Phase II-Studie A2201. Derzeit läuft eine Phase III-Studie (Studie A2303) zum direkten Vergleich von Ceritinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zwischenergebnisse aus dieser Studie liegen nicht vor; die finalen Ergebnisse werden im 3. Quartal 2018 erwartet.

Für die vorliegende Bewertung liegt somit keine direkt vergleichende Studie zu Ceritinib versus zweckmäßige Vergleichstherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) vor. Im Dossier für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer einen historischen Vergleich für den Nachweis eines Zusatznutzens heran.

Für diesen historischen Vergleich werden aus den beiden einarmigen Ceritinib-Studien (A2201 und X2101) die Ergebnisse von ALK-positiven, Crizotinib-vorbehandelten Patienten den Ergebnissen aus anderen Studien gegenübergestellt, in denen ALK-positive, Crizotinib-vorbehandelte Patienten (Analyse von Ou et al. 2014) sowie Crizotinib-naive Patienten (Studie PROFILE 1007) mit einer Chemotherapie behandelt worden waren. In Abhängigkeit von den verfügbaren Endpunkten wurden auf Basis der Studien A2201, X2101, PROFILE 1007 sowie der Analyse Ou et al. 2014 verschiedene nicht adjustierte historische Vergleiche zu patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt. Diese vorgelegten nicht adjustierten historischen Vergleiche werden in der vorliegenden Bewertung allesamt als nicht geeignet beurteilt, um den Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte zu den einzelnen Vergleichen genannt:

Nicht adjustierter historischer Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben

Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer für Ceritinib die Ergebnisse von ALK-positiven, mit Crizotinib-vorbehandelten Patienten aus den Studien A2201 und X2101 (Teilpopulation) heran und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Analyse von Ou et al. 2014. Bei der Analyse von Ou et al. 2014 handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patienten aus den Crizotinib-Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005, die in diesen Studien unter Crizotinib einen Progress entwickelt hatten und die anschließend entweder weiter mit Crizotinib, einer weiteren systemischen Therapie oder einer Best-Supportive-Care behandelt wurden. Als Ergebnisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer die Gruppe der Patienten mit einer weiteren systemischen Therapie für den historischen Vergleich heran.

Die Daten aus der Analyse Ou et al. 2014 werden für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet angesehen, insbesondere da

- die weitere systemische Therapie nicht näher spezifiziert wird und somit unklar ist, ob diese überhaupt die zweckmäßige Vergleichstherapie abbildet (Docetaxel oder Pemetrexed).
- keine Angaben zu den Patientencharakteristika dieser Gruppe aus der Analyse Ou et al. 2014 vorliegen, weshalb die Vergleichbarkeit der in dem historischen Vergleich gegenübergestellten Gruppen nicht beurteilt werden kann.
- die weitere Behandlung der Patienten nach Progress unter Crizotinib nicht randomisiert erfolgte und die Erwägungen unklar sind, die der Therapieentscheidung hinsichtlich einer Fortsetzung der Therapie mit Crizotinib, einer weiteren systemischen Therapie oder einer Best-Supportive-Care zugrunde lagen. Es ist anzunehmen, dass die Entscheidung auch auf Basis individueller Merkmalen getroffen wurde, die einen Einfluss auf die Prognose haben können. Es kann nicht ausgeschlossen werden, wie es auch von den Autoren der Analyse Ou et al. diskutiert wird, dass die beobachteten Unterschiede im post-Progressions-Überleben in dieser Analyse maßgeblich durch prognostische Faktoren beeinflusst worden sind.

Darüber hinaus erscheint der aus dem historischen Vergleich resultierende Unterschied bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht so groß, als dass dieser nicht allein durch die Verzerrung aufgrund des historischen Vergleichs bedingt sein könnten.

In seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Analysen dar, die das Ergebnis des historischen Vergleichs zum Gesamtüberleben stützen sollen. Für die vorliegende Bewertung wird von diesen einzig die Analyse „Novartis Pharma GmbH. Analysis of ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Who Received Ceritinib vs. Docetaxel Monotherapy or Pemetrexed Monotherapy in the Line Following Crizotinib Discontinuation. 2015 Oct 15.“ als potentiell bewertungsrelevant angesehen. In diesem retrospektiven Chart Review wurde Ceritinib versus Docetaxel oder Pemetrexed hinsichtlich des Gesamtüberlebens untersucht. Jedoch wurden Patienten aus der Docetaxel/Pemetrexed-Gruppe ausgeschlossen, falls die Folgetherapie nach Crizotinib auch einen weiteren ALK-Inhibitor beinhaltete. Somit wurde der Ein- und Ausschluss in die Auswertung davon abhängig gemacht, welche weiteren Therapien die Patienten über die zu bewertenden Therapien hinaus erhalten haben. Dieses Vorgehen führt dazu, dass die Auswertung nicht interpretierbar ist. Ungeachtet weiterer Aspekte, z.B. der geringen Patientenanzahl (Ceritinib = 9 vs. Docetaxel oder Pemetrexed = 6) und den insgesamt wenigen vorliegenden Informationen zu dem Chart Review, ermöglicht diese Analyse keine Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Nicht adjustierter historischer Vergleich zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für diesen Vergleich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse zu Crizotinib-vorbehandelten Patienten aus der Ceritinib-Studie A2201 den Ergebnissen von Crizotinib-naiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie PROFILE 1007 gegenübergestellt. Dieser Vergleich erlaubt keine Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib, insbesondere da die Ergebnisse von Crizotinib-naiven Patienten herangezogen werden, die Vortherapie mit Crizotinib jedoch laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Ceritinib voraussetzt wird und ein wesentliches Merkmal der vorliegenden Bewertung darstellt. Selbst unter Vernachlässigung dieses Gesichtspunkts ließen sich aus dem vorgelegten historischen Vergleich zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Vorteile von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Nicht adjustierter historischer Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Für den Vergleich von unerwünschten Ereignissen hat der pharmazeutische Unternehmer Daten aus den Ceritinib- Studien A2201, X2101 (gesamte Population) und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Daten aus dem Chemotherapiearm der Studie PROFILE 1007 (Docetaxel oder Pemetrexed) herangezogen.

Bei den Patienten aus dem Chemotherapiearm der Studie PROFILE 1007 handelt es sich um ALK-positive, Crizotinib-naive Patienten, womit mögliche Auswirkungen einer Crizotinib-Vortherapie unberücksichtigt bleiben. Diesbezüglich sind auch Unterschiede hinsichtlich der fortschreitenden Erkrankung und Morbidität des Patienten alleine in Bezug auf den Zeitpunkt der Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in der Therapieabfolge zu berücksichtigen. Für die Annahme, dass vorgenannte Faktoren keinen signifikanten Einfluss auf Art und Ausmaß von unerwünschten Ereignissen unter Docetaxel oder Pemetrexed haben, liegen keine hinreichenden Belege vor. Der vorliegende historische Vergleich ist somit nicht geeignet, um die unerwünschten Ereignisse von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) bewerten zu können.

Darüber hinaus ist festzustellen, dass in den Ceritinib-Studien A2201 und X2101 hohe Raten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) beobachtet wurden.

Fazit

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die vorgelegten Daten nicht geeignet sind, den Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Ein Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

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

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, wurden keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) vorgelegt.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ceritinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Für einen Nachweis des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht geeignet. Es fehlen ausreichend aussagekräftige Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der patientenrelevanten Symptomatik (Morbidität), der Lebensqualität und der Nebenwirkungen, insbesondere direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine direkte Vergleichsstudie von Ceritinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed läuft derzeit im vorliegenden Anwendungsgebiet (Studie A2303). Diese Phase III-Studie ist somit potentiell relevant für Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib. Vor dem Hintergrund, dass das Arzneimittel Zykadia[®] mit dem Wirkstoff Ceritinib unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen wurde, fordert die europäische Zulassungsbehörde EMA bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer zu erbringenden Nachweise unter anderem, dass die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Phase III-Studie A2303 vorzulegen sind. Die Übermittlung der finalen Ergebnisse dieser Studie an die EMA wird bis zum 30. September 2018 erwartet.³

Der pharmazeutische Unternehmer gibt im Stellungnahmeverfahren zu der vorliegenden Nutzenbewertung an, dass die ersten interpretierbaren Ergebnisse dieser Studie voraussichtlich Mitte des Jahres 2016 dem G-BA zur Verfügung gestellt werden können.

Vor diesem Hintergrund, dass umfassende klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib ermöglichen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten Zwischenergebnisse aus der Studie A2303 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2016 als angemessen erachtet.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf wird erwartet, dass aus Studie A2303 aussagekräftige Zwischenergebnisse für patientenrelevante Endpunkte für das Dossier herangezogen werden können. Diesbezüglich soll im Dossier ein Bericht über die Zwischenergebnisse vorgelegt werden, der auf den Vorgaben des Studienprotokolls basiert, insbesondere in Bezug auf die im Studienprotokoll festgelegte Auswertungsmethodik, und der die zum jeweiligen Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen Endpunkten vollständig abbildet.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

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

³ Assessment report Zykadia. European Medicines Agency; 26. Februar 2015

VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Ceritinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 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).

Dem Beschluss werden die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Es besteht jedoch eine große Unsicherheit über die tatsächliche Größe der GKV-Zielpopulation. Die im Dossier dargelegte Zielpopulation stellt eine Untergrenze dar, weil Patienten, die im Jahr 2015 erkrankt sind und im selben Jahr verstorben sind, nicht berücksichtigt werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ceritinib sollte 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. 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2015).

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 14. Juli 2014 eingegangen am 15. Juli 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. September 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. September 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Juni 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. Juni 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Ceritinib ist der 1. Juli 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Juni 2015 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 Dokuments zum Wirkstoff Ceritinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 10. November 2015 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 8. Dezember 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	22. Oktober 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. November 2015 1. Dezember 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Dezember 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Dezember 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken