

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 - Carfilzomib**

Vom 2. Juni 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	6
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.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Carfilzomib ist der 15. Dezember 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 15. Dezember 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Carfilzomib zur Behandlung des multiplen Myeloms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-16) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Carfilzomib 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

Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die der Zulassung zugrunde liegende Studie ASPIRE PX-171-009 vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine offene, kontrollierte, randomisierte,

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

multizentrische und multinationale Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason (n=396) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason (n=396) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder progredientem Multiplen Myelom untersucht wurde. Die Studienpopulation schloss Patienten mit rezidiviertem und/oder progredientem Multiplem Myelom ein, die mindestens eine aber nicht mehr als drei Vortherapien erhalten haben und keinen Progress unter bestimmten Therapien zeigten. Der in der Zulassungsstudie verwendete Komparator (Lenalidomid + Dexamethason) ist adäquat für die Therapie des Multiplen Myeloms mit mindestens einer vorangegangenen Therapie. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die ASPIRE Studie noch nicht abgeschlossen und die finalen Ergebnisse stehen aus. Die Gesamtstudiendauer ist ereignisabhängig (PFS-Ereignisse). Der Nutzenbewertung liegt die Auswertung der Daten zur 2. Interimsanalyse vor.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie ASPIRE wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Er war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt vorgelegt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen die Ergebnisse der zweiten, vorab geplanten Interimsanalyse nach Erreichen von insgesamt 305 Ereignissen (entspricht 60% der erwarteten Ereignisse) vor: es zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,79 [95% 0,63;0,99]; $p = 0,0182$. Auch wenn man von einem Vorteil im Überleben ausgehen muss, ist eine Angabe des Unterschieds in Monaten zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, da in beiden Armen der präspezifizierte Median zur statistischen Auswertung diesbezüglich noch nicht erreicht ist. Die finalen Ergebnisse zur Mortalität stehen noch aus.

Daher lassen die Ergebnisse bisher keine quantitative Beurteilung der positiven Effekte in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu.

Morbidität

PFS

Der primäre Endpunkt PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Krankheitsprogress oder Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Es handelt sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der sich aus Mortalität oder der Krankheitsprogression gemäß der Definition der IMWG-Kriterien zusammensetzt. Die Komponente Mortalität des Endpunkts PFS ist patientenrelevant und wird über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in ASPIRE Studie im Carfilzomib-Arm 26,3 Monate [95%-KI: 23,3 – 30,5] und im Vergleichsarm 17,6 Monate [95%-KI: 15,0 – 20,6]. Die Hazard Ratio beträgt 0,69 [95%-KI: 0,57 – 0,83]; $p < 0,001$.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität im Verlauf der Studie ASPIRE wurde mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-MY20 erhoben. Die Rücklaufquoten lagen bei ca. 80% bezogen auf die erwarteten Studienteilnehmer. Wird jedoch die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt für einen Rücklauf infrage kommenden Studienteilnehmer unter Einbeziehung der Teilnehmer mit Progress zu Grunde gelegt, sind diese deutlich niedriger. Mittelwertdifferenzen für die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ des generischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 waren zu allen Zeitpunkten und über den untersuchten Gesamtzeitraum von 18 Carfilzomib-Zyklen statistisch signifikant. Baseline-Unterschiede lagen nicht vor. Die klinische Relevanz des Unterschieds ist jedoch aufgrund fehlender Validität der Schwellenwerte zur minimal important difference (MID) unklar. Die Unterschiede gemessen mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-MY20 waren zwischen den beiden Studienarmen nicht signifikant (Skala „Krankheitssymptome“).

Obwohl die Ergebnisse des generischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 signifikante Unterschiede zugunsten von Carfilzomib zeigten, konnte dieser Vorteil im Carfilzomib-Arm mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC-QLQ-MY20 nicht bestätigt werden. Das offene Studiendesign erschwert zudem die Interpretierbarkeit der Ergebnisse.

Hinsichtlich der Lebensqualität lässt sich ein Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Kontrollintervention erkennen. Insgesamt ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Lebensqualität durch die methodischen Schwächen jedoch eingeschränkt und lässt keine Aussage zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.

Nebenwirkungen

Bei fast allen Patienten traten mindestens einmal unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Numerisch wurden im Verumarm mehr UE beobachtet als im Kontrollarm; die längere Behandlungsdauer im Verumarm sollte dabei jedoch berücksichtigt werden. Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede für „SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 “ zuungunsten von Carfilzomib (RR 1,21 [1,05; 1,39]). In mehreren Kategorien innerhalb der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, die sich in mind. 5 %-Punkten zwischen den beiden Studienarmen unterschieden (Infektionen der oberen Atemwege, Thrombozytopenie, Husten, Diarrhö, Nausea, venöse thromboembolische Ereignisse), sind Patienten im Carfilzomibarm statistisch signifikant häufiger von Nebenwirkungen betroffen als im Kontrollarm.

Fazit

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Carfilzomib kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason liegt bei dem Endpunkt Gesamtüberleben vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für diesen patientenrelevanten Endpunkt zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Lebensqualität ist aufgrund der fehlenden MID unklar. Zudem liegen negative Effekte bei den Nebenwirkungen vor. Endgültige Studiendaten stehen jedoch noch aus.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation, dass ein Vorteil bei patientenrelevanten Endpunkten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason nicht abschließend beurteilt

werden konnte, so dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Die endgültigen Studiendaten stehen noch aus.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Carfilzomib 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. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegende Bewertung beruht auf einer Zwischenauswertung der Zulassungsstudie ASPIRE PX-171-009. Dabei handelt es sich um eine offene, kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie, in der Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason (n=396) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason (n=396) untersucht wurde. Die Studie ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Die abschließenden Auswertungen der Studie – insbesondere in Bezug auf die Daten zum Gesamtüberleben – sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib relevant. Die genannten Ergebnisse sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen. Daher ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Carfilzomib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Carfilzomib einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

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). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

2.3 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 Kyprolis® (Wirkstoff: Carfilzomib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Carfilzomib muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Multiplen Myelom erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2016).

Behandlungsdauer:

Carfilzomib wird als Infusion an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über 3 Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) gefolgt von einer 12-tägigen Pause (Tage 17 bis 28) angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus. Carfilzomib wird mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m² (maximale Dosis von 44 mg) in Zyklus 1 an den Tagen 1 und 2 angewendet. Sofern dies toleriert wird, sollte die Dosis an Tag 8 von Zyklus 1 auf 27 mg/m² (maximale Dosis von 60 mg) erhöht werden. Die Behandlung kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten fortgeführt werden. Eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, da die Daten zur Verträglichkeit und Toxizität über mehr als 18 Zyklen hinaus limitiert sind (siehe Abschnitt 5.1).

Carfilzomib wird in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angewendet. Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für die ersten 13 Zyklen (1. Jahr) dargestellt. Die Therapiekosten für die Folgejahre weichen von den dargestellten Therapiekosten für das erste Behandlungsjahr ab und sind in der folgenden Herleitung aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung/ Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Carfilzomib	1.Zyklus: 20 mg/m ² an Tag 1,2 und 27 mg/m ² an Tag 8,9,15,16; 2.-12.Zyklus: 27 mg/m ² an Tag 1,2,8,9,15,16; Ab 13. Zyklus: 27 mg/m ² an Tag 1,2,15,16	1.-13. Zyklus: 76 (1.Jahr) Ab 14. Zyklus: 52 (ab 2.Jahr)	1. -12. Zyklus: 6 Ab 13. Zyklus: 4	76 (1.Jahr) 52 (ab 2. Jahr)
Lenalidomid	25 mg oral an Tag 1-21	273 (1.Jahr) 273 (ab 2.Jahr)	21	273 (1.Jahr) 273 (ab 2.Jahr)
Dexamethason	40 mg oral an Tag 1,8,15,22	52 (1.Jahr) 52 (ab 2.Jahr)	4	52 (1.Jahr) 52 (ab 2.Jahr)

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten/Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)
Carfilzomib	60 mg pro Durchstechflasche	1	76 (1.Jahr) 52 (ab 2.Jahr)
Lenalidomid	25 mg	21	273 (1.Jahr) 273 (ab 2.Jahr)
Dexamethason oral	8 mg	100	260 (1.Jahr) 260 (ab 2.Jahr)

Carfilzomib

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).

Die Dosierung von Carfilzomib ist initial 20 mg/m² (Tag 1, 2 des 1. Zyklus) (maximale Dosis von 44 mg) und ab Tag 8 des 1. Zyklus 27 mg/m² (maximale Dosis von 60 mg). Ausgehend von der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2013 = KOF 1,89 m² ist die Dosierung von Carfilzomib initial 20 mg/m² = 37,8 mg (Tag 1, 2 des 1. Zyklus) und ab Tag 8 des 1. Zyklus 27 mg/m² = 51,03 mg.

Gemäß Fachinformation sollen an den vorgegebenen Tagen jeweils 40 mg Dexamethason gegeben werden. Da derzeit keine Tablette a 40 mg auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wird davon ausgegangen, dass jeweils 5 Tabletten à 8 mg eingenommen werden.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Carfilzomib	1.Zyklus Tag 1,2: 20 mg/m ² ; danach 27 mg/m ²	1.Zyklus Tag 1,2: 37,8 mg; danach 51,03 mg	60 mg	1.Jahr 76 2.Jahr 52	76 (1.Jahr) 52 (ab 2.Jahr) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lenalidomid	25 mg	25 mg	25 mg	273	273 Tabletten (1.Jahr) 273 Tabletten (ab 2.Jahr)
Dexamethason	40 mg	40 mg	5 x 8 mg	52	260 Tabletten (1.Jahr) 260 Tabletten (ab 2.Jahr)

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Carfilzomib	1698,93 €	1603,41 € [1,77 € ² ; 93,75 € ³]
Lenalidomid	7912,21 €	7459,15 € [1,77 € ² ; 451,29 € ³]
Dexamethason	123,07 € ^{4, 5}	112,43 € [1,77 € ² ; 8,87 € ³]

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2016

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a und § 130 SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

⁴ Festbetrag Stufe I

⁵ 100 Tabletten

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels 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.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 25. Februar 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikations-fertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	81 €	1. -12. Zyklus: 6 Ab 13. Zyklus: 4	76 (1.Jahr) 52 (ab 2.Jahr)	6 156 € (1.Jahr) 4 212 € (ab 2.Jahr)

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 am 20. November 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 15. Dezember 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Carfilzomib ist der 15. Dezember 2015.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. März 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 25. April 2016 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 24. Mai 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dokuments
Unterausschuss Arzneimittel	22. März 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	19. April 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Mai 2016 17. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die

		Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2016	Beratung und Konsentierung der Beschluss- vorlage
Plenum	2. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken