

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 – Alectinib

Vom 19. Oktober 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. August 2017 (BAnz 03.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Alectinib wie folgt ergänzt:**

Alectinib

Beschluss vom: 19. Oktober 2017
In Kraft getreten am: 19. Oktober 2017
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16.02.2017):

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Docetaxel *oder* Pemetrexed *oder* Ceritinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie ALUR: Alectinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Endpunkt	Alectinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	72	12,6 [9,7; n.b.] 16 (22,2)	35	n.e. [n.b.; n.b.] 7 (20,0)	0,89 [0,35; 2,24] p = 0,797
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^{d)}					
	72	7,1 [6,3; 10,8] 28 (38,9)	35	1,6 [1,3; 4,1] 21 (60,0)	0,32 [0,17; 0,59] p = 0,0001 AD: +5,5 Monate
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^{e)}					
Schmerzen	72	2,8 [1,4; n.b.] 31 (43,1)	35	3,4 [1,4; n.b.] 8 (22,9)	1,45 [0,65; 3,27] p = 0,364
Dyspnoe	72	n.e. [2,8; n.b.] 23 (31,9)	35	n.e. [1,2; n.b.] 9 (25,7)	0,81 [0,36; 1,82] p = 0,615
Schlafstörungen	72	9,7 [5,8; n.b.] 20 (27,8)	35	n.e. [1,9; n.b.] 6 (17,1)	0,88 [0,33; 2,35] p = 0,801
Fatigue	72	2,7 [1,4; 9,7] 32 (44,4)	35	1,4 [0,8; n.b.] 15 (42,9)	0,65 [0,33; 1,27] p = 0,207

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-19) und dem Addendum (A17-44), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Alectinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Diarrhoe	72	n.e. [n.b.; n.b.] 7 (9,7)	35	n.e. [n.b.; n.b.] 5 (14,3)	0,21 [0,05; 0,89] p = 0,021
Übelkeit und Erbrechen	72	n.e. [n.b.; n.b.] 14 (19,4)	35	3,3 [1,7; n.b.] 7 (20,0)	0,57 [0,21; 1,56] p = 0,267
Appetitverlust	72	9,7 [3,0; n.b.] 20 (27,8)	35	n.e. [2,0; n.b.] 6 (17,1)	1,03 [0,39; 2,70] p = 0,956
Verstopfung	72	4,1 [1,3; n.b.] 30 (41,7)	35	n.e. [n.b.; n.b.] 4 (11,4)	3,26 [1,12; 9,48] p = 0,023
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^{e)}					
Dyspnoe	72	2,8 [0,9; n.b.] 33 (45,8)	35	4,2 [1,2; n.b.] 11 (31,4)	1,05 [0,51; 2,17] p = 0,890
Husten	72	n.e. [6,7; n.b.] 17 (23,6)	35	n.e. [n.b.; n.b.] 4 (11,4)	1,16 [0,37; 3,67] p = 0,797
Bluthusten	72	n.e. [n.b.; n.b.] 2 (2,8)	35	n.e. [n.b.; n.b.] 1 (2,9)	<0,01 [0,00; n.b.] p = 0,068
Schmerzen (Thorax)	72	n.e. [8,1; n.b.] 15 (20,8)	35	n.e. [2,0; n.b.] 3 (8,6)	1,74 [0,48; 6,26] p = 0,392
Schmerzen (Arm/Schulter)	72	8,1 [4,1; n.b.] 23 (31,9)	35	1,9 [1,6; n.b.] 9 (25,7)	0,56 [0,23; 1,37] p = 0,198
Schmerzen (andere)	72	9,7 [2,8; n.b.] 25 (34,7)	35	n.e. [2,0; n.b.] 3 (8,6)	2,06 [0,60; 7,05] p = 0,239
Mundschmerzen	72	n.e. [n.b.; n.b.] 12 (16,7)	35	n.e. [1,4; n.b.] 4 (11,4)	0,93 [0,29; 3,01] p = 0,903

Endpunkt	Alectinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Dysphagie	72	n.e. [6,7; n.b.] 17 (23,6)	35	n.e. [1,6; n.b.] 6 (17,1)	0,59 [0,21; 1,69] p = 0,325
Periphere Neuropathie	72	8,5 [4,2; n.b.] 20 (27,8)	35	2,8 [1,6; n.b.] 6 (17,1)	0,60 [0,21; 1,71] p = 0,334
Alopezie	72	n.e. [9,7; n.b.] 11 (15,3)	35	1,4 [0,8; n.b.] 15 (42,9)	0,13 [0,05; 0,33] p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^{e)}					
Globaler Gesundheits- zustand	72	9,7 [7,0; 11,0] 18 (25,0)	35	n.e. [0,9; n.b.] 8 (22,9)	0,51 [0,20; 1,29] p = 0,148
Körperliche Funktion	72	9,7 [2,8; n.b.] 24 (33,3)	35	n.e. [1,4; n.b.] 8 (22,9)	0,90 [0,39; 2,10] p = 0,814
Rollenfunktion	72	9,7 [2,6; n.b.] 27 (37,5)	35	2,0 [1,4; n.b.] 11 (31,4)	0,75 [0,35; 1,59] p = 0,452
Emotionale Funktion	72	9,7 [8,5; 11,1] 22 (30,6)	35	n.e. [1,4; n.b.] 7 (20,0)	0,71 [0,27; 1,87] p = 0,486
Kognitive Funktion	72	9,7 [2,8; 11,0] 25 (34,7)	35	2,0 [1,4; n.b.] 11 (31,4)	0,70 [0,32; 1,55] p = 0,374
Soziale Funktion	72	4,4 [2,8; 9,7] 30 (41,7)	35	2,0 [0,9; n.b.] 9 (25,7)	0,78 [0,34; 1,76] p = 0,542

Endpunkt	Alectinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Nebenwirkungen^{f)}					
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	70	0,7 [0,4; 1,2] 54 (77,1)	34	0,2 [0,1; 0,3] 29 (85,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	70	k.A. 13 (18,6)	34	k.A. 5 (14,7)	0,89 [0,31; 2,60] p = 0,835
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	70	k.A. [7,2; k.A.] 19 (27,1)	34	4,9 [0,9; k.A.] 14 (41,2)	0,36 [0,17; 0,76] p = 0,005
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	70	k.A. [7,2; k.A.] 4 (5,7)	34	n.e. [3,3; k.A.] 3 (8,8)	RR: 0,65 ^{g)} [0,15; 2,73] p = 0,618 ^{h)}
<p>^{a)} Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG Performance Status, Hirnmetastasen zu Studienbeginn und vorangegangener Strahlentherapie.</p> <p>^{b)} Log-Rank-Test, stratifiziert nach unter a) genannten Faktoren.</p> <p>^{c)} Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>^{d)} Angaben aus dem Ergebnisbericht des pharmazeutischen Unternehmers (Tumorevaluation durch verblindetes unabhängiges Reviewkomitee (IRC)).</p> <p>^{e)} Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.</p> <p>^{f)} Nebenwirkungen werden für die erste Behandlungsphase bis zum Krankheitsprogress dargestellt.</p> <p>^{g)} asymptotische Berechnung des Konfidenzintervalls.</p> <p>^{h)} unbedingter exakter Test, CSZ-Methode.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n.e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; RR = Relatives Risiko</p>					

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

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

ca. 160 – 1060 Patienten

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

ca. 40 – 250 Patienten

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: 1. August 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alectinib	103.581,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ceritinib	70.668,02 €
Docetaxel	20.741,53 €
Pemetrexed	70.628,54 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	122,22 bis 166,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
entfällt					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ceritinib	entfällt				
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alectinib	103.581,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken