

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 19. Oktober 2017

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 Alectinib (Alecensa®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekosten	18
4.	Verfahrensablauf	18

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 folgenden 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 Alectinib ist der 1. Mai 2017. 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 27. April 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2017 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 Alectinib 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, 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 Alectinib 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 Alectinib (Alecensa®) gemäß Fachinformation

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

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

Crizotinib (Xalkori®) hat 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).“ wurde das Anwendungsgebiet von Crizotinib somit auf Patienten ohne Vorbehandlung (therapienaive Patienten) erweitert.

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

Die vorliegende Bewertung stellt auf die Therapiesituation ab, in der die Patienten zuvor mit Crizotinib und vor Crizotinib mit mindestens einer weiteren Therapie behandelt wurden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt:

- Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib

b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:

- Best-Supportive-Care

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Hinweis:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht sich auf die Therapiesituation, in der die Patienten zuvor mit Crizotinib und vor Crizotinib mit mindestens einer weiteren Therapie behandelt wurden.

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 dagegensprechen.

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:

Afatinib, Atezolizumab, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Trametinib, Vindesin, Vinorelbin

zu 2. Bei der vorliegenden Erkrankung stellt die Strahlentherapie eine Therapieoption zur Behandlung von Metastasen dar, z.B. bei ZNS-Metastasen eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung oder eine lokale einzeitige stereotaktische Bestrahlung.

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Afatinib (NSCLC, EGFR-Mutationen): 5. November 2015

Afatinib (vorbehandeltes NSCLC; Plattenepithel-Histologie): 20. Oktober 2016

Ceritinib (vorbehandeltes NSCLC, ALK-Mutationen): 16. März 2017
Crizotinib (NSCLC; ROS1-Mutationen): 16. März 2017
Crizotinib (vorbehandeltes NSCLC; ALK-Mutationen): 15. Dezember 2016
Crizotinib (NSCLC; ALK-Mutationen): 16. Juni 2016
Nintedanib (vorbehandeltes NSCLC, Adenokarzinom-Histologie): 18. Juni 2015
Nivolumab (vorbehandeltes NSCLC): 20. Oktober 2016
Nivolumab (vorbehandeltes NSCLC; Plattenepithel-Histologie): 4. Februar 2016
Osimertinib (NSCLC, EGFR-Mutationen (T790M)): 15. September 2016
Pembrolizumab (vorbehandeltes NSCLC; PD-L1 exprimierend): 2. Februar 2017
Ramucirumab (vorbehandeltes NSCLC): 1. September 2016

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use, Stand: 8. Juni 2016):

Carboplatin: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC)-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.

Weiterhin wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

Da ALK-positive, nichtkleinzellige Lungenkarzinome in der Regel keine EGFR-Mutationen und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib).

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden, kommen basierend auf der vorliegenden Evidenz jene Therapieoptionen in Betracht, die auch bei Patienten ohne ALK-positiven NSCLC angewandt werden und zuvor eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

Hierfür stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei etablierte, in Leitlinien empfohlene Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorphistologie, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.

Zudem steht mit Ceritinib eine noch recht neue Behandlungsoption spezifisch für das ALK-positive NSCLC zur Verfügung.

Für den Wirkstoff Ceritinib wurde vom G-BA gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed mit Beschluss vom 16. März 2017 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Ceritinib zeigte bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-

positivem NSCLC, die als Vortherapien eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten hatten, Vorteile bezüglich der Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zur Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie oder eine Behandlung mit dem ALK-Inhibitor Ceritinib 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).

Nivolumab, Pembrolizumab

Die PD-1-Rezeptor-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab haben in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie einen bedeutenden Stellenwert. In den entsprechenden Nutzenbewertungen des G-BA wurde für Nivolumab sowie Pembrolizumab jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten festgestellt, für die eine zytotoxische Chemotherapie angezeigt ist. Jedoch ist der Stellenwert der PD-1-Rezeptor-Antikörper in der Behandlung speziell des ALK-positiven NSCLC derzeit unklar und insbesondere in Bezug auf die hier vorliegende Behandlungssituation nicht abschließend beurteilbar.

Ramucirumab, Nintedanib

Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte in der Nutzenbewertung des G-BA im Ergebnis keinen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel als Monotherapie.

Für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel wurde in der Nutzenbewertung des G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie festgestellt. Der therapeutische Stellenwert von Nintedanib ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, insbesondere auch nicht in Bezug auf das ALK-positive NSCLC.

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

Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

1. Die mit der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren definierten Patientenpopulationen:
„1. Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben“ und „2. Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierenden Chemotherapie“ werden geändert in:
„a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt“ und „b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt“.

Hiermit wird einerseits den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften Rechnung getragen, nach denen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Alectinib heutzutage regelhaft allein mit Crizotinib vorbehandelt sind.

Andererseits wird mit dieser Änderung eine konsistente Bewertungsgrundlage zu dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ceritinib geschaffen, der zeitlich nach der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie gefasst wurde (Beschluss über die Nutzenbewertung von Ceritinib nach Ablauf der Befristung vom 16. März 2017). Bei Ceritinib handelt es sich um einen Wirkstoff derselben Wirkstoffklasse (ALK-Inhibitoren) mit demselben vorliegenden Anwendungsgebiet wie Alectinib.

2. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird um den Wirkstoff Ceritinib ergänzt. Hiermit wird einerseits den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung getragen. Zudem wurde für Ceritinib mit Beschluss vom 16. März 2017 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (weitere Ausführungen hierzu siehe oben). Dieser Beschluss wurde zeitlich nach der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie gefasst.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib bleibt hiervon unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alectinib wie folgt bewertet:

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt:

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Alectinib 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 gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, da eine relevante Verringerung von unerwünschten Ereignissen erreicht wird.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die weiteren Endpunkte führt er einen deskriptiven Vergleich mit der Phase III Studie ASCEND-5 durch. Diese vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche werden in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet beurteilt, um den Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können.

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die ALUR-Studie wurde mit Patienten durchgeführt, welche zuvor eine

Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten haben. Nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers lag zum maßgeblichen Zeitpunkt für die Dossiereinreichung (01. Mai 2017) noch keine Auswertung der Studienergebnisse entsprechend den CONSORT-Vorgaben vor. Die Studie erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wird für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wird in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.

Die Patienten in der ALUR-Studie waren im Mittel zwischen 55 und 60 Jahre alt. Der größte Teil der Patienten (96,3 %) wies ein NSCLC im Krankheitsstadium IV auf. Hirnmetastasen wurden bei 71 % der Patienten zu Studienbeginn festgestellt.

Insgesamt wurden 107 Patienten im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsgruppen der Studie randomisiert, stratifiziert nach ECOG Performance Status und dem Vorliegen von Hirnmetastasen. Hiervon wurden 104 Patienten mit der Studienmedikation behandelt (Alectinib: N = 70; Chemotherapie: N = 34; davon Pemetrexed: N = 9; Docetaxel: N = 25). Die Patienten in beiden Behandlungsgruppen konnten die randomisierte Studienmedikation über den Progress hinaus erhalten, falls sie nach Ermessen des Prüfarztes davon profitierten. Patienten, welche mit Chemotherapie behandelt wurden, konnten bei Eintritt der Progression zu einer Behandlung mit Alectinib wechseln.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 40 Zentren in 13 Ländern in Europa und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen November 2015 und Januar 2017. Die vorgelegten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 26. Januar 2017 zum primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS, nach 50 PFS-Ereignissen). Zu diesem Zeitpunkt hatten 68,6 % der randomisierten Patienten aus dem Chemotherapie-Arm zu einer Behandlung mit Alectinib gewechselt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Studie (Hazard Ratio: 0,89 [0,35; 2,24], p-Wert = 0,797). Ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der Chemotherapie Docetaxel oder Pemetrexed ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, betrug 12,6 Monate. Für die Patienten unter Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) war die mediane Überlebenszeit nicht erreicht.

Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 68,6 % der Patienten aus der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Alectinib gewechselt hatten („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, statistisch signifikant länger. Im Median betrug das PFS für diese Patienten 7,1 Monate versus 1,6 Monate für Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden (Hazard Ratio: 0,32 [0,17; 0,59], p-Wert = 0,0001).

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 vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST² 1.1). 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

Die Symptomatik wurde in der vorliegenden Studie mittels der Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-LC13 erhoben. Die Bewertung erfolgt anhand der Auswertung „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik“ auf Basis von Responderanalysen.

Die Ergebnisse zeigen für Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptomatik für die Endpunkte Diarrhoe und Alopezie. Dagegen zeigt sich ein Nachteil der Alectinib-Behandlung im Vergleich zur Chemotherapie für den Endpunkt Verstopfung.

Um die Schwere dieser Symptome zu beurteilen, wurden die Studienergebnisse zu häufigen unerwünschten Ereignissen nach CTCAE³-Schweregrad herangezogen. Da die zugehörigen unerwünschten Ereignisse überwiegend vom CTCAE-Grad 1 und 2 waren, werden die Symptome Diarrhoe, Alopezie und Verstopfung der Kategorie nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet.

Für alle weiteren Endpunkte zur Symptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend sind Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nur bei einzelnen nicht schwerwiegenden/ nicht schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen feststellbar, wobei die positiven Effekte von Alectinib insgesamt überwiegen.

ZNS-Ansprechen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben ZNS-Metastasen eine hohe klinische Relevanz. Die Prognose der Patienten wird durch das Auftreten von Hirnmetastasen signifikant verschlechtert, auch aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten. Entsprechend wird der präventiven Vermeidung der Entstehung von Hirnmetastasen ein besonders hoher Stellenwert beigemessen. Dieser Effekt ließe sich allerdings nur bei Patienten beurteilen, die zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen aufweisen.

² Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

³ Common Terminology Criteria for Adverse Events

In der vorliegenden Studie wurden größtenteils Patienten eingeschlossen, die bereits zu Studienbeginn Hirnmetastasen hatten (71 %). In seinem Ergebnisbericht zur Studie ALUR stellt der pharmazeutische Unternehmer zum einen den Endpunkt „ZNS-Ansprechrage“ dar, welcher für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn ausgewertet wurde. Zum anderen wird der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ aufgeführt, welcher sowohl für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen untersucht wurde. Allerdings ist die Fallzahl der Patienten ohne bestehende Hirnmetastasen zu Studienbeginn sehr klein.

Die Erhebung des ZNS-Ansprechens erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST² 1.1 Kriterien, welche im Vergleich zu den RANO⁴-Kriterien nicht spezifisch für die Evaluierung von Hirnmetastasen sind. Die ZNS-spezifische Symptomatik wurde in der Studie mit dem EORTC QLQ-BN20 Fragebogen erhoben, allerdings nicht im Ergebnisbericht zur ALUR-Studie dargestellt.

Die Verbesserung bzw. Verschlechterung der ZNS-spezifischen Symptomatik ist patientenrelevant. Hierzu liegen jedoch keine belastbaren Daten vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie mittels der fünf Funktionsskalen und der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die Bewertung erfolgt anhand der Auswertung „Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ auf Basis von Responderanalysen.

Es zeigt sich für keinen Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der Chemotherapie Docetaxel oder Pemetrexed ist somit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Insgesamt traten bei 77,1 % der Patienten im Alectinib-Arm und 85,3 % der Patienten im Chemotherapie-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zeigt sich in der Überlebenszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Endpunktes „schwere unerwünschte Ereignisse“ zeigt die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einen statistisch signifikanten Vorteil von Alectinib gegenüber Chemotherapie (Hazard Ratio: 0,36 [0,17; 0,76], p-Wert = 0,005).

Eine Bewertung von spezifischen unerwünschten Ereignissen war aufgrund fehlender verwertbarer Daten nicht möglich.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt sich ein relevanter Vorteil für die Behandlung mit Alectinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed, da eine Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen erreicht wird.

⁴ Response Assessment in Neuro-Oncology

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) nach vorausgegangener Therapie mit Crizotinib, liegen aus der Studie ALUR Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Alectinib nicht belegt. Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 68,6 % der Patienten aus der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgetherapie mit Alectinib gewechselt hatten („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich in der Mehrzahl der Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Chemotherapie. Bei einzelnen nicht schwerwiegenden/ nicht schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen mit statistisch signifikantem Unterschied überwiegen die positiven Effekte von Alectinib.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorhanden, sodass ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt nicht belegt ist.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich bezüglich des Endpunktes „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ ein positiver Effekt von Alectinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed. Hinsichtlich der Endpunkte „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung wird für die Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC bei Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, ein geringer Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig, für die einzelnen Endpunkte allerdings als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind die Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils von Patienten, welche von der Behandlung mit Chemotherapie zu Alectinib gewechselt sind (68,6%), potentiell hoch verzerrt. Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie der Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, sind aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch verzerrt anzusehen. Durch die stark unterschiedliche Beobachtungsdauer unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation liegt für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich ein hohes Verzerrungspotential aufgrund potentieller informativer Zensierung vor.

Zusammenfassend kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet werden.

b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:

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

Begründung:

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

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 berücksichtigt den im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Anteil der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und ALK-positiver Tumormutation von 2 - 7 %.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen (Ramucirumab, 1. September 2016; Nivolumab, 20. Oktober 2016; Afatinib, 20. Oktober 2016; Pembrolizumab, 2. Februar 2017) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2017 (80 700) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2017 plus die erwartete Inzidenz für 2017 (80 700 + 56 209) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 – 82 %.
(64 802 - 112 265 Patienten)
2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB / IV.
(39 918 - 74 207 Patienten)
3. Der Anteil der Patienten mit ALK-positivem Tumor liegt bei 2 – 7 %.
(798 – 5194 Patienten)
4. Der Anteil von Patienten mit einer Crizotinib-Zweitlinientherapie liegt bei 29 %.
(231 – 1506 Patienten)
5. Ein Anteil von 86,8 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert.
(201 – 1307 Patienten)
6. Für 80,9 % der Patienten kommt eine weitere systemische Therapie infrage
(ca. 160 – 1060 Patienten)

7. Für 19,1 % der Patienten kommt keine weitere systemische Therapie infrage (ca. 40 – 250 Patienten)

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen 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 Alecensa® (Wirkstoff: Alectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff:01.08.2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Alectinib soll 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.

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.

ALK-Nachweis

Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren. Ein ALK-positiver NSCLC Status muss vor Beginn der Therapie mit Alecensa® festgestellt worden sein.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2017).

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				
Alectinib	Kontinuierlich 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)				
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
Docetaxel	1 x pro 21-Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
Ceritinib	Kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)				
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich			
BSC: Best-Supportive-Care				

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					
Alectinib	600 mg	1200 mg	8 x 150 mg	365	2920 HKP, 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)					
Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 DFL. 160 mg
Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 DFL, 500 mg
Ceritinib	750 mg	750 mg	5 x 150 mg	365	1825 HKP, 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)					
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich				
BSC: Best-Supportive-Care, HKP: Hartkapseln, DFL: Durchstechflaschen					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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 wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Alectinib	8.425,66 € 150 mg, 224 Kapseln	7.945,97 € [1,77 € ⁵ ; 477,92 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)		
Docetaxel	1.397,30 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1.220,09 € [1,77 € ⁵ ; 175,44 € ⁶]
Pemetrexed	2.533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2.077,31 € [1,77 € ⁵ ; 454,16 € ⁶]
Ceritinib	6.158,54 € 150 mg, 3 x 50 Kapseln	5.808,33 € [1,77 € ⁵ ; 348,44 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)		
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
BSC: Best-Supportive-Care		

Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2017

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. Infusionsbehälter, 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.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ^{5,6}	Kosten pro Leistung ⁷	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Pemetrexed ⁸					
<u>Prämedikation:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77 €; 5,40 €)	1,44 €	51	73,48 €
Folsäure 350 - 1 000 µg/Tag, oral	100 x 400 µg: 14,95 €	12,25 € ^{a)} (0,75 €; 1,95 €)	0,12 € bis 0,25 €	365	44,71 € bis 89,43 €
Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i.m.	10 x 1000 µg: 7,40 € ⁹	6,71 € (0,37 €; 0,32 €)	0,67 €	6	4,03 €
a) Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.					

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) 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, (3) 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 fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils 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 sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

⁷ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

⁸ Angaben aus Fachinformation ALIMTA (Stand: 01/2017)

⁹ Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg, Injektionslsg.: 7,40 € (Stand: 15.07.2017)

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 4. Dezember 2015, eingegangen am 7. Dezember 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Februar 2016 statt.

Am 27. April 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Alectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2017 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 Alectinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 12. September 2017 statt.

Mit Schreiben vom 4. September 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. September 2017 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 10. Oktober 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	4. September 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. September 2017 4. Oktober 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken