

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 29. März 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie,
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 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Abirateronacetat ist der 1. Oktober 2011. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) am 4. Oktober 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://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 Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis 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 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie "Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon" gilt für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge") und somit abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Unterausschuss Arzneimittel am 13. September 2011 nicht für Patienten, die während einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind. Für alle anderen Patienten wird Docetaxel nicht mehr als geeignete Therapieoption angesehen. Hier ist "Best Supportive Care" die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet:

a) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt

Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Diese Einstufung trägt unterschiedlichen Unsicherheiten Rechnung. Zum einen wird angesichts des Vorliegens von nur einer der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie COU-AA-301 als zu gering für einen "Beleg" eingestuft. Zum anderen bestehen Unsicherheiten im Bezug auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die "Best Supportive Care"-Population, da in die Studie sowohl Patienten der "Best Supportive Care"-Population als auch Patienten der "Docetaxel-Retherapie"-Population eingeschlossen waren, sowie im Bezug auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität, in der die Patienten durchschnittlich älter, in schlechterem Allgemeinzustand und mit mehr Komorbiditäten belastet sind.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Abirateronacetat für die "Best Supportive Care"-Population auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Endpunkt "Gesamtüberleben") erreicht wird.

Für den patientenrelevanten Endpunkt "Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis" ist der Zusatznutzen von Abirateronacetat aufgrund der unzureichenden Daten über die als Begleitmedikation eingesetzten Bisphosphonate, die das Auftreten skelettaler Ereignisse beeinflussen können, nur eingeschränkt bewertbar. In der zugrunde liegenden Studie (COU-AA-301) wurden vor Beginn der Studie 4% der Patienten mit Bisphosphonaten behandelt. Im Verlauf der Studie stieg der Anteil der mit Bisphosphonaten behandelten Patienten auf 43% im Abirateronacetat-Arm bzw. 49% im Placebo-Arm (vgl. FDA: Clinical Review of NDA 202379. Zytiga™ (abiraterone acetate) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer after Prior Chemotherapy, 2011, S. 45). Angaben zur Indikation, zur Dosierung sowie zur Dauer der Gabe der Bisphosphonate wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt "Zeit bis zur Schmerzprogression" ist der Zusatznutzen von Abirateronacetat nicht abschließend bewertbar. Im Rahmen einer "Best Supportive Care" von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist ein strukturiertes Schmerzmanagement regelhaft vorgesehen. In der zugrunde liegenden Studie (COU-AA-301) wurde neben den Angaben in der Schmerzskala der Analgetika-Verbrauch analog der WHO-Skala gemessen. Im Rahmen der Studie ist ein Anstieg des Schmerzmittelverbrauchs um 30% zu verzeichnen. Da die Schmerztherapie im Ermessen des behandelnden Arztes lag, keine Verblindung der Schmerzmedikation vorlag und konkrete Angaben zur Schmerztherapie fehlen, sind die Ergebnisse zum Endpunkt "Schmerz" aus methodischer Sicht nur eingeschränkt aussagekräftig (vgl. IQWiG-Dossierbewertung Abirateronacetat A11-20, S. 44; Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4 A, S. 88; Protokoll der mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Abirateronacetat, 07.02.2012).

Diese Unsicherheit bezüglich der Studien-Datenlage zu den Endpunkten "Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis" und "Zeit bis zur Schmerzprogression" wirkt sich auf die Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht aus.

Im Hinblick auf die Dimension Nebenwirkungen ergeben sich aus der Dossierbewertung keine Hinweise auf einen größeren Schaden durch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für Abirateronacetat. Eine Herabstufung des Ausmaßes Zusatznutzens erscheint nach Einschätzung des G-BA nicht angezeigt.

Aus diesen Erwägungen heraus handelt es sich um mehr als einen geringen Zusatznutzen. Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen ist jedoch nicht gerechtfertigt. Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung liegt keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

b) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen

Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Vorliegend fehlt es an der für die Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Recherche in Studienregistern. Die Suche in Studienregistern dient dazu, sicherzustellen, dass das zur Beantwortung der Fragestellung verfügbare Erkenntnismaterial vollständig vorliegt, mithin der G-BA in die Lage versetzt, in nachvollziehbarer Weise feststellen zu können, ob der pharmazeutische Unternehmer der ihm nach § 4 Abs. 6 AM-NutzenV obliegenden Verpflichtung nachgekommen ist, alle für die konkrete Fragestellung der Nutzenbewertung relevanten Studien zu ermitteln. Die Suche in Studienregistern stellt somit eine essentielle Voraussetzung der Methodik und der Standards der evidenzbasierten Medizin dar, auf deren Grundlage der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 5 AM-NutzenV). Da die Suche in Studienregistern durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt wurde, kann die Vollständigkeit des Studienpools nicht beurteilt werden. Ausgehend davon, dass der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in einer dem in Modul 4 festgelegten Anforderungen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 4 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kap., § 9 Abs. 2 Satz 2 VerfO), mithin dem pharmazeutischen Unternehmer die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens obliegt, ist der G-BA aufgrund der nicht vollständigen Angaben im Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Abirateronacetat gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verpflichtet, anstelle des pharmazeutischen Unternehmers die Vollständigkeit des eingereichten Erkenntnismaterials nach Maßgabe der in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen zu überprüfen. Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Docetaxel-Retherapie-Population auf der Grundlage der zum maßgeblichen Zeitpunkt vorgelegten Studien und weiteren Untersuchungen wurde vor dem Hintergrund der fraglichen Vollständigkeit des Studienpools durch das IQWiG nicht vorgenommen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Studienregisterrecherche im anschließenden schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Eine nachträgliche Bewertung des Zusatznutzens, auch bei unveränderter resultierender Studienlage, ist zu diesem Verfahrenszeitpunkt nicht mehr möglich.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die gesetzliche Anforderung, die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt vollständig vorzulegen, nicht erfüllt. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen. Dies hat gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel-Retherapie für die Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, als nicht belegt gilt.

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

Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best Supportive Care"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen.

Therapiekosten

"Best Supportive Care":

Da sich die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abirateronacetat durchzuführenden "Best Supportive Care" nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden "Best Supportive Care" unterscheiden, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für "Best Supportive Care" entsprechend.

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.

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.

3. Verfahrensablauf

Vor Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung zum Wirkstoff Abirateronacetat hat der pharmazeutische Unternehmer, Janssen-Cilag GmbH, zwei Beratungen nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Die erste Beratungsanforderung ist, mit Schreiben vom 13. Mai 2011, am 18. Mai 2011 in der Geschäftsstelle des G-BA eingegangen. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juni 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 6. Juli 2011 statt. Mit Schreiben vom 28. Juli 2011, eingegangen am 1. August 2011, hat der pharmazeutische Unternehmer, aufgrund der durch den Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur für ein von dem der ersten Beratungsanforderung abweichendes Anwendungsgebiet erteilten "Positive Opinion" eine erneute Beratung nach § 8 AM-NutzenV beim G-BA angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am

13. September 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 20. September 2011 statt.

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Abirateronacetat ist der 1. Oktober 2011. Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Oktober 2011 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. Oktober 2011 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 Abirateronacetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Dezember 2011 übermittelt, am 2. Januar 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2012 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 20. März 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	1. Juni 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. August 2011 1. September 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der erneuten Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	13. September 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2012 28. Februar 2012 13. März 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	29. März 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess