Beschluss

Gemeinsamer Bundesausschuss

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 – Obeticholsäure

Vom 6. Juli 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 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 15. Juni 2017 (BAnz AT 17.07.2017 B3), wie folgt zu ändern:

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

Beschluss wurde aufgehoben

Obeticholsäure

Beschluss vom: 6. Juli 2017
In Kraft getreten am: 6. Juli 2017
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Dezember 2016):

OCALIVA wird angewendet für die Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt) in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Obeticholsäure (OCA) 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 1. Halbs. SGB V 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

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Ergebnisse der POISE Studie

Mortalität					
Es trat in der OCA Gruppe ein Todesfall auf					
Morbidität					
	OCA		**Placebo**		**OCA vs. Placebo**
Änderungen gegenüber Baseline[a)]	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LSMWD [95%-KI] p-Wert[b)]**
5-D-Fragebogen[c)] – Gesamtscore					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	61	1,50 (0,61)	59	0,60 (0,63)	0,90 (0,69) [-0,47;2,26] p = 0,1962
12 Monate im Vergleich zu Baseline	54	2,07 (0,61)	58	0,82 (0,61)	1,25 (0,68) [-0,08;2,59] p = 0,0656

Text wurde aufgehoben

	OCA		Placebo		OCA vs. Placebo
Änderungen gegenüber Baseline [a)]	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LSMWD [95%-KI] p-Wert[b)]**
5-D-Fragebogen[c)] – Dauer					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	63	0,43 (0,14)	63	0,23 (0,14)	0,20 (0,14) [-0,09;0,48] p = 0,1719
12 Monate im Vergleich zu Baseline	56	0,62 (0,16)	65	0,26 (0,16)	0,36 (0,18) [0,00;0,71] p = 0,0528
5-D-Fragebogen[c)] – Schweregrad					
12 Monate im Vergleich zu Baseline	60	0,39 (0,13)	65	0,20 (0,13)	0,18 (0,14) [-0,09;0,46] p = 0,1940
5-D-Fragebogen[c)] – Richtung					
12 Monate im Vergleich zu Baseline	56	0,13 (0,19)	59	-0,26 (0,19)	0,38 (0,23) [-0,08;0,84] p = 0,1015
Pruritus VAS[d)]					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	67	7,5 (3,2)	66	1,6 (3,3)	6 (3,6) [-1,1;13] p = 0,0968
12 Monate im Vergleich zu Baseline	60	10,2 (3,2)	66	5,9 (3,2)	4,4 (3,5) [-2,6;11,3] p = 0,2209
Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt und den Einzelkomponenten					
	OCA (N=70)		**Placebo (N=73)**		**OCA vs. Placebo**
	Anzahl Responder (%)		**Anzahl Responder (%)**		**OR [95%-KI] p-Wert[e)]**
Anteil Patienten: ALP < 1,67 x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %					
6 Monate	24 (34)		5 (7)		8,0 [2,8; 23,0] p = 0,0001
12 Monate	32 (46)		7 (10)		9,1 [3,6; 23,2] p < 0,0001
Anteil Patienten: ALP < 1,67					
6 Monate	25 (36)		8 (11)		5,04 [2,02; 12,62] p = 0,0003
12 Monate	33 (47)		12 (16)		5,17 [2,29; 11,71] p = 0,0001
Anteil Patienten: Bilirubin ≤ ULN					
6 Monate	66 (94)		59 (81)		4,32 [1,30; 14,42] p = 0,0135
12 Monate	62 (89)		57 (78)		2,37 [0,90; 6,27] p = 0,0828

Beschlussfassung wurde aufgehoben

Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt und den Einzelkomponenten					
	OCA (N=70)		**Placebo (N=73)**		**OCA vs. Placebo**
	Anzahl Responder (%)		**Anzahl Responder (%)**		**OR [95%-KI] p-Wert[e)]**
Anteil Patienten: ALP Reduktion ≥ 15 %					
6 Monate	50 (71)		18 (25)		7,8 [3,7;16,5] p < 0,0001
12 Monate	54 (77)		21 (29)		8,4 [4,0;17,9] p < 0,0001
Lebensqualität					
PCB-40 Fragebogen[f)]	**OCA (N=70)**		**Placebo (N=73)**		**OCA vs. Placebo**
Änderungen gegenüber Baseline [a)]	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LSMWD [95%-KI] p-Wert[b)]**
PCB-40 Fragebogen[f)]: Jucken					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	68	0,91 (0,41)	69	0,28 (0,42)	0,63 (0,45) [-0,26;1,52] 0,1649
PCB-40 Fragebogen[f)]: Fatigue					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	69	-0,16 (0,92)	69	-2,06 (0,92)	1,90 (1,06) [-0,19;3,99] 0,0748
12 Monate im Vergleich zu Baseline	62	-0,54 (0,93)	68	-2,30 (0,93)	1,76 (1,08) [-0,37;3,89] 0,1048
PCB-40 Fragebogen[f)]: soziale Funktion					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	69	0,20 (0,82)	69	-1,53 (0,82)	1,73 (0,93) [-0,11;3,57] 0,0653
12 Monate im Vergleich zu Baseline	62	0,36 (0,89)	68	1,38 (0,88)	1,75 (1,05) [-0,32;3,81] 0,0972
PCB-40 Fragebogen[f)]: emotionale Domäne					
12 Monate im Vergleich zu Baseline	62	0,24 (0,32)	68	-0,21 (0,31)	0,45 (0,35) [-0,24;1,15] 0,1973

Beschluss wurde aufgehoben

Nebenwirkungen			
	OCA-Titration (N=70)	**Placebo (N=73)**	**OCA vs. Placebo**
Patienten mit mindestens einem…	**Anzahl Patienten (%)**	**Anzahl Patienten (%)**	**RR [95%-KI] p-Wert[m)]**
UE[g)] UE Pruritus[h)]	65 (93) 39 (56)	66 (90) 28 (38)	- 1,45 [1,02; 2,08] 0,041
UE nach Schweregrad[i)] mild moderat schwer	 16 (23) 27 (39) 22 (31)	 29 (40) 28 (38) 9 (12)	 0,58 [0,34; 0,96] 0,035 1,01 [0,66; 1,52] 0,978 2,55 [1,26; 5,15] 0,009
UE-Pruritus nach Schweregrad[i)] mild moderat schwer	 11 (16) 15 (21) 13 (19)	 16 (22) 7 (10) 5 (7)	 1,52 [0,76; 3,04] 0,239 2,23 [0,97; 5,15] 0,059 2,71 [1,02; 7,21] 0,046
SUE[j)]	11 (16)	3 (4)	3,82 [1,11; 13,13] 0,033
UE, führt zum Abbruch der Studienmedikation UE aufgrund von Pruritus	5 (7) 1 (1)	2 (3) 0	2,61 [0,52; 13,00] 0,242 3,13 [0,13; 75,49] 0,48
UE, das zum Tod führte	1(1)	0	3,13 [0,13; 75,49] 0,48
UE mit Inzidenz ≥ 10%, MedDRA-SOC Preferred Term[k)]	**Anzahl Patienten (%)**	**Anzahl Patienten (%)**	**RR [95%-KI] p-Wert[m)]**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Pruritus	46 (66) 39 (56)	35 (48) 28 (38)	1,37 [1,02; 1,84] 0,03 -
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Nasopharyngitis Infektionen der oberen Atemwege Harnwegsinfekt	35 (50) 17 (24) 4 (6) 4(6)	44 (60) 13 (18) 8 (11) 8 (11)	0,83 [0,61; 1,12] 0,22 - - -
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Übelkeit Diarrhoe Blähungen Dyspepsie	33 (47) 4 (6) 2 (3) 3 (4) 4 (6)	33 (45) 9 (12) 8 (11) 7 (10) 8 (11)	1,04 [0,73; 1,49] 0,82 - - - -
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Fatigue	20 (29) 11 (16)	18 (25) 10 (14)	1,16 [0,67; 2,00] 0,60 -
Erkrankungen der Muskeln, des Skeletts und des Bindegewebes Rückenschmerzen	21 (30) 4 (6)	17 (23) 8 (11)	1,29 [0,74; 2,23] 0,37 -
Erkrankungen des Nervensystems Kopfschmerzen	21 (30) 12 (17)	18 (25) 13 (18)	1,22 [0,71; 2,08] 0,47 -
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[l)]	14 (20)	15 (21)	0,97 [0,51; 1,87] 0,94
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen[l)]	11 (16)	10 (14)	1,15 [0,52; 2,53] 0,73
Psychische Erkrankungen Insomnie	10 (14) 7 (10)	12 (17) 2 (3)	0,87 [0,40; 1,88] 0,72 -

Augenerkrankungen [l]	5 (7)	10 (14)	0,52 [0,19; 1,45] 0,21

[a] Baseline ist definiert als Wert an Tag 0 vor Behandlung
[b] Berechnung des p-Werts basiert gemischtem Model für wiederholte Messungen (MMRM)
[c] Der 5-D-Fragebogen misst Pruritus in den Dimensionen Dauer, Grad, Richtung, Behinderung und Verteilung. Höhere Punktwerte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin. Für die tabellarische Darstellung wurden nur Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,20$ berücksichtigt.
[d] Scores reichen von 0 (kein Pruritus) bis 100 (schwerer Pruritus)
[e] Berechnung der p-Werte basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen
[f] Die zu erreichenden Punktzahlen für die einzelnen Domänen liegen zwischen: Generelle Symptome (6 bis 35), Jucken (0 bis 15), Fatigue (11 bis 66), Kognitive Funktion (6 bis 30), Soziale Domäne (8 bis 50), Emotionale Domäne (3 bis 15). Höhere Punktzahlen deuten auf eine geringere Lebensqualität hin. Für die tabellarische Darstellung wurden nur Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,20$ berücksichtigt.
[g] Ein UE ist definiert als jedes UE, dass neu aufgetreten ist, sich in der Häufigkeit veränderte oder mit Studienbeginn verschlechterte
[h] Unter UE-Pruritus werden folgende Preferred Terms zusammengefasst: Rash pruritic, Prurigo, Pruritus generalised, Eye pruritus, Ear pruritus, Anal pruritus, and Vulvovaginal pruritus.
[i] Patienten, die mehr als ein Ereignis berichten, werden nur einmal mit der höchsten Schwere gezählt
[j] Es wurde kein SUE aufgrund von Pruritus erfasst
[k] Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt
[l] Kein Preferred Term wurde bei ≥ 10 % der Patienten beobachtet
[m] Eigene Berechnung

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-squares-Mittelwert; LS-MWD: Least-squares-Mittelwert-differenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; OR: Odds ratio; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklassen; VAS: visuelle Analogskala.

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

ca. 1.050 - 7.350

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 Ocaliva® (Wirkstoff: Obeticholsäure) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. April 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004093/WC500218418.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obeticholsäure soll nur durch in der Therapie von Patienten mit PBC erfahrene Fachärzte erfolgen.

Beschluss wurde aufgehoben

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Obeticholsäure 5 mg	48.728,89 €
Obeticholsäure 10 mg	48.728,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.06.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

1. **Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juli 2017 in Kraft.**
2. **Die Geltungsdauer ist bis zum 31. Oktober 2023 befristet**

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

Berlin, den 6. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben