

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab

Vom 8. April 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Bewertungsverfahren.....	5
4.1 Bewertungsgrundlage.....	5
4.2 Bewertungsentscheidung.....	7

1. Rechtsgrundlage

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zu den Therapiekosten und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt; § 73 Abs. 8 Satz 3 bis 6 SGB V gilt entsprechend. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Abs. 2 Sätze 3 und 4 sowie § 92 Abs. 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend. Die Therapiehinweise können Empfehlungen zu den Anteilen einzelner Wirkstoffe an den Verordnungen im Indikationsgebiet vorsehen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Im Februar 2014 wurde die Zulassung für das Omalizumab-haltige Arzneimittel Xolair® um die Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H₁-Antihistaminika erweitert.^{1,2}

Der Unterausschuss Arzneimittel ist zu der Entscheidung gelangt, das neue Anwendungsgebiet nicht in den bestehenden Therapiehinweis zu Omalizumab aufzunehmen, da für dieses Anwendungsgebiet keine Notwendigkeit für Hinweise zur therapie- und preisgerechten Auswahl von Arzneimitteln besteht. Mit vorliegendem Beschlussentwurf wird der Therapiehinweis um die Angabe ergänzt, dass die Indikation chronische spontane Urtikaria nicht umfasst ist.

Zur Aktualisierung des im Therapiehinweis dargestellten Anwendungsgebietes Asthma bronchiale hat sich der Unterausschuss Arzneimittel einen Überblick über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse verschafft und die danach erforderlichen Änderungen des Therapiehinweises vorgenommen. Im Wesentlichen sind die aktuelle Fachinformation von Xolair®³ und eine mittels systematischer Literaturrecherche identifizierte Studie⁴ in die Aktualisierung eingeflossen.

Im Übrigen wurden im Zuge der Anpassung des Therapiehinweises auch sprachliche Klarstellungen vorgenommen.

Aus der pädiatrischen Studie CIGE025B1301, die gemäß Artikel 46 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 bei der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) eingereicht wurde und die durch das CHMP bewertet wurde⁵, ergeben sich keine weiteren Änderungen des Therapiehinweises.

¹ Xolair® - Procedural steps taken and scientific information after the authorization. 3. Oktober 2014. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 26. Februar 2015

² Assessment report Xolair®. Procedure no. EMA/H/C/000606/II/0048, 23. Januar 2013. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 26. Februar 2015

³ Fachinformation Xolair®. Stand Dezember 2014

⁴ Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M. et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). J Asthma 2012; 49: 288–93

⁵ CHMP assessment report for paediatric use studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006, 25 September 2014. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 26. Februar 2015

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 19. Mai 2014, 17. November 2014 und 16. Februar 2015 über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Cilostazol in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie beraten.

Der Beschlusssentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 8. April 2015 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. April 2015 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
UA Arzneimittel	8. April 2014	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
AG Nutzenbewertung	19. Mai 2014	Beratung über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
AG Nutzenbewertung	17. November 2014	Beratung über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
AG Nutzenbewertung	16. Februar 2015	Beratung über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
UA Arzneimittel	8. April 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 8. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

Der Therapiehinweis Omalizumab vom 20. Dezember 2007 (in Kraft getreten am 16. April 2008 [BAnz. Nr. 57 (S. 1341) vom 15.04.2008]), zuletzt aktualisiert am 11. November 2010 (in Kraft getreten am 23. Februar 2011 [BAnz. Nr. 29 (S. 723) vom 22.02.2011]), wird aufgrund der Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes aktualisiert. Aufbauend auf dem Therapiehinweis zu Omalizumab erfolgt eine Überarbeitung der Evidenz mittels systematischer Literaturrecherche.

Ergänzend werden im Zuge der Aktualisierung fehlerhafte Angaben im Therapiehinweis Omalizumab bereinigt und Textpassagen redaktionell angepasst.

4.1 Bewertungsgrundlage

Zur Erfassung von relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Literaturrecherche

Datenbanken: EMBASE, MEDLINE®

Anbieter: DIMDI

Datum: 17. Juni 2014

Zeitraum: ab 2007

Strategie:

- 1 omalizumab.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, ui] (4712)
- 2 allergic asthma/ (19804)
- 3 Asthma/ (272673)
- 4 2 or 3 (286835)
- 5 1 and 4 (3149)
- 6 randomized controlled trial.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui] (788851)
- 7 5 and 6 (241)
- 8 7 not review?.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui] (165)
- 9 limit 8 to yr="2007 - Current" (110)
- 10 remove duplicates from 9 (80)

Datenbanken: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anbieter: DIMDI

Datum: 17. Juni 2014

Zeitraum: ab 2007

Strategie:

- 1 omalizumab.mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword] (293)
- 2 allergic asthma/ (0)
- 3 Asthma/ (8328)
- 4 2 or 3 (8328)
- 5 1 and 4 (61)
- 6 limit 5 to yr="2007 - Current" (39)

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach 4. Kapitel § 7 Abs. 2 VerfO, die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Indikation	Schweres allergisches Asthma bronchiale (gemäß Zulassung), Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren	Andere Erkrankungen als schweres allergisches Asthma bronchiale
Studiendesign	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien <ul style="list-style-type: none"> ➤ mit aktiver Kontrollgruppe ➤ auch Placebo zusätzlich zu Antiasthmatica als Kontrollgruppe möglich („Add-On Design“) 	nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studien Dosisfindungs-Studien In vitro-Studien Tierexperimentelle Studien Reviews Übersichtsarbeiten Metaanalysen Kongressberichte Pharmakoökonomische Analysen und Studien keine vollständige Publikation
Interventionsgruppe	Omalizumab in der zugelassenen Dosierung und gemäß Zulassung in Kombination mit hoch dosierten inhalativen Kortikoiden und einem langwirksamen Beta ₂ -Agonisten; FEV ₁ < 80 % (bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren)	Kein Omalizumab in der Interventionsgruppe bzw. nicht zugelassene Dosierung
Kontrollgruppe	In Deutschland zugelassene Antiasthmatica als Monotherapie oder Kombinationstherapie; Placebo zusätzlich zu zugelassenen Antiasthmatica	Intervention in Deutschland nicht zugelassen
Endpunkte	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ➤ Asthmasymptomatik ➤ Exazerbation ➤ Krankenhausaufnahme / Notfallbehandlung ➤ Rescuemedikation Unerwünschte Ereignisse (wenn primärer und sekundärer Endpunkt) Lebensqualität Mortalität	andere
Sprache	englisch, deutsch	andere

Die systematische Literaturrecherche dient der Erfassung relevanter Studien, die nach der letzten Aktualisierung des Therapiehinweises Omalizumab, in Kraft getreten am 23. Februar 2011, veröffentlicht wurden. Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft. Es wurde eine relevante Studie, Rubin 2012⁶, identifiziert, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entspricht.

Gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO erfolgt die Bewertung des therapeutischen Nutzens auch auf Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie Publikationen von Zulassungsbehörden. Die nachfolgend beschriebenen Änderungen des Therapiehinweises Cilostazol basieren neben der o. g. Studie auf der aktuellen Fachinformation des in Deutschland verfügbaren Omalizumab-haltigen Arzneimittels Xolair®⁷.

4.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO bewertet und in dem Therapiehinweis zu Cilostazol umgesetzt. In den jeweiligen Abschnitten werden die im Folgenden beschriebenen Änderungen vorgenommen:

Überschrift

In der Überschrift des Therapiehinweises wird durch die Ergänzung „bei Asthma bronchiale“ klargestellt, dass der Therapiehinweis nur die Indikation Asthma bronchiale und nicht die Indikation chronische spontane Urtikaria umfasst.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Aufzählung unter „2. Kindern (6 bis < 12 Jahre)“ wird redaktionell angepasst.

Zudem wird eine Textpassage zu dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet „chronische spontane Urtikaria“ ergänzt.

Der Absatz zu dem zurückgezogenen Antrag auf Zulassung zur Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis nach einer negativen Bewertung der EMA und die sich daraus ergebenden Folgen für den Off-Label-Use in diesem Anwendungsgebiet, der in der aktuellen Version des Therapiehinweises unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ aufgeführt ist, wird in den Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ verschoben, da dieser Absatz die (nicht) zugelassenen Anwendungsgebiete betrifft und somit zutreffender in diesem Abschnitt verortet ist.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Zu Beginn des Abschnittes wird der Hinweis ergänzt, dass sich der Therapiehinweis ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale bezieht.

Die Angaben zu den empfohlenen Maximaldosen werden an die aktuelle Fachinformation angepasst und die empfohlene Maximaldosis bei vierwöchiger Gabe in 600 mg geändert.

⁶ Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M. et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). J Asthma 2012; 49: 288–93

⁷ Fachinformation Xolair®. Stand Dezember 2014

Die Absätze, in denen die Zweckmäßigkeit beschrieben wird, werden redaktionell angepasst. Außerdem werden Quellenangaben zu den Publikationen der Hauptzulassungsstudien (Humbert 2005 und Lanier 2009) sowie Hinweise auf die ausführlichen Darlegungen zur Zweckmäßigkeit im Abschnitt „Wirksamkeit“ ergänzt. Die Aussage, dass der generelle Nutzen des Arzneimittels wegen inkonsistenter Ergebnisse hinterfragt werden muss, wird mit einer Empfehlung dahingehend konkretisiert, dass die mangelnde Konsistenz der Studienergebnisse bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen ist.

In der aktuellen Fachinformation wurde der Hinweis auf die Beobachtung einer erhöhten Inzidenz von Malignomen gestrichen. Der entsprechende Absatz wird daher auch im Therapiehinweis gestrichen.

Kosten

Xolair® ist aktuell in Ampullen mit jeweils 75 und 150 mg verfügbar. Insofern wird die Aussage, dass nur Ampullen mit 150 mg in Deutschland verfügbar sind, gestrichen.

Im Zuge der Aktualisierung des Therapiehinweises werden auch die Angaben zu den Therapiekosten dem aktuellen Stand entsprechend abgebildet.

Im Erläuterungstext zu der tabellarischen Darstellung der Therapiekosten wird der Hinweis ergänzt, dass bei der Darstellung der Kosten gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen nicht berücksichtigt wurden.

Wirksamkeit

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

Bei der systematischen Literaturrecherche wurde eine weitere placebokontrollierte Studie, in der Omalizumab gemäß Zulassung bei Patienten über 12 Jahren in der Add-On Therapie bei Asthma bronchiale getestet wurde (Rubin 2012), identifiziert. Vor diesem Hintergrund trifft die Aussage, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit in nur einer doppelblinden placebokontrollierten Studie geprüft wurde nicht zu und in dem entsprechenden Satz wird das Wort „nur“ gestrichen. Außerdem wird die Quellenangabe zur Zulassungsstudie (Humbert 2005) ergänzt.

Die Ausführungen zur nicht geplanten Post-hoc-Adjustierung werden dahingehend klargestellt, dass Post-hoc-Adjustierungen allgemein in methodischer Hinsicht kritisch bewertet werden müssen.

Die Ergebnisse und Charakteristika der Studie Rubin 2012 werden in den Ausführungen zur Wirksamkeit ergänzend aufgenommen.

Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren

Im Abschnitt zur Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren wird der zweite Absatz zur Verbesserung der Lesbarkeit redaktionell angepasst.

Die amerikanische Zulassungsbehörde (*Food and Drug Administration*, FDA) hatte die Zulassung von Omalizumab bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren vor dem Hintergrund des Risikos von Anaphylaxien und Malignomen abgelehnt. Da der Hinweis auf ein möglicherweise erhöhtes Malignomrisiko in der aktuellen Fachinformation nicht mehr aufgeführt wird und auf das Risiko für Anaphylaxien an anderer Stelle im Therapiehinweis eingegangen wird, wird die entsprechende Textpassage, in der auf die Ablehnung der FDA eingegangen wird, gestrichen und der folgende Satz redaktionell an diese Streichung angepasst.

In dem Absatz zu der durch die EMA im Rahmen der Zulassung bei Kindern durchgeführten Subgruppenanalyse wird in der Angabe „ ≥ 500 mcg/d“ das Präfix „mc“ durch das im Internationalen Einheitensystem definierte Präfix „ μ “ ersetzt.

Im letzten Absatz wird die Schreibweise von Theophyllin korrigiert.

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

In der Aufzählung der häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Omalizumab werden die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Kindern von 6 bis 12 Jahren ergänzt.

In die aktuelle Fachinformation von Xolair® wurde ein Hinweis auf das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen vom Typ I bis hin zum anaphylaktischen Schock aufgenommen. Bislang wurde im Therapiehinweis bei der Darstellung des Risikos für anaphylaktische Reaktionen Bezug auf eine Veröffentlichung der FDA genommen. Diese Textpassage wird nun gestrichen und die entsprechende Passage aus der aktuellen Fachinformation zitiert.

Der Absatz zum Auftreten der Serumkrankheit wird an den Text der aktuellen Fachinformation angepasst.

In der Fachinformation wurde die Aussage zur Anwendung von Xolair® bei Kindern unter 6 Jahren geändert und die entsprechende Textpassage wird an den Wortlaut der Fachinformation angepasst.

Der Hinweis auf die mit der Applikation von Xolair® zugeführte Menge Saccharose wird gestrichen, da in dem Arzneimittel aktuell keine Saccharose enthalten ist und der entsprechende Hinweis aus der Fachinformation gestrichen wurde.

Die Beschreibung eines numerischen Ungleichgewichtes an Krebsfällen unter Omalizumab verglichen mit Placebo wird gestrichen, da dieser Hinweis aus der Fachinformation gestrichen wurde.

Ein Hinweis auf einem numerischen Ungleichgewicht von arteriellen thromboembolischen Ereignissen wurde in die Fachinformation aufgenommen und wird entsprechend auch im Therapiehinweis ergänzt.