



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 - Ospemifen

Vom 20. Oktober 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ospemifen (Senshio®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4 Therapiekosten.....	8
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ospemifen ist der 1. Mai 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 26. April 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 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 Ospemifen 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ospemifen 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ospemifen (Senshio®) gemäß Fachinformation

Senshio® ist angezeigt zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für jede Patientin ist eine patientenindividuelle Nutzen-/Schadenabwägung unter Berücksichtigung weiterer Symptome vorzunehmen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ospemifen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei post-menopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Östrogentherapie nicht in Frage kommt, ist:

Best-Supportive-Care

oder

eine systemische Hormontherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus (Estrogen/Gestagen Kombination) bzw. bei Frauen ohne Uterus (nur Estrogen))

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Zur systemischen Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus bzw. bei Frauen ohne Uterus kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel Estrogene in Kombination mit Gestagenen bzw. nur Estrogene infrage.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV ist nicht verfügbar.
- zu 3. Beschlüsse zum patientenrelevanten Nutzen durch den G-BA liegen im Anwendungsgebiet nicht vor.
- zu 4. Aus der im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführten Evidenzrecherche ließen sich keine etablierten Standardtherapien eruieren.

Daher wird vor dem Hintergrund der Indikation „mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei post-menopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Östrogen Therapie nicht in Frage kommt“ unter Abwägung des Nutzens und der Risiken, in Abhängigkeit von der Schwere der Symptome, sowohl Best-Supportive-Care als auch eine systemische Hormontherapie als zweckmäßige Therapieoptionen im Indikationsgebiet eingestuft. Die systemische Hormontherapie ist zwar für das ausschließliche Symptom der VVA nicht zugelassen und wird von Leitlinien bei alleinigem Vorliegen einer VVA nicht empfohlen. Allerdings ist das Symptom der vulvovaginalen Atrophie als Teilsymptom aus dem Symptomenkomplex des Estrogenmangels zu sehen. Die Abwägung, ob eine systemische Hormontherapie für die Patientinnen in Frage kommt, für die auch Ospemifen als Therapieoption indiziert ist, hat unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Charakteristika, wie Begleitsymptome, bestehenden Gegenanzeigen und Kontraindikationen und Komorbiditäten zu erfolgen.

Es liegt jedoch keine eindeutige Evidenz für Patientinnen mit VVA, bei denen eine lokale vaginale Östrogen Therapie nicht in Frage kommt, vor, aus der sich ableiten lässt, dass in der vorliegenden Indikation eine Arzneimitteltherapie vorzuziehen ist. Daher wird Best-Supportive-Care als Therapie, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, als ebenso zweckmäßig im Anwendungsgebiet erachtet.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ospemifen wie folgt bewertet:

Für postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie (VVA), bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Ospemifen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei post-menopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt, zieht der pharmazeutische Unternehmer drei randomisierte, kontrollierte Studien (kurz 310, 718 und 821) und zwei Verlängerungsstudien (basierend auf der Studie 310) heran.

Studien 310 und 821

In die randomisierten, doppelblinden Studien 15-500310 (kurz 310) und 15-50821 (kurz 821) wurden postmenopausale Frauen zwischen 40 und 80 Jahren eingeschlossen, die unter einer VVA mit mindestens einem mittelschweren bis schweres Symptom (Studie 310) bzw. einem mittelschweren bis schweren Symptom „vaginale Trockenheit“ oder „Dyspareunie“ (Studie 821) litten. Beide Studien untersuchten die Gabe von Ospemifen (30 mg oder 60 mg in Studie 310 bzw. 60 mg in Studie 821) gegenüber Placebo. Alle Patientinnen erhielten zudem ein nichthormonelles vaginales Gleitmittel zur Anwendung je nach Bedarf. Die zusätzliche Verwendung von vaginalen Befeuchtungsmitteln war gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Die Studie 310 wurde im Zeitraum Januar 2006 bis November 2007 und die Studie 821 im Zeitraum September 2008 bis Juli 2009 in den USA durchgeführt.

Insgesamt erhielten 739 Patientinnen 60 mg Ospemifen und 724 Patientinnen Placebo. Die Behandlung mit 30 mg Ospemifen wurde für die Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Zulassung für die entsprechende Dosierung nicht berücksichtigt. Die klinische Wirksamkeit wurde in beiden Studien anhand vier koprimärer Endpunkte untersucht, für welche die Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 12 erfasst wurde: prozentualer Anteil von Parabasalzellen und prozentualer Anteil von Superficialzellen des Reifungsindex im Vaginalabstrich, vaginaler pH- Wert und am meisten belastendes Symptom der VVA (bei Studie 821 entweder vaginale Trockenheit oder Dyspareunie). Die Intensität jedes Symptoms der Patientinnen wurde anhand des folgenden Intensitätsscores beurteilt: keine Beschwerden = 0, leichte Beschwerden = 1, mittelstarke Beschwerden = 2, starke Beschwerden = 3. Zum Zeitpunkt der Randomisierung gaben die Patientinnen an, welches der als mittelschwer oder schwer bewerteten VVA Symptome sie am meisten belastete. Sekundäre Endpunkte waren weitere Morbiditätsparameter und die Erfassung von unerwünschten Ereignissen.

Zur Studie 310 existieren zwei Verlängerungsstudien. In der Studie 310x wurde ein Teil der Patientinnen mit intaktem Uterus aus der Studie 310 entsprechend ihrer ursprünglichen Zuteilung (30 mg oder 60 mg Ospemifen oder Placebo) und verblindet über insgesamt 40

Wochen weiterbehandelt. Im Interventionsarm mit 60 mg Ospemifen wurden insgesamt 69 Patientinnen, im Kontrollarm 49 Patientinnen eingeschlossen.

An der offenen, einarmigen Studie 312 nahmen 302 Patientinnen ohne Uterus aus der Studie 310 teil, die über einen Zeitraum von insgesamt 52 Wochen 60 mg Ospemifen erhielten. In beiden Studien wurde kein zusätzliches Gleitmittel verabreicht. Die Durchführung beider Verlängerungsstudien erfolgte in den USA. Vorrangiges Ziel war die Erhebung von Daten zur Langzeit-Sicherheit auf Basis unerwünschter Ereignisse.

Studie 718

Innerhalb der randomisierten, doppelblinden Studie 15-50718 (kurz 718) wurden postmenopausale Frauen zwischen 40 und 80 Jahren, die unter einer VVA litten, über einen Zeitraum von 52 Wochen mit 60 mg Ospemifen (363 Patientinnen) oder einem Placebo (63 Patientinnen) behandelt. Die freie Verwendung von nicht hormonellen Gleitmitteln und Feuchtigkeitscremes war erst ab der 12. Behandlungswoche erlaubt. Die Studie wurde im Zeitraum Dezember 2007 bis Juni 2009 in mehreren Studienzentren in Belgien, Dänemark, Finnland und Schweden durchgeführt.

Die klinische Wirksamkeit wurde anhand dreier koprimärer Endpunkte untersucht, für welche die Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 12 erfasst wurde: prozentualer Anteil von Parabasalzellen und prozentualer Anteil von Superficialzellen des Reifungsindex im Vaginalabstrich, sowie vaginaler pH- Wert. Unter den sekundären Endpunkten wurde die Veränderung aller drei Parameter auch nach 26 und 52 Wochen erfasst. Vorrangiges Ziel der Studie war die Erhebung von Daten zur Langzeit-Sicherheit auf Basis unerwünschter Ereignisse.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien eignen sich nicht, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ospemifen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Vorrangig wird die fragliche bzw. nicht ausreichend dargelegte Übertragbarkeit der Studienpopulation auf die Zielpopulation Ospemifens von Seiten des G-BAs kritisch gesehen.

Für den Einschluss von Patientinnen in die Studie 718 war eine symptomatische VVA (im zugelassenen Anwendungsgebiet als mittelschwer bis schwer klassifiziert) keine Voraussetzung. Der pharmazeutische Unternehmer macht keine Angaben darüber, ob und wie viele Patientinnen innerhalb der Studie unter einer mittelschweren bis schweren VVA litten.

Die zwei weiteren randomisierten, kontrollierten Studien 310 und 821 haben zwar Patientinnen mit einer mittelschweren bis schweren VVA untersucht, aber das Kriterium „bei denen eine lokale vaginale Östrogentherapie nicht in Frage kommt“ nicht berücksichtigt. Da das Kriterium erst mit der Zulassung Ospemifens durch die EMA vorgegeben wurde, ist eine fehlende Berücksichtigung der Nicht-Eignung bei Studieneinschluss zwar nachvollziehbar, aber eine Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA kann nur auf Grundlage des zugelassenen Anwendungsgebietes erfolgen. Von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers wurden daher vor allem zwei relevante Gründe genannt, die eine fehlende Eignung für eine vaginale Hormontherapie bedingen können:

- a. Patientinnen mit Mammakarzinom in der Vorgeschichte und
- b. Patientinnen, die eine vorhergehende lokale Hormontherapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben.

In den Studien 310 und 821 war eine Brustkrebserkrankung innerhalb der letzten 10 Jahre ein Ausschlusskriterium. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der

pharmazeutische Unternehmer Daten der Subpopulation mit einer Brustkrebserkrankung vor über 10 Jahren aus den Studien 310 und 821 vor. Aus den nachgereichten Daten ist ableitbar, dass in die ausgewertete Interventionsgruppe (60 mg Ospemifen) der Studie 310 nur 2 von 276 Frauen und in der Studie 821 nur 7 von 463 Frauen mit einem Mammakarzinom untersucht wurden. Da der Anteil an Patientinnen, die aufgrund eines Mammakarzinoms in der Vorgeschichte nicht für eine lokale Hormontherapie infrage kommen, sehr gering ist, können diese Studiendaten nicht herangezogen werden. Der pharmazeutische Unternehmer gibt weiterhin an, dass zwischen 20 % und 40 % der Studienteilnehmerinnen in der Vergangenheit mit einer lokalen Hormontherapie behandelt wurden und die Mehrheit dieser Patientinnen diese weit vor Studienbeginn abgesetzt hatte. Da die Gründe für die Absetzung in den Studien nicht erfasst wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass mehrheitlich andere Gründe (beispielsweise persönliche Präferenz oder eine veränderte Symptomatik) als Nebenwirkungen ursächlich für den Abbruch waren.

Zusammenfassend wurde in den Studien 310 und 821 keine relevante Anzahl an Patientinnen untersucht, auf die einer der genannten Gründe für eine Nicht-Eignung für eine lokale Hormontherapie zutrifft. Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer nicht hinreichend gezeigt, dass die Ergebnisse der Studien auf die von der Zulassung umfassten Patienten übertragbar sind.

Die vorgelegten Studien eignen sich auch aufgrund der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in den Studien 310, 821 und 718 nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA als eine von zwei möglichen Behandlungen eine Best-Supportive-Care (BSC) benannt. Unter einer BSC wird eine „bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität“ verstanden. Im Unterschied dazu hat der G-BA als zweite zVT eine systemische Hormontherapie bestimmt, die die Behandlung der VVA als Teilsymptom aus dem Symptomenkomplex des Estrogenmangels berücksichtigt. Der G-BA versteht entsprechend eine systemische Hormontherapie nach sorgfältiger patientenindividueller Nutzen-/Schadenabwägung als zweckmäßige Therapieoption, sofern weitere Symptome eines Hormonmangels neben der VVA vorliegen.

Der pharmazeutische Unternehmer wählt die vom G-BA benannte Vergleichstherapie BSC, setzt diese jedoch nicht adäquat um. Konkret wurde den Patientinnen in den Studien 310 und 821 ein vorgegebenes Gleitmittel nach Bedarf zur Verfügung gestellt, innerhalb der Studie 718 war die freie Verwendung eines Gleitmittels und die Verwendung von Feuchtigkeitscremes nach der Woche 12 erlaubt. Es ist fraglich, inwiefern Gleitmittel für die Patientinnen der beiden Studien 310 und 821 die alleinige bestmögliche und patientenindividuell optimierte Behandlung war, bzw. warum die Anwendung von vaginalen Feuchtigkeitscremes nicht erlaubt war. Der pharmazeutische Unternehmer macht dazu keine Angaben. Beide nicht-hormonelle Behandlungen im Sinne einer BSC wurden den Patientinnen in der Studie 718 zwar zur Verfügung gestellt, allerdings erst nach der 12. Woche und folglich erst nach Erhebung der Daten der drei primären Wirksamkeitsendpunkte.

Zusammenfassend wurde die zVT BSC im Anwendungsgebiet der VVA nicht korrekt umgesetzt.

Da die beiden Studien 310x und 312 Verlängerungsstudien der Studie 310 sind, sind die genannten Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienpopulation auf die Zielpopulation und bezüglich der Umsetzung der zVT gleichfalls zutreffend.

Fazit:

Aus den oben genannten Gründen kann für die Bestimmung des Zusatznutzens keine der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien herangezogen werden. Ein Zusatznutzen von Ospemifen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist entsprechend nicht belegt.

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Ausgehend von einer unteren Altersgrenze von 53 Jahren und einer oberen Altersgrenze von 80 Jahren, schätzt der pharmazeutische Unternehmer, dass durchschnittlich 4,4 Millionen Frauen in Deutschland unter einer mittelschweren bis schweren symptomatischen VVA leiden. Er berücksichtigt dabei Bevölkerungsdaten von Eurostat, Studien zur Menopause und VVA, sowie ein europäisches Telefonsurvey.

Da sich in der Fachinformation zu Ospemifen keine konkreten Vorgaben zur Eingrenzung der Patientenpopulation auf für eine lokale Estrogentherapie nicht infrage kommende Patientinnen finden, benennt der pharmazeutische Unternehmer Kontraindikationen gegenüber lokalen vaginalen Estrogenen, körperliche Einschränkungen und Nebenwirkungen einer lokalen Estrogentherapie als Gründe, um die Population einzugrenzen. Es ist fraglich, inwiefern die Auswahl der Gründe sinnvoll und hinreichend ist. Da auch die Operationalisierung der genannten Gründe mit großen Unsicherheiten verbunden ist, kann die geschätzte Größe der Zielpopulation vonseiten des G-BA nicht abschließend beurteilt werden.

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 Senshio® (Wirkstoff: Ospemifen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. August 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002780/WC500182775.pdf

Mindestens jährlich ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, und zwar unter Berücksichtigung von weiteren menopausalen Symptomen, Auswirkungen auf Gebärmutter- und Brustgewebe, thromboembolischen und zerebrovaskulären Risiken.

Senshio wurde bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Mammakarzinom im Rahmen von klinischen Studien nicht untersucht.

Bei Patientinnen mit Anzeichen oder Symptomen einer Endometriumhyperplasie wurde die Sicherheit nicht untersucht.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2016).

In den folgenden Tabellen wird für die hormonellen Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen beispielhaft nur das kostengünstigste Präparat dargestellt, so dass der Behandlungsmodus und/oder der Verbrauch bei ggf. weiteren verfügbaren Präparaten abweichend sein können. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Behandlungsdauer:

Grundsätzlich gehen die Fachinformationen der Hormonpräparate darauf ein, dass, sofern unterschiedliche Dosierungen angegeben sind, sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden ist. Weiterhin sollte eine systemische Hormontherapie nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine systemische Hormontherapie sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Da in den Fachinformationen jedoch keine maximale Therapiedauer angegeben wird, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Bei Estriol soll laut Fachinformation bei anfänglicher Anwendung höherer oraler Dosen (2 bis 4 mg) nach Erreichen des Maximaleffektes, spätestens nach 2 Monaten, eine stufenweise Reduzierung auf eine Erhaltungsdosis von 1 bis 2 mg Estriol täglich erfolgen. Die Anfangsdosierung wird im Folgenden nicht berücksichtigt, so dass nur der längerfristige Behandlungsmodus dargestellt ist.

Die ausgewählten Präparate für die Wirkstoffkombinationen Levonorgestrel/ Estrogen und Medroxyprogesteron / Estrogen werden laut Fachinformation zyklisch angewendet, wobei einer täglichen Einnahme einer Tablette für drei Wochen eine 7-tägige Einnahmepause folgt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ospemifen	1 Tablette 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

systemische Hormontherapien				
<i>Estrogene</i>				
konj. Estrogene	1 Tablette 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Estriol	1/2 bis 1 Tablette 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Estradiol	1/2 bis 1 Tablette 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Estrogen/Gestagen Kombinationen</i>				
Dienogest + Estrogen	1 Tablette 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Drospirenon + Estrogen	1 Tablette 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Levonorgestrel + Estrogen	1 Tablette 1x täglich	13	21	273
Medroxyprogesteron + Estrogen	1 Tablette 1x täglich	13	21	273
Norethisteron + Estrogen	1 Tablette 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Die empfohlene Dosis für Ospemifen beträgt eine 60-mg-Tablette einmal täglich.

Die Einnahme von Estriol bzw. Estradiol sollte einmal täglich ½ bis 1 Tablette (entsprechend 1 bis 2 mg) betragen. Nachfolgend ist der Jahresdurchschnittsverbrauch an Tabletten entsprechend dieser Spanne angegeben.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ospemifen	60 mg	28	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
systemische Hormontherapien			
<i>Estrogene</i>			
konj. Estrogene	0,6 mg	84	365
Estriol	2 mg	100	182,5 – 365
Estradiol	2 mg	100	182,5 – 365

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
<i>Estrogen/Gestagen Kombinationen</i>			
Dienogest + Estrogen	1 mg/ 2 mg	84	365
Drospirenon + Estrogen	1 mg/ 2 mg	84	365
Levonorgestrel + Estrogen	2mg/ 0,15 mg	63	273
Medroxyprogesteron + Estrogen	2 mg/ 10mg	63	273
Norethisteron + Estrogen	1mg/ 0,5 mg	84	365
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

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 (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Sofern vorhanden (Monopräparate Estriol und Estradiol) wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt. Bei allen anderen Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen wurde beispielhaft der kostengünstigste Vertreter bzw. der einzig verfügbare Vertreter dargestellt. Bei der Wahl des kostengünstigsten Vertreter wurde nicht zwischen unterschiedlichen Anwendungsformen (kontinuierlich bzw. dreiwöchige Anwendung mit einwöchiger Pause) oder Wirkstärken unterschieden. Importe und Hormonpflaster wurden nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ospemifen	73,95 €	68,69 € [1,77 € ² ; 3,49 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
systemische Hormontherapien		
<i>Estrogene</i>		
konj. Estrogene	32,76 €	29,05 €

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
		[1,77 € ² ; 1,94 € ³]
Estriol	26,07 € ⁴	23,11 € [1,77 € ² ; 1,19 € ³]
Estradiol	22,55 € ⁴	19,86 € [1,77 € ² ; 0,92 € ³]
<i>Estrogen/Gestagen Kombinationen</i>		
Dienogest + Estrogen	32,73 €	29,93 € [1,77 € ² ; 1,03 € ³]
Drospirenon + Estradiol	60,30 €	55,80 € [1,77 € ² ; 2,73 € ³]
Levonorgestrel + <i>Estrogene</i>	33,95 €	28,57 € [1,77 € ² ; 3,61 € ³]
Medroxyprogesteron + Estrogene	31,34 €	28,44 € [1,77 € ² ; 1,13 € ³]
Norethisteron + Estradiol	37,08 €	26,75 € [1,77 € ² ; 8,56 € ³]
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 11. Dezember 2015, eingegangen am 14. Dezember 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in

⁴ Festbetrag (Stufe I)

seiner Sitzung am 9. Februar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. Februar 2016 statt.

Am 26. April 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ospemifen beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. April 2016 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 Ospemifen beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juli 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 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 11. Oktober 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. August 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. September 2016 28. September 2016 5. Oktober 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken