

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 - Pixantron

Vom 16. Mai 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3. Bürokratiekosten	7
4. Verfahrensablauf.....	7

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

Der Wirkstoff Pixantron wurde am 1. Dezember 2012 erstmals in den Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA am 21. November 2012 das Dossier zur Nutzenbewertung von Pixantron beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2013 auf den Internetseiten des G-BA (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 Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, 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 Pixantron nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pixantron (Pixuvri®) gemäß Fachinformation:

Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapieresistenten aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere eine Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin-, oder Vindesin-haltige Therapie, sofern unter Berücksichtigung der Vortherapie die Wirkstoffe erneut für eine Behandlung in Frage kommen sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen deutschen Zulassungsstatus und der zugelassenen Dosierungen.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Begründung auf Basis der Kriterien 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für die Behandlung der Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome sind zahlreiche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zugelassen. Für die Monotherapie sind die Wirkstoffe Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Mitoxantron und, unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, Cyclophosphamid sowie für die Behandlung folliculärer Lymphome Grad III und IV der Wirkstoff Rituximab zugelassen. Für die Kombinationstherapie sind u.a. die Wirkstoffe Etoposid, Methotrexat, Bleomycin sowie Ifosfamid zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen eine Strahlentherapie sowie eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse vor.
- zu 4. Für die Behandlung des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoms wird, auf Basis relevanter Leitlinien in dieser Indikation, für die Dritt-oder Viertlinientherapie, in der man sich gemäß des Anwendungsgebietes befindet, keine eindeutige Empfehlung für einen der infrage kommenden Wirkstoffe oder Behandlungsregime gegeben; eine Stammzelltransplantation wird in der Dritt-und Viertlinientherapie bei refraktären oder rezidierten Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen nicht empfohlen. Vielmehr werden bei therapierefraktären Patienten individuelle Regime empfohlen. Diese Einschätzung wird auch durch die verfügbare Evidenz in der vorliegenden Indikation bestätigt.
Dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend ist daher die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung, dass die entsprechenden Wirkstoffe für eine erneute Therapie infrage kommen, sowie des deutschen Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten.
- zu 5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt nicht zum Tragen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die PIX301-Studie herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der eine Pixantron-Monotherapie mit einer patientenindividuell vom Arzt bestimmten Monotherapie mit einer von 7 im Protokoll festgelegten antineoplastischen Medikamenten verglichen worden ist. Da nur eine Teilpopulation der in der Studie eingeschlossenen Patienten dem zugelassenem Anwendungsgebiet von Pixantron entspricht, wird im Dossier eine Auswertung der Patienten vorgelegt, für die Pixantron zugelassen ist (Teilpopulation mit 99 Patienten; Pixantron-Gruppe: 50 Patienten; Vergleichstherapie-Gruppe: 49 Patienten).

Gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die dieser Bewertung zugrunde liegt, weist die in der PIX301-Studie verwendete Vergleichstherapie entscheidungsrelevante Limitationen auf.

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, wobei insbesondere jene antineoplastischen Wirkstoffe Berücksichtigung finden sollen, die für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen sind. Hierbei kommt sowohl die Monotherapie als auch die Kombinationstherapie infrage. Demgegenüber wurde in der Kontrollgruppe der PIX301-Studie die Therapie patientenindividuell nach Wahl des Arztes bestimmt, jedoch wurde die Auswahlmöglichkeit des Arztes laut Studienprotokoll auf 7 Wirkstoffe eingeschränkt, die zudem ausschließlich als Monotherapie anzuwenden waren. Nach Auffassung des G-BA ist eine Einschränkung nur auf die Monotherapie, vor dem Hintergrund, dass es nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Therapiesituation keine Standardtherapie gibt und patientenindividuell auch die Kombinationstherapie eine Option darstellen kann, zu hinterfragen. Zudem sind einige der verwendeten Wirkstoffe explizit nur für die Kombinationstherapie zugelassen. Insgesamt sind von den 7 in der Kontrollgruppe der Studie verwendeten Wirkstoffen lediglich 2 für die in der Studie praktizierte Anwendung in Deutschland zugelassen.

Die Vorbehandlung der Patienten in der PIX301-Studie entspricht nicht dem Therapie- und Versorgungsstandard in Deutschland. In der Studie wurden nur 55 % aller eingeschlossenen Patienten mit Rituximab vorbehandelt, während in Deutschland eine Behandlung mit Rituximab in der Erstlinientherapie zum Standard zählt. Dies spiegelt sich auch in den Patientendaten der Studie wider, nach denen 91 % der westeuropäischen und US-amerikanischen Patienten mit Rituximab vorbehandelt waren. Demgegenüber waren von den Patienten aus anderen Regionen, die den überwiegenden Anteil der Population der PIX301-Studie stellten, nur 37 % mit Rituximab vorbehandelt. Dieser Unterschied ist von Bedeutung, da eine Vorbehandlung bzw. Nicht-Vorbehandlung mit Rituximab für das Behandlungsergebnis der nachfolgenden Therapien relevant ist. Ein weiteres Ungleichgewicht zeigt sich bei dem Anteil an Patienten, bei denen zuvor eine Stammzelltransplantation durchgeführt worden war, mit 37 % der westeuropäischen und US-amerikanischen Patienten vs. 8 % der Patienten aus anderen Regionen.¹

Insgesamt bildet die PIX301-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie und den Versorgungsstandard in Deutschland hinsichtlich der Vortherapien nicht ab. Die Ergebnisse der Studie lassen daher eine Aussage zum Zusatznutzen für Pixantron nicht zu.

¹ European Medicines Agency. CHMP assessment report Pixuvi. 16. Februar 2012.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pixantron wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittel-spezifischen Besonderheiten und der Komplexität der Behandlung darf die Einleitung und Überwachung der Therapie nur durch einen in der Therapie dieser Erkrankung erfahrenen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2013).

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) wurde eine KOF von 1,89 m² zugrunde gelegt. Die KOF wurde mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 75,6 Kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2009 errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der aufgerundeten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer CTI Life Sciences Ltd. hat mit Schreiben vom 7. August 2012, eingegangen am 8. August 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. September die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 27. September 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat das Dossier zur Nutzenbewertung am 21. November 2012 beim G-BA eingereicht. Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der maßgebliche Zeitpunkt für die Vorlage des Dossiers und Beginn des Bewertungsverfahrens nach 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 war der 1. Dezember 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. November 2012 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 Pixantron beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2013 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 7. Mai 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	18. September 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2013 30. April 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken