

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**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 - Tafamidis Meglumin**

Vom 7. Juni 2012

## Inhalt

1. Rechtsgrundlagen .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Verfahrensablauf .....	6

## 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. VerfO niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs 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 SGB V Abs. 1 Satz 11 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 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Tafamidis Meglumin wurde am 15. Dezember 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 12. Dezember 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. März 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.

Da Tafamidis Meglumin zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) 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 als fingiert anzunehmenden Zusatznutzens von Tafamidis Meglumin 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 G-BA beauftragte und vom IQWiG erstellte 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:

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels

Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf dem in der Zulassungsstudie ermittelten geringen Effekt auf die neurologische Beeinträchtigung, gemessen mit der „Neuropathic Impairment Score of the Lower Limb“ (NIS-LL)-Skala.

Die Studienpopulation der Zulassungsstudie mit Tafamidis Meglumin vs. Placebo umfasste 128 Patienten in der „safety population“, 125 in der Intention to treat Population und 87 Patienten, die ohne Protokollverletzung bis zum Studienende nach jeweils 18 Monaten beobachtet wurden. Die Gründe des Ausscheidens aus der Zulassungsstudie (Patientenzahl intention to treat (ITT): 64 Tafamidis vs. 61 Placebo) waren in der Mehrzahl geplante Lebertransplantationen (jeweils 13 Patienten) sowie Nebenwirkungen, Protokollverletzungen bzw. Widerruf der Studienteilnahme (zusammen jeweils 6 Patienten). Die bis zum Zeitpunkt 18 Monate beobachteten Patienten entsprachen nur 70% der Patienten der Intention to treat Population, die Daten werden daher nicht für Aussagen zum Zusatznutzen herangezogen.

Das Ersetzen von fehlenden Werten für die ITT Population durch Imputation wurde von der Zulassungsinstitution EMA a priori als sekundärer Endpunkt spezifiziert; Auswertungen, die auf diesen Daten basieren, können für Aussagen zum Zusatznutzen herangezogen werden.

Der G-BA stellt fest, dass die in der Zulassungsstudie eingeschlossene Patientenpopulation nur eine geringe Ausprägung der Symptomatik aufweist. So entspricht der beim Studieneinschluss festgestellte mittlere Skalenwert von 9,9 Punkten nur 11 % des maximal möglichen Skalenwerts von 88 Punkten der NIS-LL-Skala zum Messen der neurologischen Beeinträchtigung.

Der modifizierte body mass index (mBMI) lag bei Studieneinschluss im Mittelwert bei 1008 und damit erheblich über dem prognostisch bedeutsamen Wert von 600. Aufgrund von publizierter Evidenz ist ein mBMI von < 600 mit einer deutlich erhöhten Mortalität nach Lebertransplantation verbunden (Herlenius 2004). Ein mBMI von >700 ist eines der zusätzlichen Kriterien der Bundesärztekammer nach den sogenannten matchMELD-Kriterien für die Lebertransplantation bei Transthyretin-Amyloidose (Bundesärztekammer 2011).

Die Lebertransplantation stellt die einzige aktuell vorhandene Therapieoption für die Transthyretin-Amyloidose dar.

Der in der Studie als sekundärer Endpunkt gemessene Verlauf des mBMI zeigte einen signifikanten Unterschied mit günstigeren Werten für die mit Tafamidis behandelte Gruppe, der G-BA beurteilt allerdings die klinische Relevanz der in der Studie beobachteten Effekte als fraglich.

Weiterhin sind nicht alle genetischen Varianten der Transthyretin-Amyloidose untersucht; dieser Erkrankung liegt zwar in der Mehrheit der Fälle eine sogenannte V30M-Mutation zugrunde, es sind aber weitere Mutationen mit möglicherweise anderem Ansprechen auf die Therapie bekannt.

Die Zulassungsstudie schloss nur Patienten mit der V30M-Mutation ein, so dass der Effekt auf andere Mutationen nicht erforscht wurde. Die EMA verlangt daher in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

„Innerhalb der nach Zulassung geplanten Substudie des THAOS-Registers muss der Zulassungsinhaber bei nicht-V30M-Patienten die Wirkungen von Vyndaqel auf den Krankheitsverlauf und dessen Langzeitsicherheit, wie in einem mit dem CHMP vereinbarten Protokoll beschrieben, untersuchen und jährliche Aktualisierungen der gesammelten Daten im Rahmen der jährlichen Wiederbewertung einreichen“ (EMA 2011).

Zusammenfassend kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in der vorgenannten Studie 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 geringer Zusatznutzen liegt vor.

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

Die Anzahl der für die Therapie prinzipiell geeigneten Patienten wird aufgrund der Faktoren Anzahl von GKV-Versicherten mit der ICD 10 Diagnose E85.1 (Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) und Anteil der Erkrankten im Stadium 1 ermittelt.

Von dieser Zahl werden die bereits transplantierten Patienten abgezogen, somit resultiert die Anzahl von für die Therapie mit Tafamidis geeigneten Patienten.

- Anzahl von GKV-Versicherten im Jahr 2010 mit der ICD 10 Diagnose E85.1: 536 (nach § 130b in Verbindung mit § 217f SGB V)
- Anzahl der Patienten in Stadium I: 44 % der Gesamtzahl, basierend auf der Verweildauer von 5,6 Jahren im Stadium 1 (Coutinho et al., 1980)
- Anteil bereits transplantierter Patienten: 83 % (AMS GmbH, 2011)

Hiermit resultiert eine Zahl von 40 Patienten im Anwendungsgebiet.

Für eine Sensitivitätsanalyse der Patientenzahl im Anwendungsgebiet wird die Diagnoserate der Erkrankung variiert, um so eine Obergrenze der Patientenzahl zu erhalten.

Die Diagnoserate könnte durch eine häufigere spezifische Diagnostik von aktuell 25 % (Angaben des Dossiers, AMS GmbH, 2011) auf 65 % gesteigert werden.

Die so ermittelte Patientenzahl als obere Grenze der Sensitivitätsanalyse beträgt 104 Patienten im Anwendungsgebiet.

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

### 4. Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformation und den Angaben der Lauer Taxe vom 15. April 2012.

### **3. Verfahrensablauf**

Das Arzneimittel Vyndaqel<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Tafamidis Meglumine wurde am 16. November 2011 zentral zugelassen.

Die Firma Pfizer hat mit Datum vom 21. Juni 2011, eingegangen am 23. Juni 2011, eine Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV eingereicht. Das Beratungsgespräch dazu fand am 17. August 2011 statt.

Ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wurde am 21. November 2011 beim G-BA eingereicht, zu dem nach 5. Kapitel § 11 der Verfahrensordnung eine formale Vorprüfung vorgenommen wurde. Das abschließende Dossier wurde am 12. Dezember 2011 eingereicht. Der Wirkstoff Tafamidis Meglumin wurde am 15. Dezember 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. Kap. § 18 VerfO beauftragt, soweit der G-BA nicht etwas anderes beschließt. Mit Schreiben vom 14. Dezember 2011 wurde dem IQWiG das Dossier zu Tafamidis Meglumin zur Erstellung einer Nutzenbewertung übermittelt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA übermittelt und am 15. März 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 5. April 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 24. April 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 2. und am 15. Mai sowie in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Mai abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf:**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG § 35a	5. Juli 2011	Beratung der Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
UA Arzneimittel	11. August 2011	Beratung und Konsentierung der Antworten zur Beratungsanforderung

UA Arzneimittel	10. Januar 2012	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. April 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen
UA Arzneimittel	24. April 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Mai 2012	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens, Beratung der Beschlussvorlage
AG § 35a	15. Mai 2012	Beratung der Beschlussvorlage
UA Arzneimittel	29. Mai 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juni 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess