

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 – Aflibercept
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 19. Mai 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	8
4. Verfahrensablauf	8

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 Aflibercept wurde am 15. Dezember 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 28. Oktober 2015 hat Aflibercept die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. November 2015, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Aflibercept mit dem neuen Anwendungsgebiet „Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2016 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 Aflibercept 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Aflibercept 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 Aflibercept (Eylea®) gemäß Fachinformation:

Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Aflibercept zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV) ist Ranibizumab.

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.

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

zu 1. Neben Aflibercept sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Ranibizumab, Verteporfin

zu 2. Für die Behandlung der vorliegenden Indikation kommt keine nicht-medikamentöse Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3. „11. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei subfovealer choroidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund pathologischer Myopie mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm“: Beschluss vom 7. November 2007 über eine Änderung in Anlage 1 der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV) stehen nach Zulassungsstatus zwei Therapieoptionen zur Verfügung: Ranibizumab für alle erwachsenen Patienten im Anwendungsgebiet und PDT mit Verteporfin für Patienten im Anwendungsgebiet subfoveale mCNV mit der Einschränkung im Anwendungsgebiet (vgl. oben)

Auf Grundlage der Evidenz ist festzustellen, dass eine anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab (intravitreale Injektion) bei einer aktiven CNV mit pathologischer Myopie als Therapie erster Wahl anzusehen ist. Systematische Übersichtsarbeiten zeigen für Ranibizumab gegenüber der PDT einen deutlichen Vorteil in der Therapie der mCNV. Ranibizumab wird demzufolge im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Aflibercept wie folgt bewertet:

Für Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Ranibizumab) vorgelegt. Dies ist dadurch begründet, dass in keiner Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt wurde.

Weiterhin wurde keine Studie für einen möglichen indirekten Vergleich vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert.

Bei der Zulassungsstudie von Aflibercept (zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen CNV) MYRROR handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Phase III-Studie. Zielpopulation der Studie waren erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM). Der Verumarm erhielt zu Beginn der Studie eine einmalige, intravitreale Aflibercept-Injektion und bei Bedarf monatliche Folgeinjektionen, während der Kontrollarm intravitreale Scheininjektionen erhielt. Als primärer Endpunkt wurde die Verbesserung der Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht.

Diese Studie wird vom pharmazeutischen Unternehmer zwar nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen, jedoch im Dossier eingeschlossen und dargestellt, da diese Studie der Zulassung im Anwendungsgebiet zugrunde liegt. Die MYRROR-Studie kann vom G-BA nicht berücksichtigt werden, weil „Scheininjektionen“ nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.

Fazit:

Auf Basis der Angaben im Dossier, der Nutzenbewertung des IQWiG und der Stellungnahmen zur Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

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.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Aflibercept wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel in einem frühen Stadium der myopen CNV zur Behandlung eingesetzt, noch bevor es zu dauerhaften Vernarbungen kommt. Daher würde die Inzidenz in diesem Anwendungsgebiet eine bessere Näherung der für die Behandlungen infrage kommenden Patientengruppen darstellen. Zur Inzidenz liegen keine publizierten Daten vor. Bei den Angaben zur Prävalenz ist aus oben genannten Gründen von einer Überschätzung auszugehen. Dennoch wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Berechnung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen gefolgt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eylea[®] (Wirkstoff: Aflibercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf

Eylea® darf nur von einem qualifizierten Augenarzt mit Erfahrung in der Durchführung und Nachsorge intravitrealer Injektionen appliziert werden.

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen (Link siehe oben S. 65ff).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2016).

Behandlungsdauer:

Laut Fachinformation (Eylea®) ist Aflibercept zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen CNV als einmalige Injektion anzuwenden. Wenn der funktionelle und/oder morphologische Befund darauf hinweist, dass die Erkrankung weiterhin besteht, können weitere Injektionen erfolgen. Der Abstand zwischen zwei Injektionen sollte nicht kürzer als ein Monat sein. Rechnerisch werden als Behandlungsdauer bis zu 12 Injektionen pro Jahr angesetzt, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aflibercept Erstes Jahr	i.d.R. als Einmalinjektion; Wenn der funktionelle und/oder morphologische Befund darauf hinweist, dass die Erkrankung weiterhin besteht, können weitere Injektionen erfolgen bis zu max.12 pro Jahr	1-12	1	1-12
Aflibercept Folgejahre	Folgeinjektionen bei weiterhin bestehender Erkrankung bis max.12 pro Jahr	0 ¹ -12	1	0-12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

¹ Im Fall des 12-monatigen Fortbestehens eines stabilen Verlaufsbefundes aus dem vorangegangenen Behandlungsjahr fallen im Folgejahr keine weiteren Injektionen an.

Ranibizumab Erstes Jahr	i.d.R. 1-2 Injektionen im Abstand von mind. 4 Wochen; Einige Patienten können häufigere Behandlungen benötigen; bis max. 12 pro Jahr	1-12	1	1-12
Ranibizumab Folgejahre	Folgeinjektionen bis max. 12 pro Jahr	0 ¹ -12	1	0-12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Aflibercept	2	4	Erstes Jahr 1-12 Folgejahre 0-12
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ranibizumab	0,5	2,3	Erstes Jahr 1-12 Folgejahre 0-12

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Aflibercept	1099,08 €	1037,07 € [1,77 € ² ; 60,24 € ³]
Ranibizumab	1262,96 €	1191,87 € [1,77 € ² ; 69,32 € ³]

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar

² Rabatt nach § 130 SGB V.

³ Rabatt nach § 130a SGB V.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit ⁴	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Aflibercept	Intravitreale Injektion und Kontrolluntersuchungen ⁵	Nicht quantifizierbar ^{6,7,8}	Erstes Jahr: 1 - 12 Folgejahre: 0 - 12	Nicht quantifizierbar
Ranibizumab	Intravitreale Injektion und Kontrolluntersuchungen ⁵	Nicht quantifizierbar ^{6,7,8}	Erstes Jahr: 1 - 12 Folgejahre: 0 - 12	Nicht quantifizierbar

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind durch die Behandlungskosten der intravitrealen Injektionen und der erforderlichen postoperativen Kontrollen gegeben. Für die intravitreale Injektion liegen Ziffern des einheitlichen Bewertungsmaßstabes EBM vor (entweder GOP 31371 / 36371 (rechtes Auge) oder GOP 31372 / 36372 (linkes Auge) oder GOP 31373 / 36373 (beide Augen)). Es bestehen jedoch zum Zeitpunkt des Beschlusses keine EBM-Ziffern für einen Teil der erforderlichen postoperativen Kontrollen (z.B. OCT), so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind. Kontrolluntersuchungen, wie z.B. Visuskontrollen, Funduskopie, Fluoreszeinangiographie, Spectral Domain Optische Kohärenz-Tomographie (SD-OCT), sind bei allen Therapieoptionen unerlässlich. Dabei ergeben sich bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen.

Aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin können bezüglich der entstehenden Kosten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen angegeben werden.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 25. März 2015 eingegangen am 26. März 2015 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in

⁴ Gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM). Orientierungspunktwert des Jahres 2016: 10,4361Cent.

⁵ Kontrolluntersuchungen werden durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin festgelegt (vgl. Fachinformationen von Eylea®, Stand November 2015; Lucentis®, Stand September 2015)

⁶ Für einen Teil der postoperativen Kontrollen liegen keine EBM-Ziffern vor (z.B. optische Kohärenz Tomographie (OCT)).

⁷ Visuskontrollen sind in der Grundpauschale enthalten.

⁸ EBM-Ziffern für die intravitreale Injektion: entweder GOP 31371 / 36371 (rechtes Auge) oder GOP 31372 / 36372 (linkes Auge) oder GOP 31373 / 36373 (beide Augen).

seiner Sitzung am 28. April 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. Mai 2015 statt.

Für Aflibercept Eylea® wurde am 28. Oktober 2015 das neue Anwendungsgebiet „zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV)“ zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. November 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 24. November 2015 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. November 2015 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 Aflibercept beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Februar 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2016 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 10. Mai 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	5. April 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. April 2016 2. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2016	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	19. Mai 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken