

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Pirfenidon

Vom 15. März 2012

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	5

1. Rechtsgrundlagen

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 auf Grund 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 Vergleichstherapie,
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.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen

Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drug nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pirfenidon wurde am 15. September 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 1 VerfO am 14. September 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2011 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.

Da Pirfenidon zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon, der durch die gesetzliche Regelung in § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert wird, hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom IQWiG erstellte und vom G-BA beauftragte Nutzenbewertung konnte in diesem Zusammenhang nicht abgestellt werden. Auf der Grundlage der für die Zulassung relevanten Studien kommt der G-BA in der Bewertung zu folgendem Ergebnis:

Der G-BA stellt fest, dass die Ergebnisse zwischen den beiden für die Zulassung maßgeblichen Phase-III-Studien PIPF-004 und PIPF-006 inkonsistent sind. Beim primären Endpunkt „Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC)“ in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert war ein statistisch signifikanter Effekt von Pirfenidon feststellbar in Studie-004; dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant in Studie-006. Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte der Studien waren, bezogen auf die „Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“, signifikant in Studie PIPF-006, nicht aber in Studie PIPF-004. Bezogen auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ waren sie in Studie PIPF-004 signifikant, nicht aber in Studie PIPF-006. Die Metaanalyse der gepoolten Daten aus beiden Studien zeigte allerdings einen statistisch signifikanten Effekt.

Es ist fraglich, inwieweit der primäre Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität“ geeignet ist, um eine Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten valide treffen zu können. Es liegen zwar Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ vor, aber sie zeigen keine signifikante Verbesserung. Diese Daten sind gerade in einer palliativen Therapiesituation zur Einschätzung des patientenrelevanten Zusatznutzens von großer Bedeutung.

Darüber hinaus weist die idiopathische pulmonale Fibrose große Schwankungen im Krankheitsverlauf auf. Eine eindeutige Zuordnung der Patienten nach Schweregrad ist nicht möglich, insbesondere die Abgrenzung zur schweren Form ist fließend. Pirfenidon ist zugelassen für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Ausprägung der idiopathischen pulmonalen Fibrose.

Zusammenfassend kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in den vorgenannten Studien beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

3. Verfahrensablauf

Das Arzneimittel Esbriet[®] mit dem Wirkstoff Pirfenidon wurde am 28. Februar 2011 zentral zugelassen. Der G-BA hat mit Schreiben vom 4. Mai 2011 den pharmazeutischen Unternehmer InterMune Deutschland GmbH aufgefordert, ein Dossier zur Nutzenbewertung nach 35a SGB V einzureichen. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 30.08.2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Firma InterMune Deutschland GmbH hat keine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert.

Ein Dossier wurde am 15.08.2011 beim G-BA eingereicht, zu dem nach 5. Kapitel § 11 der Verfahrensordnung eine formale Vorprüfung vorgenommen wurde. Das abschließende Dossier wurde am 14. September 2011 eingereicht. Der Wirkstoff Pirfenidon wurde am 15. September 2011 erstmalig in Verkehr gebracht.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 1. August 2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 18 VerfO beauftragt, soweit der G-BA nicht etwas anderes beschließt. Mit Schreiben vom 15. September 2011 wurde dem IQWiG das Dossier zu Pirfenidon zur Erstellung einer Nutzenbewertung übermittelt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Dezember 2011 übermittelt und am 15. Dezember 2011 auf der Internetseite des G-BA veröffent-

licht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 5. Januar 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Januar 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 6. März 2012 sowie in den Sitzungen der AG § 35a am 31. Januar, 14. Februar und 28. Februar 2012 abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. März 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	15. Juli 2011 2. August 2011 16. August 2011	Beratung über die zweckmäßige Vergleichstherapie
UA Arzneimittel	30. August 2011	Beratung und Konsentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
UA Arzneimittel	28. September 2011	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. Januar 2012	Beratung über die Nutzenbewertung des IQWiG
UA Arzneimittel	10. Januar 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen
UA Arzneimittel	24. Januar 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	31. Januar 2012 14. Februar 2012 28. Februar 2012	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
UA Arzneimittel	6. März 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	15. März 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess