



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 – Obinutuzumab

Vom 5. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Februar 2015 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 22. Januar 2015 (BAnz AT 16.02.2015 B3), wie folgt zu ändern:

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

Beschluss wurde aufgehoben

Obinutuzumab

Beschluss vom: 5. Februar 2015

In Kraft getreten am: 5. Februar 2015

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Obinutuzumab (GazyvaroTM) in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Obinutuzumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Ergebnisse der Studie CLL11 nach Endpunkten (2. Datenschnitt vom 09.05.2013):

Endpunkt	Interventionsgruppe Obinutuzumab + Chlorambucil		Kontrollgruppe Rituximab + Chlorambucil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI]	N	Monate (Median) [95%-KI]	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben	333	n.e.	330	n.e.	0,66 [0,41; 1,06] 0,085
Morbidität					
IRC-bestimmtes PFS	333	26,7 [23,2; 31,1]	330	14,9 [14,2; 17,2]	0,42 [0,33; 0,54] < 0,001 AD: 11,8 Monate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität¹					
EORTC-QLQ-C30					
- Gesamtlebensqualität: kein statistisch signifikanter Unterschied					
- Funktionale Einzelskalen: keine statistisch signifikanten Unterschiede					
- Symptomskalen: keine statistisch signifikanten Unterschiede					

Endpunkt	Interventionsgruppe Obinutuzumab + Chlorambucil		Kontrollgruppe Rituximab + Chlorambucil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]
Nebenwirkungen²					
UEs gesamt	336	315 (93,8)	321	286 (89,1)	1,05 [1,00; 1,10]
UEs CTCAE-Grad ≥ 3	336	235 (69,9)	321	177 (55,1)	1,27 [1,12; 1,43]
UEs CTCAE-Grad 5	336	15 (4,5)	321	20 (6,2)	0,72 [0,37; 1,37]
SUEs gesamt	336	131 (39,0)	321	102 (31,8)	1,23 [1,00; 1,51]
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	336	67 (19,9)	321	47 (14,6)	1,36 [0,97; 1,91]

¹ Die Datenerhebung erfolgte bis zum Behandlungsende mit der Studienmedikation.

² Fünf Patienten, welche in die Kontrollgruppe randomisiert wurden und fälschlicherweise ein bis zwei Obinutuzumab-Dosen erhalten haben, wurden bei der Verträglichkeitsanalyse der Interventionsgruppe zugerechnet. Es wurden nur Patienten betrachtet, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden.

Endpunkt	Interventionsgruppe Obinutuzumab + Chlorambucil		Kontrollgruppe Rituximab + Chlorambucil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]
Nebenwirkungen von besonderem Interesse ²					
Neutropenien	336	141 (42,0)	321	106 (33,0)	1,27 [1,04; 1,55]
<i>spät einsetzende Neutropenien</i>	336	47 (14,0)	321	35 (10,9)	1,28 [0,85; 1,93]
<i>verlängerte Neutropenien</i>	336	5 (1,5)	321	10 (3,1)	0,48 [0,17; 1,38]
Infektionen und Infestationen	336	128 (38,1)	321	120 (37,4)	1,02 [0,84; 1,24]
Thrombozytopenien	336	53 (15,8)	321	22 (6,9)	2,30 [1,43; 3,69]
<i>akute Thrombo- zytopenie</i>	336	13 (3,9)	321	3 (0,9)	4,14 [1,19; 14,39]
Infusionsbedingte Reaktionen	336	221 (65,8)	321	121 (37,7)	1,74 [1,49; 2,05]
Tumorlyse-Syndrom	336	14 (4,2)	321	0 (0)	ARR: 4,2 [2,0; 6,3]
kardiale Ereignisse	336	50 (14,9)	321	32 (10,0)	1,49 [0,98; 2,26]
Zweitmalignom	336	13 (3,9)	321	13 (4,0)	0,96 [0,45; 2,03]
Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; ARR: absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; vs.: versus					

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

Zielpopulation: ca. 818 – 1.477 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 Gazyvaro™ (Wirkstoff: Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Dezember 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab (Gazyvaro™) soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

Obinutuzumab (Gazyvaro™) soll unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Laut Fachinformation sollen Maßnahmen zur Prophylaxe eines Tumorlyse-Syndroms und zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen ergriffen werden.

Beschluss wurde aufgegeben

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Obinutuzumab	alle 28 Tage Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2-6 Tag 1: 1.000 mg	6 Zyklen	1	9
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg	6 Zyklen	1	12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ³	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁴
Obinutuzumab	1.000 mg	1.000 mg	8 Packungen
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	228 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ³	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Obinutuzumab	4.923,35 €	4.643,68 € [1,77 € ⁵ ; 277,90 € ⁶]
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € ⁵ ; 68,79 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 01. Januar 2015

³ Jeweils größte Packung⁴ Dosisberechnung mit einem Gewicht von 75,6 kg (gemäß Mikrozensus 2009)⁵ Rabatt nach § 130 SGB V⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Obinutuzumab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status: 5,50 € Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 €		
	<u>Prämedikation</u> Kortikosteroide z.B. Dexamethason i.v.	14,38 €	2	14,38 €
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v.	14,46 €	2	14,46 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol	10,07 €	9	10,07 €
Stand Lauer-Taxe: 01. Januar 2015				

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Obinutuzumab	37.149,44 €
Chlorambucil	334,30 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,31 €
gesamt	37.534,05 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung⁷:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Obinutuzumab	81 €	1	9	729 €

⁷ 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: 4. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 14. August 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten 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.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Februar 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Beschluss wurde aufgehoben