

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 – Aflibercept

Vom 15. August 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. August 2013 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 20. Juni 2013 (BAnz AT 06.09.2013 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Aflibercept in dem Anwendungsgebiet „Zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration“ gemäß dem Beschluss vom 6. Juni 2013 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Aflibercept

Beschluss vom: 15. August 2013

In Kraft getreten am: 15. August 2013

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 1. Februar 2013:

Zaltrap® in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (MCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die mit einem Oxaliplatin-haltigen Regime vorbehandelt sind, ist die Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Mortalität				
Endpunkt	Aflibercept + FOLFIRI N = 612	FOLFIRI N = 614	Aflibercept + FOLFIRI vs. FOLFIRI	
	Medianes Gesamtüberleben [95 %-KI]		Absolute Differenz²	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben	13,5 Monate [12,52; 14,95]	12,1 Monate [11,07; 13,08]	+1,4 Monate	HR 0,82 [0,71; 0,93] 0,003
Morbidität				
Keine bewertbaren Daten vorhanden.				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
In der vorliegenden Studie wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.				
Nebenwirkungen				
Endpunkt	Aflibercept + FOLFIRI N = 611	FOLFIRI N = 605	Aflibercept + FOLFIRI vs. FOLFIRI	
	Ereignisanteil		Absolute Differenz²	RR [95 %-KI] p-Wert
UEs gesamt ³	99,2 %	97,9 %		
SUEs ⁴	Alter < 65 Jahre	42,6 %	33,6 %	+9 % RR 1,27 [1,06; 1,52] 0,010
	Alter ≥ 65 Jahre	59,0 %	31,3 %	+27,7 % RR 1,88 [1,51; 2,35] < 0,001
Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)	83,5 %	62,5 %	+21 %	RR 1,34 [1,24; 1,43] < 0,001
Therapieabbruch wegen UEs	26,8 %	12,1 %	+14,7 %	RR 2,22 [1,73; 2,86] < 0,001

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; RR = Relatives Risiko; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A13-08).

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

³ Auf die Angabe eines Effektschätzers wird aufgrund des hohen Ereignisanteils in beiden Gruppen verzichtet.

⁴ Aufgrund belegter Effektmodifikation getrennte Darstellung nach Altersklasse.

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

Anzahl: 3 500 bis 10 400 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 Zaltrap[®] (Wirkstoff: Aflibercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juli 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002532/WC500139710.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zaltrap[®] soll durch einen in der Therapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen). Oder die Verordnung erfolgt auf Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin.

In die VELOUR-Studie, die der Nutzenbewertung zugrunde liegt, wurden ausschließlich Patienten mit einer histologisch oder zytologisch bestätigten Diagnose eines metastasierten Adenokarzinom des Dick- oder Enddarms eingeschlossen. Für Nicht-Adenokarzinome des Dick- oder Enddarms liegen keine Daten zur Beurteilung der Therapie mit Aflibercept vor.

Für Patienten, die in Kombination mit einem Anti-EGFR-Wirkstoff (Cetuximab, Panitumumab) vorbehandelt worden sind, liegen keine hinreichenden Daten zur Beurteilung der Therapie mit Aflibercept vor.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr ⁵	Behandlungsdauer je Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Aflibercept + FOLFIRI				
Aflibercept	In Zyklen: 1 Zyklus = 14 Tage Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
FOLFIRI	In Zyklen: 1 Zyklus = 14 Tage			
Irinotecan	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
Folinsäure	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
5-Fluorouracil (Bolus)	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
5-Fluorouracil (Dauerinfusion)	Tag 1-2 = 1 x für 46 h	26	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie: FOLFIRI				
FOLFIRI ⁶	In Zyklen: 1 Zyklus = 14 Tage			
Irinotecan	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
Folinsäure	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
5-Fluorouracil (Bolus)	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
5-Fluorouracil (Dauerinfusion)	Tag 1-2 = 1 x für 46 h	26	1	26

⁵ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

⁶ Angesichts verschiedener FOLFIRI-Protokolle werden exemplarisch die Angaben aus der Fachinformation Zaltrap® (Aflibercept); Stand Februar 2013, verwendet.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁷	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Aflibercept	100 200	4 mg/kg KG	302,4 mg	2 x 200 mg	26	52 x 200 mg
Irinotecan ⁸	40 bis 500	180 mg/m ²	340,2 mg	2 x 40 mg 1 x 300 mg	26	52 x 40 mg 26 x 300 mg
Folinsäure ⁸	10 bis 1000	400 mg/m ²	756,0 mg	1 x 800 mg	26	26 x 800 mg
5-Fluorouracil ⁸ (Bolus)	200 bis 10000	400 mg/m ²	756,0 mg	1 x 1000	26	26 x 1000 mg
5-Fluorouracil ⁸ (Dauerinfusion)	200 bis 10000	2400 mg/m ²	4536,0 mg	1 x 5000	26	26 x 5000 mg

⁷ Dosis-Berechnung mit 75,6 kg Körpergewicht; 1,89 m² Körperoberfläche (KOF).

⁸ Identischer Verbrauch Aflibercept+FOLFIRI und FOLFIRI.

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Aflibercept	528,09 € Zaltrap® 25 mg/ml; 100 mg Infusionslösungskonzentrat; 4 ml	460,80 € [1,85 € ⁹ ; 65,44 € ¹⁰]
	1045,19 € Zaltrap® 25 mg/ml; 200 mg Infusionslösungskonzentrat; 8 ml	912,46 € [1,85 € ⁹ ; 130,88 € ¹⁰]
Irinotecan	106,56 € Irinotecan Accord 20 mg/ml; 40 mg Infusionslösungskonzentrat; 1 St.	88,07 € [1,85 € ⁹ ; 16,64 € ¹⁰]
	643,77 € Irinotecan Accord 20 mg/ml; 300 mg Infusionslösungskonzentrat; 1 St.	561,50 € [1,85 € ⁹ ; 80,42 € ¹⁰]
Folinsäure	304,32 € ¹¹ 800 mg Injektionslösung; 1 St.	279,27 € [1,85 € ⁹ ; 23,20 € ¹⁰]
5-Fluorouracil	16,34 € ¹¹ 1000 mg Injektionslösung; 1 St.	14,07 € [1,85 € ⁹ ; 0,42 € ¹⁰]
	33,69 € ¹¹ 5000 mg Injektionslösung; 1 St.	30,04 € [1,85 € ⁹ ; 1,80 € ¹⁰]

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.¹¹ Festbetrag

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Aflibercept + FOLFIRI	
Aflibercept	47447,92 €
Irinotecan	19178,64 €
Folinsäure	7261,02 €
5-Fluorouracil	1146,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: FOLFIRI	
Irinotecan	19178,64 €
Folinsäure	7261,02 €
5-Fluorouracil	1146,86 €

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
Aflibercept	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	26	2054 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann 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 und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. August 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken