

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 – Cenegermin

Vom 3. Mai 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cenegermin (Oxervate®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens	3
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekosten.....	11
4.	Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

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 Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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 Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist 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 Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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 Cenegermin ist der

15. November 2017. 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 14. November 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Cenegermin ist zur Behandlung von mittelschwerer oder schwerer neurotropher Keratitis als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-14) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cenegermin 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cenegermin (Oxervate®) gemäß Fachinformation

Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cenegermin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer oder schwerer neurotropher Keratitis liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Cenegermin legt der pharmazeutische Unternehmer die Zulassungsstudien NGF0212 und NGF0214 vor.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Studie NGF0212

Die Studie NGF0212 ist eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie in der Cenegermin in zwei Konzentrationen (10 µg/ml und 20 µg/ml) im Vergleich zu einer Vehikelkontrolle untersucht wurde. Dabei wurde für die Dauer von 8 Wochen sechsmal täglich entweder ein Tropfen Cenegermin oder ein Tropfen Vehikel in das betroffene Auge gegeben. Zwar sind aus der Studie Daten sowohl für die 10 µg/ml als auch für die 20 µg/ml Wirkstärke vorhanden, jedoch wird für die Nutzenbewertung nur der Studienarm mit der zugelassenen Wirkstärke von 20 µg/ml herangezogen. Die Studie wurde in Europa durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, bei denen ein Auge seit mindestens 2 Wochen von einer neurotrophen Keratitis (NK) im Stadium 2 (persistierende Epitheldefekte) oder 3 (Hornhautgeschwüre) betroffen war. Die Patienten mussten behandlungsresistent für konventionelle nicht chirurgische Maßnahmen, wie beispielsweise künstliche Tränen sein.

Die Studie NGF0212 wurde in 2 Phasen durchgeführt deren Design identisch war. In Phase 1 wurden insgesamt 9 Patienten für die relevanten Studienarme eingeschlossen: 7 Patienten für den Cenegerminarm (20 µg/ml) und 2 Patienten für den Kontrollarm. In der Phase 2 wurden 104 Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Cenegerminarm (20 µg/ml) und den Vehikelarm randomisiert. Sowohl die Phase 1 als auch die Phase 2 der Studie sind für die Nutzenbewertung relevant, da es sich um Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Population handelt.

Das Follow-Up der Patienten betrug 48 Wochen bei allen Patienten, die mit Cenegermin behandelt wurden und bei den Patienten der Vehikel-Kontrolle, die basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes eine vollständige Heilung des Hornhautepithels nach den 8 Wochen erreicht hatten. Patienten der Kontrollgruppe, die keine vollständige Heilung des Hornhautepithels nach 8 Wochen Vehikelbehandlung erreichten, wurden während der ersten 8 Wochen des 56-wöchigen Follow-Up mit Cenegermin behandelt.

Studie NGF0214

Die Studie NGF0214 ist eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie in der Cenegermin in einer Wirkstärke von 20 µg/ml im Vergleich zu einer Vehikelkontrolle untersucht wurde. Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Es wurden 48 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert und für die Dauer von 8 Wochen wurde sechsmal täglich entweder ein Tropfen Cenegermin oder ein Tropfen Vehikel in das betroffene Auge gegeben. Die Einschlusskriterien der Studie NGF0214 waren vergleichbar zu der Studie NGF0212.

Das Follow-Up der Patienten betrug 24 oder 32 Wochen. Die Nachbeobachtung erfolgte für 24 Wochen bei allen Patienten der Interventionsgruppe sowie bei Patienten der Kontrollgruppe, die gemäß Beurteilung des Prüfarztes eine vollständige Heilung des Hornhautepithels nach den 8 Wochen erreicht hatten. Patienten der Kontrollgruppe, die keine vollständige Heilung des Hornhautepithels nach 8 Wochen Vehikelbehandlung erreichten, wurden während der ersten 8 Wochen des 32-wöchigen Follow-Up mit Cenegermin behandelt.

Im Unterschied zur Studie NGF0212 enthielt sowohl die Vehikelkontrolle als auch die Testsubstanz in der Studie NGF0214 neben Cenegermin das Antioxidans Methionin; dies entspricht der Zusammensetzung des zugelassenen Arzneimittels. Sechs Patienten (25 %) der Vehikelgruppe in NGF0214 brachen die kontrollierte Behandlungsperiode ab und wechselten direkt in die unkontrollierte Behandlungsperiode.

Studienübergreifende Aspekte:

In den Studien wurde als Ursache für das Auftreten einer NK am häufigsten eine Herpes-Infektion, iatrogene Augenschädigungen und Trigeminiusschädigungen angegeben.

13 Patienten aus dem Vehikelarm der Studie NGF0212 bzw. 12 Patienten aus dem Vehikelarm der Studie NGF0214 erhielten im Rahmen der Follow-up-Phase Cenegermin (unkontrollierte Behandlungsperiode). Zudem erhielten während der Nachbeobachtungsperiode einige Patienten aufgrund eines Wiederauftretens eines persistierenden Epitheldefektes (PED) bzw. des Hornhautgeschwürs zusätzlich eine erneute Behandlung mit Cenegermin. Dies betraf in der Studie NGF0212 insgesamt 8 Patienten. Informationen darüber, auf welche Arme die Patienten ursprünglich randomisiert waren, liegen für die Studie NGF0212 nicht vor. In der Studie NGF0214 erhielten 5 Patienten eine erneute Behandlung mit Cenegermin in der Nachbeobachtungsphase, 2 Patienten [8,3 %] stammen aus dem Cenegerminarm und 3 Patienten [12,5 %] aus dem Vehikelarm.

Kritisch sind die hohen Drop-out-Raten der Studien zu bewerten, die je nach Endpunkt zu einem hohen Verzerrungspotential in den Ergebnissen führen. In der Studie NGF0212 brachen etwa 32 % der Patienten und in der Studie NGF0214 brachen etwa 35 % der Patienten die Studie frühzeitig während der kontrollierten Behandlungsperiode oder der Nachbeobachtungsphase ab. Dabei betrug die Studienabbruchrate während der kontrollierten Behandlungsperiode in den Cenegerminarmen der Studien NGF0212-Phase 2 und NGF0214 jeweils 25 % und in den Kontrollarmen 8 % (Studie NGF0212) bzw. 13 % (Studie NGF0214). Für die Studie NGF0214 wurden die Angaben zu den Studienabbrechern während der kontrollierten Behandlungsperiode vom pharmazeutischen Unternehmer in der Stellungnahme nachgereicht.

Ein Großteil der Endpunkte wurde bis zur Woche 24 bzw. 48 erhoben. Mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse liegen jedoch für alle anderen Endpunkte keine Auswertungen für die ursprünglich randomisierten Patientengruppen vor. Da einige der Patienten der Vehikelgruppen während der Follow-up-Phase Cenegermin erhielten, sind die erhobenen Daten nicht valide auswertbar, um daraus Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Nachhaltigkeit der Effekte von Cenegermin ableiten zu können. Deshalb werden für die Nutzenbewertung nur die Daten der 8-wöchigen vergleichenden Behandlungsperioden der Studien herangezogen.

Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der NGF0212 (Phase 1 und 2) und NGF0214 berücksichtigt und, sofern geeignete Daten vorlagen, in einer Metaanalyse gepoolt.

Studienergebnisse

Mortalität

Es traten in keiner der Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf.

Morbidität

Vollständige Heilung des Hornhautepithels

Die vollständige Heilung des Hornhautepithels wurde mittels bildgebender Methoden (Fluoresceinfärbung der Hornhaut) erhoben. Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung in unterschiedlichen Operationalisierungen dargestellt: Zum einen auf Basis der EMA-Definition: größter Durchmesser der Fluoresceinfärbung im Bereich des PED oder des Hornhautgeschwürs $\leq 0,5$ mm und zum anderen auf Basis der FDA-Operationalisierung: keine Färbung im Bereich des PED oder des Hornhautgeschwürs mehr vorhanden und keine persistenten Färbungen außerhalb der Läsionen. Die Studienergebnisse beziehen sich bei beiden Studien auf die Studienvisite nach 8 Wochen. Bei beiden Operationalisierungen zeigte sich studienübergreifend in den Metaanalysen ein statistisch signifikanter Vorteil für Cenegermin (EMA-Operationalisierung: RR 1,7 [95 KI 1,2; 2,3], $I^2=0\%$), FDA-Operationalisierung: RR 1,9 [95 KI 1,3; 2,6], $I^2=0\%$).

Unter der Behandlung mit dem Vehikel, welches näherungsweise vergleichbar mit der Zusammensetzung einer künstlichen Tränenflüssigkeit ist, ist in den Studien NGF0212 und NGF0214 eine Heilung des Hornhautepithels (gemäß FDA – Definition) bei 29 – 50 % der Patienten erzielt worden. Unter Cenegermin wurde dies bei 58 – 71% der Patienten erreicht. Der Verschluss des Hornhautepithels ist bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren neurotrophen Keratitis als patientenrelevant anzusehen. Aufgrund des weitestgehend symptomarmen Verlaufes der Erkrankung stellt die Kontrolle der Integrität der Hornhaut über den Anfärbetest die einzige Möglichkeit dar, den Krankheitsstatus des Patienten zu beurteilen, bevor Folgeschäden, wie z.B. Infektionen, Hornhautperforationen oder Verlust des Auges, auftreten. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Indikation die Operationalisierung des Endpunktes „vollständige Heilung des Hornhautepithels“ über die Fluoresceinfärbung als adäquat angesehen.

Dessen unbenommen verbleiben Limitationen in der Interpretation der Ergebnisse. So wäre es wünschenswert gewesen, dass vergleichende Daten auch über die 8-wöchige Behandlungsphase hinaus erhoben worden wären. Insbesondere aufgrund der hohen Studienabbruch-Rate und des Anteils der Patienten der Kontrollgruppe, die mit Cenegermin behandelt wurden, sind die Daten nicht mit der ausreichenden Sicherheit interpretierbar und es lassen sich keine Aussagen hinsichtlich des Wiederauftretens von Hornhautdefekten treffen. Eine längere vergleichende Beobachtungsdauer wäre neben der Beurteilung der Nachhaltigkeit des Effektes auch für die Erfassung des Vermeidens von Folgeschäden notwendig.

Vor dem Hintergrund, dass keine vergleichenden Daten für einen hinreichend langen Zeitraum verfügbar sind, können keine Aussagen zur Nachhaltigkeit des Effektes getroffen werden.

Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben

Die Verbesserung der Sehschärfe (Best Corrected Distance Visual Acuity, BCDVA) wurde anhand der ETDRS-Sehtafel ermittelt. Eine Veränderung um 15 ETDRS-Buchstaben wird in klinischen Studien als ein etabliertes Responsekriterium verwendet. Es wurden in den Studien NGF0212 und NGF0214 unterschiedliche Verfahren zur Ermittlung des BCDVA-Scores verwendet. Während in der Studie NGF0212 der Score anhand der korrekt identifizierten Buchstaben im 4 Meter Abstand und, sofern die Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben im 4 Meter Abstand < 20 war, anhand der korrekt identifizierten Buchstaben im 1 Meter Abstand berechnet wurde, erfolgte die Berechnung des BCDVA-Scores in der Studie NGF0214 ausschließlich unter Berücksichtigung der im 4 Meter Abstand korrekt gelesenen Buchstaben. Dieses Vorgehen entspricht nicht der in der Literatur angegebenen Score-Bildung. Es ist somit fraglich, ob die Sensitivität dieses Scores bei einer schlechteren Sehschärfe mit der üblichen Scorebildung vergleichbar ist. Deshalb werden die Responderanalysen der Studie NGF0214 nicht herangezogen.

Es zeigten sich hinsichtlich der Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben in der Studie NGF0212 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation und Hornhautinfektion

Bezüglich einer Krankheitsverschlechterung gemessen als Anteil an Patienten mit einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation bzw. als Anteil an Patienten mit einer Hornhaut-Infektion nach 8 Wochen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf Studienebene und in der Metaanalyse (RR 1,2 [95 %-KI 0,3; 4,3], $I^2=0\%$ bzw. RR 0,8 [95 %-KI 0,3; 2,1], $I^2=0\%$). Es traten nur sehr wenige Ereignisse in beiden Studien auf.

EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wurde anhand der Selbsteinschätzung mittels EQ-5D-VAS in NGF0212 und NGF0214 erhoben. Nach 8 Wochen betrug die Rücklaufquote nur in Studie NGF0212 Phase 2 in beiden Studienarmen mehr als 70%, so dass nur die Ergebnisse dieser Studie für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Aufgrund der geringen Rücklaufquote können die Ergebnisse von NGF0214 und NGF0212-Phase 1 als nicht valide bewertet werden.

Um Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt ableiten zu können, ist es erforderlich, dass in beiden Studienarmen gleichermaßen ausreichend viele Daten vorliegen, weshalb eine Rücklaufquote von über 70 % regelhaft als Mindestmaß für eine Auswertung der Ergebnisse angesetzt wird. Dies ist insbesondere auch bei Studien mit nur geringer Teilnehmerzahl von Relevanz.

In der Studie NGF0212-Phase 2 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung im EQ-5D-VAS nach 8 Wochen im Vergleich zu Baseline zwischen Cenergermin und Vehikel ermittelt werden.

Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität basieren auf den NEI-VFQ-25 nach 8 Wochen. Die Rücklaufquote lag in den Studien nur in NGF0212-Phase 2 über 70 %, so dass ausschließlich die Ergebnisse dieser Studie berücksichtigt wurden. Nach 8 Wochen wiesen beide Gruppen im Mittel geringe Verbesserungen im NEI-VFQ-25 im Vergleich zu Baseline auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant.

Um Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt ableiten zu können, ist es erforderlich, dass in beiden Studienarmen gleichermaßen ausreichend viele Daten vorliegen, weshalb eine Rücklaufquote von über 70 % regelhaft als Mindestmaß für eine Auswertung der Ergebnisse angesetzt wird. Dies ist insbesondere auch bei Studien mit nur geringer Teilnehmerzahl von Relevanz.

Die Validität der Ergebnisse zur Lebensqualität sind aufgrund der hohen Studienabbruchrate und den damit einhergehenden niedrigen Rücklaufquoten eingeschränkt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, visusbedrohende Ereignisse

Da es sich bei den berichteten unerwünschten Ereignissen teilweise um charakteristische Symptome dieses Krankheitsbildes, wie reduzierte Sehschärfe, Augenschmerzen, Hornhautepitheldefekt, Augenentzündungen handelt, ist eine Interpretation der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen mit Unsicherheiten behaftet. Weitere Unsicherheiten bestehen aufgrund der hohen Studien- bzw. Therapieabbruchraten, die zudem unterschiedlich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe verteilt sind, sowie aufgrund der fehlenden vergleichenden Langzeitdaten, da ein Teil der Patienten im Rahmen der unkontrollierten Behandlungsperiode Cenegermin erhalten haben und darüber hinaus einige Patienten in beiden Gruppen mit Cenegermin auch während der Nachbeobachtungszeit behandelt wurden. Zwar waren numerisch mehr Patienten in den Cenegermingruppen betroffen, jedoch zeigte sich auf Einzelstudien- und studienübergreifend kein statistisch signifikanter Unterschied in den UE des Grades 3 und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. In der zusammenfassenden Auswertung der visusbedrohenden Ereignisse, die als UE von besonderem Interesse definiert waren, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

okulare Verträglichkeit

Zusätzlich zur Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte in den Studien eine Einschätzung der okularen Verträglichkeit durch die Patienten. Auf einer VAS von 0 -100 wurden 7 verschiedene Symptome (Fremdkörpergefühl, Brennen oder Stechen, Juckreiz, Augenschmerzen, Klebriges Gefühl, Verschwommenes Sehen, Lichtscheu) bewertet und Veränderungen zu Baseline nach 8 Wochen ausgewertet. Mit den Subskalen zur okularen Verträglichkeit werden nicht ausschließlich Fragen der Sicherheit adressiert, sondern sie beschreiben zum Teil die vorliegende Krankheitssymptomatik. Aufgrund dessen berichteten die Patienten bereits vor Behandlungsbeginn der Studienmedikation entsprechende Symptome und erreichten hohe Werte in einzelnen Skalen. Nur die Studie NGF0212-Phase 2 wies nach 8 Wochen Rücklaufquoten über 70 % auf und wurde für die Nutzenbewertung herangezogen. Bezogen auf die Veränderung zu Baseline zeigte sich für den Gesamtscore

kein statistisch signifikantes Ergebnis. Für zwei Subskalen (Brennen oder Stechen und Augenschmerzen) lag zwar ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten Cenegermin vor; der Effekt blieb jedoch unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Therapieabbruch wegen UE

In der Studie NGF0212-Phase 2 brachen 8 Patienten (15,4 %) der Cenegermingruppe und 4 Patienten (7,7 %) der Kontrollgruppe die Therapie aufgrund von UE ab. In der Studie NGF0214 lag die Rate an Therapieabbrüchern aufgrund von UE bei 21 % in der Cenegermingruppe (n=5) und bei 29 % in der Vehikelgruppe (n=7).

Insgesamt zeigte die Metaanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cenegermin zur Behandlung der mittelschweren oder schweren neurotrophen Keratitis erwachsener Patienten, liegen aus den Studien NGF0212 und NGF0214 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In den Studien wurde Cenegermin mit einem Vehikel, dessen Zusammensetzung annähernd vergleichbar mit der einer künstlichen Tränenflüssigkeit ist, verglichen.

Bis auf den Endpunkt vollständige Heilung des Hornhautepithels in der Kategorie Morbidität, konnten für die anderen Endpunkte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Der Endpunkt „vollständige Heilung des Hornhautepithels“ wird als patientenrelevant eingestuft und zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die vergleichende Behandlungsdauer von 8 Wochen war zu kurz, um die Nachhaltigkeit des Effektes hinsichtlich des Wiederauftretens von Hornhautdefekten zu beurteilen und eine Vermeidung von Folgeschäden nachzuweisen. Dazu wäre ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig, um belastbare Aussagen zum Effekt von Cenegermin im Vergleich zu einer Kontrolle in Bezug auf die Entwicklung der Erkrankung zu generieren. Darüber hinaus erschwert eine hohe Rate an Studienabbrüchern in beiden Studienarmen die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, so dass die Größe des Effektes hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht sicher quantifizierbar ist. Jedoch stellt unter Berücksichtigung der Verteilung der Therapie- bzw. Studienabbrücher zwischen den Gruppen und den berichteten Abbruchgründen die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Imputation der fehlenden Werte als Nonresponse eine konservative Schätzung des Therapieeffektes dar.

In Bezug auf die Nebenwirkungen ist festzustellen, dass die berichteten unerwünschten Ereignisse ebenso als Symptome der Erkrankung auftreten könnten. Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit Cenegermin und mit Vehikel behandelten Patienten auf.

Vor dem Hintergrund der genannten Unsicherheiten ist eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der

Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. In der Gesamtbewertung wird für Cenegermin zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer oder schwerer neurotropher Keratitis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

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

Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die epidemiologische Datenlage zur neurotrophen Keratitis ist erheblich eingeschränkt und es wird auf eine narrative Übersichtsarbeit zurückgegriffen. Die angegebenen Patientenzahlen stellen sehr wahrscheinlich eine Unterschätzung dar, da die Schätzung nur einen Teil möglicher zugrundeliegender Erkrankungen und Umstände berücksichtigt.

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 Oxervate® (Wirkstoff: Cenegermin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. März 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004209/WC500232105.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cenegermin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit neurotropher Keratitis erfahrene Augenärztinnen und Augenärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2018).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungszyklus	Behandlungstage/Jahr
Cenegermin	6 x täglich 1 Tropfen	8 Wochen	56

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Mehrdosen-Durchstechflaschen/ Packung	Durchstechflaschen / Tag	Jahresdurchschnittsverbrauch Durchstechflaschen
Cenegermin	7	1	56

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cenegermin	2.824,71 €	1,77 €	158,05 €	2.664,89 €

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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

Am 14. November 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cenegermin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Februar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des

G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. März 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 20. März 2018 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 24. April 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	13. März 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	27. März 2018 4. April 2018 17. April 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Mai 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken