

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 - Eribulin**

Vom 19. April 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	9

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 Eribulin ist der 1. Mai 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 31. 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 1. Februar 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 Eribulin 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 Eribulin nicht abgestellt.

Der G-BA ist zu dem Ergebnis gekommen, den Zusatznutzen von Eribulin auf der Grundlage des vorgelegten Dossiers sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung wie folgt zu bewerten:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat basierend auf dem Zulassungsstatus von Eribulin folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Eribulin bestimmt:

patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe:

- Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin
- falls geeignet, erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie

Da die zusammenfassende Analysen des IQWiGs zum Gesamtüberleben eine große Heterogenität aufwiesen und diese Heterogenität mit der Möglichkeit erklärt werden konnte, dass Patientinnen eine erneute Behandlung mit einem Anthrazyklin oder Taxan erhielten und sich bei der separaten Analyse dieser Populationen Unterschiede für die Zusatznutzenbewertung ergaben, sieht der G-BA es als erforderlich an, eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Patientinnengruppen vorzunehmen. Die hierzu in der Anlage XII zu treffenden Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für die Patientin.

a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

- die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe Capecitabin oder Vinorelbin als Monotherapie

b) für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen

- die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapien (Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel)

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eribulin wie folgt bewertet:

a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Für Patientinnen, die nach einer Taxan oder Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen nicht mehr infrage kommen, liegt gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Eribulin vor.

Begründung:

Grundlage des Nutzenbewertungsbeschlusses zu Eribulin in der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebses ist das vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Dossier und der Nutzenbewertungsbericht des IQWiG. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier statistisch signifikant zu zwei Auswertungszeitpunkten einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben lediglich für die Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie dargestellt. Im Rahmen der dem Dossier zugrundeliegenden EMBRACE-Studie waren aber über die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinaus auch andere onkologische Therapieverfahren eingesetzt worden. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Operationalisierung der vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer Patientinnen ein, die im Vergleichsarm nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben bzw. im Eribulinarm nach der patientenindividuellen Therapieentscheidung des Arztes (TPC) erhalten hätten. Diese nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe ziehen z.T. eine hohe Patientenanzahl auf sich. Zu ihnen zählt z.B. Gemcitabin in der Monotherapie, das mit ca. 20 % der Patientinnen einen erheblichen Anteil der Gesamtpopulation einnimmt. Gemcitabin in der Monotherapie kommt aber aufgrund der nicht vorhandenen Zulassung und eines negativen off-label Votums der Expertengruppe nach § 35 c Abs.1 SGB V als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Damit entsprechen die vom pharmazeutischen Unternehmer in den Modulen 1-4 vorgelegten Ausführungen nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das IQWiG hat in seinem Nutzenbewertungsbericht mittels eigener Berechnungen anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorhandenen Daten eine zusammenfassende Auswertung über die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben ist dabei für beide Auswertungszeitpunkte nicht signifikant. Allerdings weisen beide Analysen eine große Heterogenität auf. Die Ursache der Heterogenität kann mit der Möglichkeit, eine erneute Behandlung mit Anthrazyklinen oder Taxanen zu erhalten, erklärt werden. Die Unterteilung dieser Patientinnenpopulation in die Subpopulationen a) und b) zeigt im Nutzenbewertungsbericht für den Endpunkt Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil für die Subpopulation a), für den 1. Auswertungszeitpunkt, für den 2. Auswertungszeitpunkt war das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant, aber in gleicher Effektrichtung zu beobachten. Der G-BA wertet dies zusammengenommen als therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zwar eine neue Auswertung auf Grundlage von patientenindividuellen Daten aus der EMBRACE-Studie vorgebracht. Er folgt damit der Abgrenzung der Patientinnenpopulation a) durch das Merkmal „Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen“ versus „Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können“. Diese nachgereichten Auswertungen beziehen sich nur auf den Endpunkt Gesamtüberleben und nicht auf weitere relevante Endpunkte wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Daten zur Toxizität.

Auch für die Betrachtung der Schadensaspekte hat der pharmazeutische Unternehmer nur die Gesamtpopulation herangezogen. Im Dossier fanden sich keine Daten, die eine zur Gesamtmortalität analoge Bewertung ermöglicht hätten. Auch im Stellungnahmeverfahren wurden keine detaillierten Analysen zu den Nebenwirkungen vorgelegt. Daher wurden die vorliegenden Daten der Gesamtpopulation herangezogen. Aus diesen Daten leitet sich ein statistisch signifikantes höheres Nebenwirkungsrisiko für Eribulin auch bei schweren unerwünschten Ereignissen ab. So zeigt Eribulin bei der CTCAE-Klassifizierung der Unerwünschten Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events) statistisch signifikant mehr Ereignisse bei den Schweregraden 3 und 4. Der Schweregrad 3 umfasst dabei schwere Ereignisse; der Schweregrad 4 beschreibt lebensbedrohliche oder zu einer Behinderung führende Ereignisse. Ein größerer Schaden von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Population a) kann aufgrund der nicht vorliegenden Daten nicht ausgeschlossen werden. Zudem sind die Patientinnen in beiden Armen der

Studienpopulation durchschnittlich jünger als in der Gesamtbevölkerung und in einem vergleichsweise besseren Allgemeinzustand. 92 % der Patientinnen haben ein *ECOG von 0-1* (Klassifikation des Allgemeinzustandes nach der Eastern Cooperative Oncology Group), das heißt eine normale, uneingeschränkte bis mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität.

Im Endpunkt „Gesamtüberleben“ sieht der G-BA einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Population a). Eine Aufschlüsselung der Schadensaspekte für diese Teilpopulation wurde allerdings vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt, daher zieht der G-BA zur Beurteilung die zur Verfügung stehenden Auswertungen der Gesamtpopulation (Eribulin- und TPC-Arm) heran. Hier sind ausgeprägte Schadensaspekte von Eribulin zu beachten. Zudem liegen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht vor. Der G-BA hält daher in der Gesamtschau eine Einstufung des Zusatznutzens als gering für gerechtfertigt.

Für die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses liegen nur Auswertungen basierend auf einer Studie vor, die zudem für die relevanten Patientinnenpopulationen jeweils nur geringe Patientinnenzahlen umfassen, somit sind die Ergebnisse mit einer hohen Unsicherheit belastet, sodass sich lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen feststellen lässt.

b) für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen (Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel) infrage kommen

Für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass der Nutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer ist.

Begründung:

Für diese Patientinnenpopulation b) liegt zu keinem Auswertungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor. Wie schon bei Population a) ausgeführt, hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine isolierte Betrachtung der Schadensaspekte für die relevante Population b) ermöglicht hätten, daher wurde hilfsweise die Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen. Aufgrund des für die Gesamtpopulation erhöhten Risikos für schwere Nebenwirkungen, basierend auf den Auswertungen einer Studie und der Fachinformation zu Eribulin, und des nicht belegten Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für das Bewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses Folgendes: Für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass der Nutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer ist.

Als eine mögliche Quantifizierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens lässt § 5 Abs. 7 AM-NutzenV in Nr. 6 ausdrücklich auch die Feststellung zu, dass der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer ist, als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insoweit besteht aber nach Nr. 6 der Vorbehalt, dass § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV unberührt bleibt. Danach darf die Bewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen. Die Zulassung bindet deswegen den G-BA insoweit, als für das betreffende Arzneimittel als solches kein negatives Nutzen/Risikoverhältnis angenommen werden darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet als solche keinen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung zweier Arzneimitteltherapien zueinander bezieht. In der der Zulassung zugrunde gelegten EMBRACE-Studie konnte im Vergleichsarm zu Eribulin eine Chemotherapie (als Monotherapie), eine hormonelle Therapie, eine für die Krebsbehandlung zugelassene biologische Therapie, eine palliative Therapie oder eine Radiotherapie verwendet werden. Diese Therapien umfassen aber über die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehende Therapien. Nur 25 % der in der

Zulassung betrachteten Gesamtpopulation erhielten die für die relevante Teilpopulation bestimmte Vergleichstherapie, nämlich Taxane und Anthrazykline. Insofern ist die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte Vergleichstherapie nicht identisch mit den Komparatoren der Zulassungsstudie. Die Effekte, die im Rahmen der Zulassung in der betrachteten Gesamtpopulation der Studie beobachtet werden, können nicht ohne Weiteres auf die Teilpopulation der mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelten Patientinnen übertragen werden.

Die Feststellung eines Anhaltspunktes für einen geringeren Nutzen von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützt sich insbesondere auf ein vermutetes höheres Schadenspotential und nicht auf eine Unterlegenheit im Nutzen. Das Schadenspotential des bewerteten Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht aber nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV unter dem Gesichtspunkt einer Verringerung von Nebenwirkungen in die vergleichende Bewertung ein. Dies kann nicht nur dann gelten, wenn bei gleichem Nutzen der Zusatznutzen eines neu bewerteten Arzneimittels ausschließlich in einer Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Im Interesse eines wirksamen Schutzes der Patienten vor überhöhten Gesundheitsrisiken eines neuen Wirkstoffes gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darf vielmehr insbesondere ein nur geringer oder noch gar nicht belegter Zusatznutzen nicht durch ein im Ausmaß hohes Schadenspotential erkaufte werden. Es kommt deswegen im konkreten Fall nicht auf die grundsätzlich klärungsbedürftige Fragestellung an, ob bei einem nur unter Inkaufnahme höherer Nebenwirkungen erreichbaren Zusatznutzen, diese Nebenwirkungen gegengerechnet werden dürfen.

Nach § 7 Abs. 2 Satz 7 AM-NutzenV wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für ein Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppe in welchem Ausmaß belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht ist. Daraus ergibt sich zunächst, dass die Feststellung dazu, ob ein Zusatznutzen belegt ist, sich auf den Zeitpunkt der Entscheidung beziehend nicht mit einer Wahrscheinlichkeitsvermutung verbunden werden darf. Besteht vielmehr im Zeitpunkt der Entscheidung bereits die Wahrscheinlichkeit eines belegbaren Zusatznutzens, muss dies zur Feststellung eines Anhaltspunktes für einen solchen Zusatznutzen führen.

Darüber hinaus ergibt sich aus dieser Formulierung im Zusammenhang mit der einleitend genannten Regelung in § 5 Abs. 7 Nr. 6 AM-NutzenV aber auch, dass sich jedenfalls nach dem Wortlaut der Vorschrift das „Ausmaß des Zusatznutzens“ auch als geringerer Nutzen gegenüber der Vergleichstherapie feststellen lässt, soweit nicht die positive Nutzen/Risikobewertung des Arzneimittels als solches in Frage gestellt wird. Dann gelten aber auch die Wahrscheinlichkeitsbewertungen für diese Feststellung. Es muss sogar wegen der Begrifflichkeit einer gesetzlich vorgegebenen Feststellung zum „Ausmaß eines Zusatznutzens“ und erwartbarer Auswirkungen auf die Wirtschaftlichkeitsprüfung im besonderen Maße darauf geachtet werden, dass die inhaltliche Bedingtheit der Aussage von der erwarteten weitergehenden Klärung der Evidenz besonders deutlich gemacht wird. Dem dient auch die vorgesehene Fristsetzung.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Eribulin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich

nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. BSG, Urteil vom 19.02.2002 – B 1 KR 16/00 R). Der Zusatznutzen muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle ablesen lassen. Die Behandlung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Eribulin bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie für Eribulin signifikant größer war. Toxizitätsdaten und das Nebenwirkungsrisiko für die Subpopulationen zu a) und b) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer hat im mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass bereits eine weitere Studie (EMBRACE 2) für Eribulin initiiert wurde, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der Nebenwirkungen und zur Lebensqualität für die relevanten Patientinnengruppen klären könnte. Dieser Befund rechtfertigt es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine weitergehende Bewertung differenziert nach den Subpopulationen zu a) und b) ermöglichen, ob der Zusatznutzen, für den lediglich ein Anhaltspunkt vorliegt, oder auch das Nebenwirkungsprofil dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Unter Berücksichtigung, dass eine neue Studie vom pharmazeutischen Unternehmer bereits initiiert ist, wird hierfür eine Frist von 2 Jahren als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr.7 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr.6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Halaven® (Eribulin) erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Eribulin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs.3 Nr.5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr.5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Eribulin aus anderen Gründen (vgl. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr. 2, 3, 4 und 5 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientinnengruppen

Die Abgrenzung der beiden Patientinnenpopulationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können versus der Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit der Patientin.

Zielpopulation: vortherafierte Brustkrebspatientinnen mit Stadium III (IIb)-IV

Die Zielpopulation wird als Spanne angegeben: Der untere Wert bezieht sich auf die Hochrechnung der Inzidenz der Brustkrebsfälle aus dem Krebsregister Schleswig Holstein (95 % Füllungsgrad) des Jahres 2007 auf Gesamt-Deutschland. Der obere Wert wird auf der Grundlage der Todesfälle durch Brustkrebs in Deutschland im Jahre 2008 berechnet. Dabei wird davon ausgegangen, dass die verstorbenen Patientinnen sich überwiegend in den fortgeschrittenen Stadien III-IV ihrer Brustkrebserkrankung befanden. Bei beiden Werten wird die Annahme zugrunde gelegt, dass 50 % der Patientinnen in den Stadien III-IV vortherafiert sind.

Aufteilung auf die Subpopulation

Die Aufteilung der Patientinnenpopulationen a) und b) erfolgte auf der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Zulassungsstudie (EMBRACE-Studie). Die Berechnungsbasis ist die in der Nutzenbewertung ausgewertete Anzahl von insgesamt 762 Patientinnen. Bezogen auf diese Patientinnenanzahl ergibt sich für die Patientinnenpopulation a) ein Anteil von ca. 75%, für die Patientinnenpopulation b) ein Anteil von ca.25 %.

Therapiekosten

Die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die sich daraus ergebenden Kosten werden standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) ausgewiesen. Diese Berechnungsweise erlaubt einen sachengerechten Vergleich der jährlichen Therapiekosten je behandelten Patient unabhängig von der Überlebensdauer in den jeweiligen Therapien. Die Berechnungen zur Dosierung werden ebenfalls standardisiert auf die durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von 1,7504 m². für Frauen im Alter von >18 Jahren und folgen damit den Angaben im Dossier zu Eribulin. Die Berechnungsgrundlage für die Körperoberfläche ist der Mikrozensus 2009 [18]. Dabei wurde als durchschnittliches Körpergewicht das über die Altersgruppe gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht von Frauen über 18 Jahren (68,1 kg) zugrunde gelegt. Als durchschnittliche Körpergröße wurde die über die Altersgruppen gewichtete mittlere Körpergröße von Frauen über 18 Jahren (1,65 m) herangezogen. Mit Hilfe dieser Werte für das durchschnittliche Körpergewicht und die durchschnittliche Körpergröße wurde anhand der Du Bois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,7504 m² ermittelt [17]: Körperoberfläche [m²] =(Körpergewicht 0,425 [kg] * Körpergröße^{0,725} [cm] * 71,84 [m² / kg * cm]) / 10.000.

Die standardisierten Arzneimittelkosten werden auf der Grundlage der preisgünstigsten Arzneimittelpackung erhoben und sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a Abs. 1 oder 3a SGB V und nach § 130 Abs. 1 SGB V ausgewiesen. Die Hilfsteuer (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht herangezogen, da sie dynamisch verhandelt wird, ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und sich deshalb für eine standardisierte Kostenerhebung nicht eignet.

Im ersten Schritt wird der Verbrauch des Arzneimittels für einen Behandlungstag anhand der Angaben zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation ermittelt. Auf Grundlage dieses Arzneimittelverbrauchs wird errechnet wie viele Infusionsflaschen oder Tabletten in der jeweiligen Wirkstärke für einen Behandlungstag benötigt werden. Die Anzahl der benötigten Infusionsflaschen oder Tabletten wird dann anschließend aufgerundet um damit einen eventuell resultierend Verwurf rechnerisch einzubeziehen. Diese aufgerundete Anzahl an Infusionsflaschen und Tabletten wird dann in Relation zu allen Packungsgrößen der Fertigarzneimittel gesetzt und die Anzahl der Arzneimittelpackungen je Wirkstärken-Packungsgrößenkombination ermittelt und anschließend wieder aufgerundet, sodass immer nur vollständige Packungen in die Berechnung einfließen. Für die weitere Berechnung wird diejenige Wirkstärken-Packungsgrößenkombination mit den niedrigsten Kosten je Behandlungstag ausgewählt. Die oben ermittelte Anzahl an Packungen je Wirkstärken-Packungsgrößenkombination wird dann mit ihren Arzneimittelpreisen (Stand Lauer Taxe) multipliziert, sodass sich die Kosten je Behandlungstag jeweils in Abhängigkeit von Wirkstärke und Packungsgröße ergeben. In den sich anschließenden Schritten werden mit dieser preisgünstigsten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination die Kosten für die Behandlungstage je Therapiezyklus errechnet. Diese Kosten je Therapiezyklus werden dann

mit der in einem Jahr maximal möglichen Anzahl an Therapiezyklen mit diesem Arzneimittel multipliziert, sodass sich hier die standardisierten jährlichen Therapiekosten abbilden.

Für Capecitabin in der oralen Therapie werden die für die Patientinnen in der Einnahme geeignetsten Wirkstärken ausweislich der Fachinformation zu Xeloda® zugrunde gelegt. Die Patientinnen müssen demzufolge über zwei Einzeldosierungen verteilt täglich insgesamt zehn Tabletten einnehmen: Zwei Tabletten mit 150 mg und acht Tabletten a 500 mg Capecitabin erzielen die für den Behandlungstag nötige Gesamtwirkstärke von ca. 4300 mg Capecitabin.

Kosten für 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. Regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht einbezogen.

Für die Patientinnenpopulation a) ergeben sich keine Kosten für zusätzliche regelhafte Leistungen. Für die Patientinnenpopulation b) werden die Kosten für die Prämedikation der Gesamtpopulation unter einer Arzneimitteltherapie mit Neotaxan® (Paclitaxel) berücksichtigt und den Jahrestherapiekosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte hinzugerechnet.

3. Verfahrensablauf

Der Wirkstoff Eribulin wurde am 1. Mai 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer Eisai GmbH hat am 28. April 2011 ein Dossier 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. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 28. April 2011 eingereichten Dossiers fand am 21. Juli 2011 statt.

Die Firma Eisai hat mit Datum vom 26. April 2011, eingegangen am 28. April 2011, eine Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht. Das Beratungsgespräch dazu fand am 27. Juni 2011 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 11. Oktober 2011 hat die Firma Eisai ein überarbeitetes Dossier beim G-BA eingereicht, zu dem nach § 11 5. Kapitel Verfo des G-BA eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit durchgeführt wurde. Das abschließend überarbeitete Dossier wurde am 31. Oktober 2011 eingereicht.

Das IQWiG wurde mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Eribulin mit Beschluss vom 1. August 2011 beauftragt. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Januar 2012 übermittelt und am 1. Februar 2012 auf der Internetseite des G-BA zusammen mit dem Dossier veröffentlicht. Damit wurde zugleich das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 22. Februar 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 6. März 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe 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 den Sitzungen der AG § 35a am 28. Februar 2012 und 13. März 2012 beraten. In den Sitzungen des Unterausschusses am 19. März 2012 und 3. April 2012 wurde die Beschlussvorlage beraten und konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. April 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	16. Juni 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 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
AG § 35a	27. März 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	3. April 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	19. April 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. April 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess