

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 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)

Vom 16. Juni 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Crizotinib (Xalkori®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten	10
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16

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

Am 23. November 2015 hat Crizotinib (Xalkori[®]) 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).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. Dezember 2015, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Crizotinib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2016 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 Crizotinib 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 vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Crizotinib (Xalkori®) gemäß Fachinformation

„XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

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

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. Neben Crizotinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Afatinib, Bevacizumab, Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Paclitaxel, Osimertinib, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin

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

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

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

Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015 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: 26.02.2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) ordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.

Als Vergleichstherapie für Crizotinib kommen nach der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews grundsätzlich jene Therapieoptionen in Betracht, die auch ohne Berücksichtigung des ALK-Status in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms angewandt werden. Da ALK-positive nicht-kleinzellige Lungenkarzinome jedoch in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufzeigen und EGFR-Mutation-negativ sind, wurden Therapieoptionen, die auf einer EGFR-Mutation basieren oder explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Hiervon ausgehend stellt bei entsprechendem Allgemeinzustand des Patienten eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie den Standard dar, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin,

Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet; hier ist das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung eines reduzierten Allgemeinzustandes und von weiteren patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Crizotinib wie folgt bewertet:

Es liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

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 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine deutliche Verbesserung von krankheitsspezifischen Symptomen, was insgesamt als für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung zu werten ist, und zudem eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

Begründung:

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie PROFILE 1014, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird. Hierbei handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für die Anwendung von Crizotinib im vorliegenden neuen Anwendungsgebiet.

Die Studie PROFILE 1014 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Crizotinib gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie. Für die in der Kontrollgruppe angewandte Platin-basierte Chemotherapie konnte entweder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (Cisplatin + Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (Carboplatin + Pemetrexed) vom Studienarzt nach der Randomisierung patientenindividuell bestimmt werden. Somit erlaubt die Studie einen direkten Vergleich von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings bleibt unklar, ob im Rahmen der Entschei-

dung des Studienarztes in allen Zentren Carboplatin nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen zum Einsatz kam.

In die Studie wurden 343 Patienten mit ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert wurden. Von den 169 Patienten, die im Kontrollarm mit einer Platin-basierten Chemotherapie erhielten, wurden 91 Patienten (54 %) mit Cisplatin + Pemetrexed und 78 Patienten (46 %) mit Carboplatin + Pemetrexed behandelt. Die Studie wurde an 169 Zentren in 31 Ländern weltweit im Zeitraum Januar 2011 bis November 2013 durchgeführt.

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie basieren auf dem Datenschnitt vom 30.11.2013, welcher die finale Analyse des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ und eine Analyse aller weiteren Endpunkte abbildet. Zu diesem Zeitpunkt hatten bereits 70 % der Patienten vom Kontrollarm auf eine Behandlung mit Crizotinib gewechselt („Cross-over“). Die nach dem 30.11.2013 weiter erhobenen Daten sollen laut Studienbericht in einem zusätzlichen (supplemental) Studienbericht dargestellt werden.

Da sich die mittlere Behandlungsdauer in der Studie zwischen Crizotinib und der Platin-basierten Chemotherapie in der Kontrollgruppe deutlich unterscheidet, werden die *Time-to-Event*-Analysen für die Bewertung herangezogen.

In die Studie wurden Patienten mit einem ECOG Performance-Status von 0 bis 2 eingeschlossen. Wenngleich der Anteil von Patienten mit ECOG Performance-Status 2 an der Studienpopulation letztlich gering war, wird diese Gruppe in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen mit eingeschlossen. Diesbezüglich werden auch die distinkten Charakteristika von Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC berücksichtigt, die durchschnittlich jünger sind, weniger Komorbiditäten und einen besseren Allgemeinzustand aufweisen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hazard Ratio: 0,82 [0,54; 1,26], p-Wert = 0,180). Ein Zusatznutzen von Crizotinib für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.

Das Ergebnis beruht auf einer Interimsanalyse auf Basis einer frühreifen Datenlage zu den Überlebenszeiten und ist daher als vorläufig einzustufen; der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Eine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vorgenommen werden. Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 70 % der Patienten vom Kontrollarm auf eine Behandlung mit Crizotinib gewechselt hatten („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Crizotinib-Behandlungsgruppe gegenüber die Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert: 10,9 Monate vs. 7,0 Monate im Median (Hazard Ratio: 0,45 [0,35; 0,6], p-Wert < 0,001)

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie PROFILE 1014 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. 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.

Symptomatik

Zur Bewertung von Therapieeffekten auf die Symptomatik liegen die Daten der Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 vor. Für die Bewertung werden die *Time-to-Event*-Analysen herangezogen, die auf der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert basieren.

Für die Symptome Dyspnoe, Husten, Schmerzen, Schmerzen (Thorax) sowie Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie. Zudem zeigen sich für Crizotinib statistisch signifikant bessere Ergebnisse bei Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Haarausfall sowie Mundschmerzen.

Ein statistisch signifikanter Nachteil von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie zeigt sich einzig hinsichtlich der Verschlechterung von Diarrhoen.

Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte festgestellt werden bei den Symptomen Bluthusten, Schmerzen (Arm/Schulter) / Schmerzen (andere) sowie Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu der in Studie PROFILE 1014 Patientenberichteten Symptomatik überwiegen eindeutig die positiven Effekte von Crizotinib, die insgesamt eine deutliche Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie aufzeigen, insbesondere auch bei den für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristischen Symptomen Dyspnoe, Husten und Schmerzen, die für Patienten bedeutsame Symptome darstellen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Studie PROFILE 1014 anhand der Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. In den für die Bewertung herangezogenen *Time-to-Event*-Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Crizotinib bei allen Funktionsskalen: globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion.

Somit zeigen sich durchweg bei allen Parametern des Fragebogens zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile für die Behandlung mit Crizotinib, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie bewertet werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse hat in der PROFILE1014-Studie nahezu jeder Patient mindestens einmal erfahren, sowohl die mit Crizotinib als auch die mit Platin-basierter Chemotherapie behandelten Patienten. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Hinsichtlich der unter beiden Therapien aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlungsgruppe mit Crizotinib. Zudem konnte eine statistisch signifikante Verringerung von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Behandlungsgruppe mit Crizotinib gegenüber der Kontrollgruppe mit Platin-basierter Chemotherapie beobachtet werden. Bei den dargestellten spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich im Vergleich der Behandlungsgruppen teils Nachteile, teils Vorteile, wobei weder das eine noch das andere eindeutig überwiegt.

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu den Nebenwirkungen einen Vorteil für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie auf.

Gesamtbewertung

Für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib in der Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms liegen aus der Studie PROFILE 1014 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben, das in der vorliegenden Indikation einen bedeutenden Endpunkt darstellt, ist kein Zusatznutzen für die Behandlung mit Crizotinib belegt. Das vorliegende Zwischenergebnis zum Gesamtüberleben unterliegt einer potenziell starken Verzerrung, aufgrund der hohen Anzahl an Patienten, die vom Kontrollarm der Studie auf eine Behandlung mit Crizotinib gewechselt haben.

Bei der krankheitsspezifischen Symptomatik zeigt sich eine deutliche Verbesserung, insbesondere auch bei den für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristischen und für Patienten bedeutsamen Symptomen.

Zusammengenommen mit den durchweg positiven Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und zudem Vorteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen wird in der Gesamtaussage ein beträchtlicher Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Diese Einstufung ist damit begründet, dass insbesondere die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt werden.

Des Weiteren bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der in Studie PROFILE 1014 vorgegebenen Auswahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, in der Kontrollgruppe der Studie. Von den 100 Studienzentren, in denen Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde in 32 Zentren ausschließlich Cisplatin eingesetzt (bei insgesamt 74 Patienten) und in 29 Zentren ausschließlich Carboplatin eingesetzt (bei insgesamt 61 Patienten). Auch unter Berücksichtigung der zum Teil geringen Patientenanzahl pro Zentrum stellt sich die Frage, inwieweit die Auswahlmöglichkeit umgesetzt wurde bzw. wie diese auffälligen Unterschieden zwischen den Studienzentren erklärt werden können. Anhand der vorliegenden Informationen konnte diese Frage nicht geklärt werden.

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 aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt (Dossierbewertung A15-59).

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crizotinib sollte nur 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 der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein akkurates und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren). Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit XALKORI erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Expertise der spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Nicht-Adenokarzinom-Histologie

Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie, einschließlich Plattenepithelkarzinom, liegen nur begrenzt Informationen vor (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, einschließlich der endgültigen OS-Ergebnisse der randomisierten Phase-3-Studie 1007. 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. Mai 2016).

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum.²</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin ³	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin:</i>				
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52

² Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben.

³ Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt.

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).

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:					
Crizotinib	2 x 250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum.²</i>					
Cisplatin	75 - 100 mg/m ²	141,8 - 189 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg bis 2 x 100 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 100 mg 17 Durchstechflaschen mit 50 mg <u>bis</u> 34 Durchstechflaschen mit 100 mg
Carboplatin ⁴	500 mg/m ²	945 mg	1 x 600 mg 1 x 450 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 600 mg 17 Durchstechflaschen mit 450 mg
+ Vinorelbin	25 - 30 mg/m ²	47,3 - 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	34	34 Durchstechflaschen mit 50 mg <u>bis</u> 34 Durchstechflaschen mit 50 mg 34 Durchstechflaschen mit 10 mg
+ Gemcitabin	1 250 mg/m ²	2 362,5 mg	2 x 1 000 mg 2 x 200 mg	34	68 Durchstechflaschen mit 1 000 mg 68 Durchstechflaschen mit 200 mg

⁴ Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ²	330,8 mg	1 x 300 mg 2 x 30 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 300 mg 34 Durchstechflaschen mit 30 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin:</i>					
Gemcitabin	1 000 mg/m ²	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 Durchstechflaschen mit 1 000 mg
Vinorelbin	25 - 30 mg/m ²	47,3 - 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	52	52 Durchstechflaschen mit 50 mg <u>bis</u> 52 Durchstechflaschen mit 50 mg 52 Durchstechflaschen mit 10 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Crizotinib	6 087,77 € 250 mg, 60 Hartkapseln	6 086,00 € [1,77 € ⁵ ; 0,00 € ⁶]
Carboplatin ⁷	333,81 € 600 mg, 1 Durchstechflasche 252,90 € 450 mg, 1 Durchstechflasche	316,72 € [1,77 € ⁵ ; 15,32 € ⁶] 239,65 € [1,77 € ⁵ ; 11,48 € ⁶]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche 47,37 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	71,39 € [1,77 € ⁵ ; 3,10 € ⁶] 43,87 € [1,77 € ⁵ ; 1,73 € ⁶]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ⁵ ; 65,76 € ⁶]
Gemcitabin	74,21 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche 28,68 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	69,44 € [1,77 € ⁵ ; 3,00 € ⁶] 26,07 € [1,77 € ⁵ ; 0,84 € ⁶]
Paclitaxel	1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche 127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	1 124,11 € [1,77 € ⁵ ; 55,55 € ⁶] 119,98 € [1,77 € ⁵ ; 5,52 € ⁶]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € ⁵ ; 454,16 € ⁶]
Vinorelbin	152,31 € 50 mg, 1 Durchstechflasche 39,25 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	143,83 € [1,77 € ⁵ ; 6,71 € ⁶] 36,14 € [1,77 € ⁵ ; 1,34 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁷ Arzneimittel, die durch Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zum vorliegenden Off-Label-Use verordnungsfähig sind; siehe Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.

Kosten für zusätzlich 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.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten ⁸	Kosten pro Leistung ⁹	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin	<u>Forcierte Diurese:</u> ¹⁰ Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	10 x 500 ml: 91,10 €	9,11 €	17	154,87 €
	<u>Hydrrierung:</u> Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml: 32,58 € 20 x 500 ml: 43,91 €	9,77 € bis 15,23 €	17	166,16 € bis 258,87 €
Paclitaxel	<u>Prämedikation:</u> ¹¹ Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	7,20 €	17	122,47 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	100 x 20 mg: 60,65 €	1,52 €	17	25,78 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	5 x 50 mg: 13,06 €	2,61 €	17	44,40 €
Pemetrexed	<u>Prämedikation:</u> ¹² Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	4,32 €	17	73,48 €
	Folsäure 350 - 1 000 µg/Tag, oral	250 x 400 µg: 9,95 € 60 x 1 000 µg: 19,90 €	0,04 € bis 0,33 €	365	14,53 € bis 121,06 €
	Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i.m.	10 x 1000 µg: ¹³ 6,71 €	0,67 €	6	4,03 €

⁸ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

⁹ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

¹⁰ Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)

¹¹ Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013)

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 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 zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. 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.

¹² Angaben aus Fachinformation ALIMTA (Stand: 11/2012)

¹³ Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg, Injektionslg.: 7,40 € (Stand: 01.05.2016)

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 17. Dezember 2014, eingegangen am 17. Dezember 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Februar 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 16. Februar 2015 statt.

Am 21. Dezember 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Crizotinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Dezember 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 Dossiers zum Wirkstoff Crizotinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 2. Mai 2016 statt.

Mit Schreiben vom 9. Mai 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. Mai 2016 übermittelt.

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 7. Juni 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	3. Mai 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Mai 2016 31. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfah- rens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken