

# 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 - Cabazitaxel**

Vom 29. März 2012

### Inhalt

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

## 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 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.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Zum Wirkstoff Cabazitaxel wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 14. 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 16. 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 Cabazitaxel 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 der

Verfahrensordnung des G-BA (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 Cabazitaxel 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 Cabazitaxel wie folgt bewertet:

##### a) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem 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 geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

##### Begründung:

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Diese Einstufung trägt Unsicherheiten bei der Datenlage zum Zusatznutzen Rechnung. Der Nutzenbewertung liegt nur eine Studie, die TROPIC-Studie, zugrunde. Die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der TROPIC-Studie wird als zu gering für einen "Beleg" eingestuft. Eine weitere Unsicherheit besteht in Bezug auf die Interpretation der Studienergebnisse hinsichtlich der Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da zum einen in die TROPIC-Studie sowohl Patienten, die der "Best Supportive Care"-Population zuzurechnen sind, als auch Patienten, für die möglicherweise eine Docetaxel-Retherapie infrage gekommen wäre, eingeschlossen waren und zum anderen im Vergleichsarm regelhaft Mitoxantron eingesetzt wurde, eine zytotoxische Therapie, die im Rahmen der "Best Supportive Care" eine individuelle Therapieoption darstellen kann, die jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten anzuwenden ist. Eine Unter- oder Überschätzung des Therapieeffekts von Cabazitaxel für den Endpunkt "Gesamtüberleben" erscheint in diesem Zusammenhang zwar unwahrscheinlich, da für Mitoxantron in der vorliegenden Therapiesituation bisher keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt wurde; im Bezug auf die Bewertung der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse ist jedoch von einer deutlichen Unterschätzung der Toxizität von Cabazitaxel

im Vergleich zu "Best Supportive Care" auszugehen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität, in der die Patienten durchschnittlich älter, in schlechterem Allgemeinzustand und mit mehr Komorbiditäten belastet sind.

In Betrachtung des Endpunktes "Gesamtüberleben" wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabazitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" für den Endpunkt "Gesamtüberleben" auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als beträchtlich. Zwar wird aufgrund des offenen Studiendesigns für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Auswertung inklusive der Patienten, die nach regulärer oder frühzeitiger Beendigung der Studientherapie eine andere Krebstherapie aufnahmen) von einem erhöhtem Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ausgegangen. Eine Abschwächung der Aussagekraft wird für den Endpunkt "Gesamtüberleben" jedoch nicht vorgenommen, da nach Sichtung der Daten zu weiteren nach Beendigung der Studienmedikation eingesetzten Krebstherapien eine Überschätzung des Effekts von Cabazitaxel unwahrscheinlich erscheint. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" liegt gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Dem Zusatznutzen von Cabazitaxel stehen jedoch ausgeprägte Nebenwirkungen gegenüber. In der TROPIC-Studie traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, sowie tödlich verlaufende unerwünschte Ereignisse statistisch signifikant häufiger im Cabazitaxel-Arm als im Mitoxantron-Arm auf. Einen besonderen Stellenwert hat die Neutropenie, die mit einem CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrad von 3 oder höher (basierend auf Laborwerten) bei 81,7% der Patienten im Cabazitaxel-Arm auftrat.

Der G-BA ist der Auffassung, dass zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens den positiven Nutzenaspekten dieses ausgeprägte Schadenspotenzial von Cabazitaxel gegenüberzustellen ist.

Bezüglich der Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt. In der palliativen Therapiesituation wird der Lebensqualität ein großer Stellenwert zugeschrieben.

In der Gesamtbewertung dieser Sachverhalte kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für die Patientengruppe "Best Supportive Care" ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Cabazitaxel gegenüber "Best Supportive Care" vorliegt.

b) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem 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).

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet die "Best Supportive Care"-Patientengruppe als eigentliche Zielpopulation von Cabazitaxel und macht für die Patientengruppe

der "Docetaxel-Retherapie" keinen Zusatznutzen geltend (vgl. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zu Cabazitaxel am 21.02.2012).

#### 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 Cabazitaxel 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 standardisierte 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**

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Cabazitaxel ist der 15. April 2011. Der pharmazeutische Unternehmer, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, hat am 7. April 2011 ein vorläufiges Dossier zur Nutzenbewertung eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Beschluss vom 17. Februar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 15. April 2011, eingegangen am 15. April 2011, eine Beratung nach § 10 AM-NutzenV

beantragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 7. April 2011 eingereichten Dossiers fand am 6. Juli 2011 statt.

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 15. April 2011, eingegangen am 15. April 2011, eine Beratung nach § 8, unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie, angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Juni 2011 statt. Am 28. September 2011 wurde im Unterausschuss Arzneimittel erneut zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Cabazitaxel beraten. Die Änderung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 30. September 2011 mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Oktober 2011 das abschließende Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. 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 Cabazitaxel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Januar 2012 übermittelt und am 16. Januar 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 21. 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 19. 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:**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG § 35a	4. Mai 2011 17. Mai 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die weiteren Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2011	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	14. Februar 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	28. Februar 2012 13. März 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	19. 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