

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 22. November 2019

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 Lorlatinib (Lorviqua®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4	Therapiekosten	9
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 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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lorlatinib ist der 1. Juni 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. Mai 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. September 2019 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 Lorlatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen,

nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lorlatinib 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 Lorlatinib (Lorviqua®) gemäß Fachinformation

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI);
oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lorlatinib als Monotherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien

b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

Best Supportive Care

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.

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

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 die Proteinkinaseinhibitoren Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, und Crizotinib sowie die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Permetrexed, Vindesin und Vinorelbin zugelassen, wobei im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich Carboplatin im Off-label-Use verordnungsfähig ist.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt nicht in Betracht.

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

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

Alectinib: Beschluss vom 19.10.2017

Brigatinib: Beschluss vom 04.07.2019

Ceritinib: Beschluss vom 01.02.2018

Crizotinib: Beschluss vom 15.12.2016

Richtlinien:

Carboplatin: Beschluss vom 18. Oktober 2018 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

zu 4. Die im Rahmen der systematischen Recherche zum vorliegenden Anwendungsgebiet identifizierten Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien zeigen einen äußerst limitierten Evidenzkörper zur Behandlung von Patienten auf, deren Erkrankung unter ALK-TKI-Therapie der zweiten Generation oder Crizotinib und mindestens einem weiteren ALK-Inhibitor fortgeschritten ist. In der Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird ausgeführt, dass ALK-positive Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren nach Möglichkeit in klinischen Studien oder im Rahmen von Compassionate-Use-Programmen mit weiteren ALK-Inhibitoren versorgt werden sollten. Falls dies nicht möglich ist, werden sie mit Chemotherapie entsprechend Wildtyp-Patienten behandelt, wobei der Evidenzgrad dieser Empfehlung gering ist. Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline empfiehlt nach Progress eines ALK-TKI der zweiten Generation in Abhängigkeit von der Art des Progresses

(lokal/systemisch und symptomatisch/asymptomatisch) eine Lokalthherapie, Fortführung der bestehenden Therapie oder Chemotherapie.

Angesichts der limitierten Informationslage wurde ergänzend ein klinischer Experte der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) konsultiert und zu der derzeitigen Versorgungsrealität befragt (Stand: August 2018). Demnach werden Patienten mit ALK-positivem NSCLC nach Versagen eines Zweitgenerations-ALK-TKI in der Versorgungsrealität zum Teil auch mit einem weiteren Zweitgenerations-ALK-TKI behandelt, ggf. in Abhängigkeit einer zuvor untersuchten Resistenzsituation. Crizotinib wird im Vergleich zu den Zweitgenerations-ALK-TKI als deutlich schwächer wirksam eingeschätzt, weshalb es in der vorliegenden Therapiesituation nicht in Betracht gezogen wird. Des Weiteren wurde vom klinischen Experten der AKdÄ analog den Leitlinienempfehlungen ausgeführt, dass die Patienten in der Versorgungsrealität, sofern kein Einschluss in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme möglich ist, mit einer Chemotherapie analog der Wildtyp-Population behandelt werden. Hierbei solle auf eine platinbasierte Kombinationschemotherapie zurückgegriffen werden, nur wenn dies nicht möglich sei (z.B. Kontraindikationen, reduzierter Allgemeinzustand), wäre auch eine platinfreie Monochemotherapie angezeigt. Ein weiterer Teil der Patienten werde auch ausschließlich symptomorientiert palliativ versorgt, d.h. eine aktive tumorspezifische Therapie werde nicht mehr durchgeführt.

In den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften wurden überdies die neuen Optionen der Therapie mit dem ALK-Inhibitor Brigatinib sowie der Immunchemotherapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapieoptionen diskutiert. Der therapeutische Stellenwert dieser noch recht neuen Therapien in der Versorgungsrealität ist aus Sicht des G-BA derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, weswegen sie bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt wurden.

Ausgehend von der nationalen S3-Leitlinie, den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens und unter Berücksichtigung der Aussagen des klinischen Experten stellen die ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie eine Kombinations- oder Monochemotherapie eine geeignete antineoplastische Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Dabei würde ein Single-Komparator-Vergleich die Versorgungsrealität jedoch nicht vollständig abbilden.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Behandlung mit den bislang empfohlenen und in der Praxis angewendeten Therapien nicht angezeigt ist; aufgrund des Risikoprofils, der pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes (z. B. Überwindung der Blut-Hirn-Schranke) oder der Existenz von Resistenzen. Dies trifft auch auf Patienten zu, für die eine Kombinations- oder Monochemotherapie oder eine Behandlung mit den ALK-TKI Alectinib bzw. Ceritinib aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt. 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).

Auch im Rahmen der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde die vorliegende Festlegung der zVT befürwortet.

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 Lorlatinib wie folgt bewertet:

a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der internationalen, multizentrischen, offenen Phase-I/II-Zulassungsstudie B7461001 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine einarmige Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Lorlatinib an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem oder ROS1-positivem NSCLC untersucht wurde. In der Studie wurden sechs Patientenkohorten abhängig von der vorliegenden Treibermutation und ihrer Vorbehandlung gebildet. Für die Nutzenbewertung stellt der pharmazeutische Unternehmer drei Kohorten im Dossier dar.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor. Auf Basis dieser Datenlage ist eine Ableitung eines Zusatznutzens für die beiden Patientenpopulationen nicht möglich.

Der Zusatznutzen für Lorlatinib in der Therapie von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt oder für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt, ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lorviqua mit dem Wirkstoff Lorlatinib.

Lorlatinib wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach: Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens

einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt

und

b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Patientengruppe a)

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien

Patientengruppe b)

Best Supportive Care

Der pharmazeutische Unternehmer zieht zum Nachweis des Zusatznutzens Daten der einarmigen Zulassungsstudie B7461001 heran. Im Dossier legt er für die Bewertung des Zusatznutzens von Loratinib keine direkt vergleichenden Studien oder Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

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

Die Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen ist mit Unsicherheiten behaftet, da diese hauptsächlich auf Therapien mit Zytostatika vor der Einführung der ALK-TKIs in die Versorgung abstellen.

Insgesamt werden die Quellen und die Herleitung im vorliegenden Dossier dahingehend bewertet, dass diese keine bessere Schätzung darstellt als die Quellen und Herleitung zu den Patientenzahlen im Beschluss zu Alectinib. Für den vorliegenden Beschluss werden daher die Angaben zu den Patienten aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Alectinib vom 19. Oktober 2017 verwendet, dem folgende Herleitung zugrunde liegt:

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)

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 Lorviqua® (Wirkstoff: Lorlatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Oktober 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lorlatinib 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 Zulassungsbehörde European Medicines Agency wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2019).

Die Grundlage für die Kostenangabe bildet die in der Fachinformation für Lorviqua® (Stand: August 2019) empfohlene Dosierung für die Behandlung mit Lorlatinib.

Laut Fachinformation (Cisplatin Accord (Stand: 04/2015) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m², in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/m² und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m².

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. 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). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lorlatinib	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TK; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:				
eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien				
Alectinib	2 x täglich	365	1	365
Ceritinib	1 x täglich	365	1	365
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin	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>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
+ nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	3	51
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</i>				
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52
b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:				
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m² (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.²

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lorlatinib	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:					

²Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 26.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien					
Alectinib	600 mg	1.200 mg	8 x 150 mg	365	2920 x 150 mg
Ceritinib	450 mg	450 mg	3 x 150 mg	365	1.095 x 150 mg
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17	17 x 100 mg + 17 x 50 mg
	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17	17 x 100 mg + 17 x 50 mg + 17 x 10 mg
	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17	17 x 600 mg + 17 x 450 mg
+ Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34	34 x 50 mg
	30 mg/m ² = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34	34 x 50 mg + 34 x 10 mg
+ Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg + 2 x 200 mg	34	34 x 2000 mg + 68 x 200 mg
+ Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17	17 x 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17	34 x 100 mg + 17 x 150 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17	34 x 500 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17	17 x 600 mg + 17 x 450 mg
+ nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	51	102 x 100 mg
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Gemcitabin	1000 mg/m ² = 1900 mg	1900 mg	1 x 2.000 mg	39	39 x 2.000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	52	52 x 50 mg
	30 mg/m ² = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52	52 x 50 mg + 52 x 10 mg
b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:					
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lorlatinib	30 FTA	7.815,40 €	1,77 €	443,07 €	7.370,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alectinib	224 HKP	5.976,57 €	1,77 €	338,05 €	5.636,75 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,51 €	1,77 €	13,74 €	285,00 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	227,91 €	1,77 €	10,29 €	215,85 €
Ceritinib	90 HKP	5.504,20 €	1,77 €	0,00 €	5.502,43 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,26 €	1,77 €	3,10 €	71,39 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,37 €	1,77 €	1,73 €	43,87 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,20 €	1,77 €	0,30 €	15,13 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1.397,30 €	1,77 €	175,44 €	1.220,09 €
Gemcitabin 2.000 mg	1 IFK	193,90 €	1,77 €	8,68 €	183,45 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,51 €	1,77 €	0,83 €	25,91 €
nab-Paclitaxel	1 PIS	429,03 €	1,77 €	23,15 €	404,11 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	360,21 €	1,77 €	16,57 €	341,87 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	535,25 €	1,77 €	24,88 €	508,60 €
Pemetrexed	1 PIK	2.533,24 €	1,77 €	558,64 €	1.972,83 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	1.424,23 €	1,77 €	67,07 €	1.355,39 €
Vinorelbin 10 mg	10 IFK	293,68 €	1,77 €	13,42 €	278,49 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; HKP = Hartkapseln; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ³	Kosten pro Leistung ⁴	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin				
Antiemetische Behandlung				
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.				
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag				
10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €; 9,81 €)	9,11 €	17	154,87 €
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag				
10 x 1 000 ml: 35,47 €	32,58 € (1,77 €; 1,12 €)	9,77 € - 15,12 €	17	166,16 € - 257,06 €
10 x 500 ml: 22,72 €	20,89 € (1,14 €; 0,69 €)			
Pemetrexed				
Prämedikation: 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/Tag⁵, oral				
100 x 400 µg: 15,55 €	12,63 € (0,78 €; 2,14 €)	0,13 € - 0,25 €	365	46,10 € - 92,20 €
Vitamin B12: 1 000 µg/Tag, i.m.				
10 x 1 000 µg: 7,40 € (FB)	6,70 € (0,37 €; 0,32 €)	0,70 €	6	4,03 €
Paclitaxel				
Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral				
20 x 20 mg: 53,75 € (FB)	51,98 € (1,77 €; 0,00€)	5,20 €	17	88,37 €
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.				
5 x 4 mg: 18,56 €	14,82 € (1,77€; 1,97 €)	5,93 € ⁶	17	100,78 €
Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.				
5 x 50 mg: 15,02 €	13,06 € (1,77€; 0,19 €)	2,61 €	17	44,40 €

³ §130 SGB V und § 130a SGB V

⁴ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

⁵ 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.

⁶ Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).

Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise 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: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) 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 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.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. August 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 2. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 29. Mai 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lorlatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Mai 2019 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 Lorlatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. August 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. September 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. September 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Oktober 2019 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 29. Oktober 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2019	Anpassung des AWG nach Positive Opinion Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Oktober 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Oktober 2019 22. Oktober 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. November 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken