

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 -
Aclidiniumbromid**

Vom 21. März 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
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. 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 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Acridiniumbromid ist der 1. Oktober 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 1. Oktober 2012 abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Acridiniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren

vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Acridiniumbromid 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 Acridiniumbromid (Bretaris®Genuair/Eklira®Genuair) gemäß Fachinformation (Stand: 20.Juli 2012):

„Bretaris Genuair / Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten ab Therapiestufe II

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)

Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

b) Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide

Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

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

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

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

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

Begründung:

Die Therapie der COPD orientiert sich an einem Stufenschema, welches die Ausprägung der Symptomatik der Patienten und Patientinnen und der respiratorischen Insuffizienz als diagnostisches Kriterium berücksichtigt. Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 wird in der ersten Therapiestufe der Einsatz von kurzwirksamen Bronchodilatoren nach Bedarf empfohlen. Ab der Therapiestufe II sind lang wirksame Bronchodilatoren in der regelmäßigen Behandlung indiziert. Inhalative Corticosteroide sind ab Stufe III bei Auftreten wiederholter Exazerbationen zusätzlich zur bronchodilatatorischen Dauertherapie angezeigt und ab Therapiestufe IV können weitere ergänzende, ggf. nicht medikamentöse Maßnahmen im Einzelfall erforderlich sein.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die unterschiedlichen Therapiestufen der COPD berücksichtigt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Acridiniumbromid liegt keine Einschränkung hinsichtlich der Schweregrade der COPD vor. Jedoch wird eine Behandlung mit Acridiniumbromid unter Berücksichtigung der empfohlenen Stufentherapie aufgrund der im zugelassenen Indikationsgebiet formulierten Anwendung „[...] als bronchodilatatorische Dauertherapie [...]“ erst ab Therapiestufe II indiziert sein. Folglich ist eine Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Therapiestufe I entbehrlich.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die o.g. Kriterien der Verfahrensordnung berücksichtigt.

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Prinzipiell sind für die COPD Wirkstoffe aus folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:

- kurzwirksame selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, (Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol)
- langwirksame selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten (Salmeterol, Formoterol, Indacaterol, Bambuterol, Clenbuterol)
- kurz- und langwirksame Anticholinergika (Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Glycopyrroniumbromid)
- Inhalative Glucocorticoide (Beclometason, Budesonid, Fluticason)

- Xanthine (Theophyllin, Aminophyllin)
- Phosphodiesterase-Inhibitoren (Roflumilast)

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Es liegt im Anwendungsgebiet COPD ein Beschluss über die Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen, Teil II: COPD (letzte Aktualisierung vom 15.10.2009) vor.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Schweregrad der Erkrankung diverse Wirkstoffklassen zur Verfügung. Kurzwirksame inhalative Bronchodilatoren wie selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten oder Anticholinergika gehören mit zur Basistherapie in der Behandlung der COPD und werden in allen Therapiestufen nach Bedarf hauptsächlich zur kurzfristigen Symptombehandlung eingesetzt. Somit kommen diese Substanzen als alleinige Vergleichstherapie für den kontinuierlich einzusetzenden langwirksamen Bronchodilatator Acridiniumbromid nicht in Betracht. Neben Tiotropiumbromid ist seit 2012 als weiteres langwirksames Anticholinergikum Glycopyrroniumbromid verfügbar. Bislang liegen noch keine ausreichenden Erfahrungswerte für die Anwendung von Glycopyrroniumbromid vor, sodass der Einsatz dieses Wirkstoffes noch nicht in der praktischen Anwendung etabliert gilt und deshalb nicht für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Erwägung gezogen wird. Xantine (insbesondere Theophyllin) haben im Vergleich zu Beta2-Adrenozeptor-Agonisten und Anticholinergika schwach ausgeprägte bronchodilatatorische Effekte. Hinzu kommt die relativ geringe therapeutische Breite des Wirkstoffes. Gemäß Leitlinien wird eine Anwendung von Theophyllin erst nach Einsatz von Beta2-Adrenozeptor-Agonisten und Anticholinergika empfohlen und kommt folglich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Roflumilast ist gemäß Zulassung für Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie indiziert. Da im vorliegenden Fall nur ein kleiner Teil des Anwendungsgebietes umfasst ist, kommt Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Es stehen für die Behandlung der COPD langwirksame Bronchodilatoren mit guter Evidenzlage zur Verfügung. Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten werden am häufigsten die Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol empfohlen, während aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika nur Tiotropium zur Auswahl steht. Für diese Wirkstoffe konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Steigerung der Lebensqualität und Reduktion von Exazerbationen gezeigt werden. Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils werden diese Wirkstoffe gleichermaßen für die Therapie der COPD bevorzugt empfohlen und stellen somit gleichwertig zur Auswahl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Inhalative Glucocorticoide sind gemäß Leitlinien erst bei symptomatischen COPD – Patienten ab Schweregrad III und einer erhöhten Exazerbationsrate empfohlen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

zu 5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt im vorliegenden Fall nicht zur Anwendung, da aufgrund des vorliegenden Evidenzkörpers, des Empfehlungsgrades der Wirkstoffe sowie ihres Stellenwertes in der COPD Therapie die Wirkstoffe Salmeterol, Formoterol und Tiotropium sowohl als Einzelsubstanz als auch gegebenenfalls in Kombination als zweckmäßig in der Behandlung der COPD gelten. Für die Gruppe der inhalativen Corticosteroide gilt ein Festbetrag.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zwei¹ direkt vergleichende randomisierte Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Acclidiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid vorgelegt. Aufgrund der Studiendauer von zwei bzw. sechs Wochen wurden beide Studien seitens des G-BA für nicht geeignet erachtet, den Zusatznutzen der bronchodilatatorischen Dauertherapie mit Acclidiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid zu belegen. Die Studiendauer der vorgelegten Studien war nicht ausreichend lang, um bei der chronisch progressiv verlaufenden Erkrankung COPD einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte zu belegen, insbesondere da es sich bei Acclidiniumbromid um einen dauerhaft einzusetzendes Arzneimittel handelt.

Sowohl in Empfehlungen zur Entwicklung von Arzneimitteln in der Behandlung der COPD der EMA² als auch der FDA³ wird zur Untersuchung eines Effektes auf Exazerbationen eine Dauer von einem Jahr empfohlen. Diese Empfehlungen schlagen für die Verbesserung der Lungenobstruktion eine Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten bei Bronchodilatoren vor und zur Verbesserung der Symptomatik eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten vor. Gleichzeitig wird jedoch auch angeraten, dass für kurzfristige Effekte auf COPD-Symptome, die in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen gezeigt wurden, eine nachhaltige Wirksamkeit in Studien von mindestens einem Jahr zu zeigen sei.

Dies wird durch die NVL COPD⁴ unterstützt, die unterstreicht, dass der kurzfristige Medikamenteneffekt keine Rückschlüsse auf einen Langzeiteffekt zulässt. Langzeiteffekte sollten in Zeiträumen von mehr als einem Jahr untersucht werden.

Folglich werden die direkten Vergleichsstudien von Acclidiniumbromid und Tiotropiumbromid, mit einer Dauer von 2 und 6 Wochen, nicht für den Beleg eines Zusatznutzens herangezogen.

¹ Study M/34273/39 [unveröffentlicht]; Study M/34273/23 2010. [unveröffentlicht]

² European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

³ Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: chronic obstructive pulmonary disease; developing drugs for treatment; draft guidance

⁴ Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD: Langfassung; Version 1.9

Zusätzlich zu den direkt vergleichenden Studien hat der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich von Acclidiniumbromid und Tiotropiumbromid vorgelegt, um die Aussagesicherheit der im direkten Vergleich gewonnenen Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens zu erhöhen (vgl. Abschnitt 4.3.2.1 im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers).

Zahlreiche Diskrepanzen zwischen den aus den Originaldokumenten und den im Modul 4 des Dossiers aufbereiteten Daten führten zu einer mangelhaften Qualität des vorgelegten indirekten Vergleiches, sodass eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Acclidiniumbromid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der im Dossier vorgelegten Daten nicht möglich war. Die Nutzenbewertung erfolgt gemäß § 7 Absatz 1 AM-NutzenV auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Gemäß § 5 Abs.4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs.2 Satz 4 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5.Kap. § 9 Abs.2 VerfO, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind. Demnach sind im Dossier alle Daten und Ergebnisse transparent und nachvollziehbar darzustellen. Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als nicht hinreichend für die Bewertung des Zusatznutzens von Acclidiniumbromid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das IQWiG stellt hierzu in seinem Bericht zur Nutzenbewertung zu Acclidiniumbromid vom 21.12.2012, Bericht Nr.148 (Seite 13), Folgendes fest:

„Der Abgleich der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Ergebnisse zu diesen Studien mit den jeweiligen Originalquellen ergab, dass ein relevanter Teil der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Daten zu den entsprechenden Angaben in den angegebenen Originalquellen diskrepant ist. Zugleich enthält Modul 4 zahlreiche Angaben, die in den Originalquellen nicht auffindbar waren. Im Dossier findet sich weder ein Hinweis darauf, dass diese Zahlen vom pU selbst berechnet wurden, noch finden sich Angaben zur Art der Herleitung. Zu einem großen Teil ließen sich die in Modul 4 angegebenen Zahlen auch nicht offensichtlich aus den Angaben in den Originalquellen herleiten.

Dies führte dazu, dass für mehrere vom pU dargestellte Endpunkte, insbesondere die Endpunkte zum Nutzen, entweder nicht die korrekten Zahlen in die jeweils resultierende Netzwerk Meta-Analyse eingingen oder sich dies nicht überprüfen ließ. Für einen Großteil dieser Endpunkte war das Ergebnis der Netzwerk Meta-Analyse dadurch nicht verwertbar. Darüber hinaus wurden in mehreren Fällen die Ergebnisse von Studien zu verschiedenen Endpunkten nicht in der Bewertung berücksichtigt, obwohl entsprechende Ergebnisse in der Originalquelle verfügbar waren.

Zusammenfassend ist wegen der oben beschriebenen Mängel eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Acclidinium auf Basis des in Modul 4 des Dossiers vorgelegten indirekten Vergleichs mit Tiotropium nicht möglich.“

Gemäß § 35a Abs.1 Satz 3 SGB V hat der pharmazeutische Unternehmer die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise fristgerecht spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens vorzulegen. Danach ist ein Nachreichen von für die Nutzenbewertung relevanten Daten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung, um inhaltlich unzureichende Darlegungen zum Zusatznutzen zu berichtigen, grundsätzlich ausgeschlossen, sofern der pharmazeutische Unternehmer im Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels über diese Daten verfügt. So liegt es hier. Der Unternehmer hat eine Vielzahl an korrigierten Daten nachgereicht, die ursprünglich im Dossier von ihm hätten dargestellt werden können und müssen. Vor diesem Hintergrund können die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten für die Bewertung nicht mehr berücksichtigt werden.

Aber selbst dann, wenn man die nachgereichten Daten in die Nutzenbewertung des Arzneimittels miteinbeziehen würde, würde dies eine Änderung des Ergebnisses der Nutzenbewertung nicht rechtfertigen.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde vorgetragen, dass die Inkonsistenzen nur geringe Auswirkungen auf die Ergebnisse des indirekten Vergleiches haben. Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches können jedoch für keinen untersuchten Endpunkt einen Zusatznutzen von Acridiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid belegen. Ausgehend hiervon macht der pharmazeutische Unternehmer auch nicht geltend, dass Acridiniumbromid einen Zusatznutzen aufweist. Soweit er allerdings aufgrund des indirekten Vergleiches eine Gleichwertigkeit beider Arzneimittel in Anspruch nimmt, erweist sich diese Aussage aufgrund der vorbeschriebenen Mängel des Dossiers als nicht nachvollziehbar.

Zudem wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung für den indirekten Vergleich Studien eingeschlossen, die eine zu kurze Studiendauer aufwiesen, zum anderen wurden Studienergebnisse aus Studien mit einer Studiendauer länger als 26 Wochen fast unberücksichtigt gelassen und diese Evidenz nicht in Erwägung gezogen. Aufgrund dieser Problematik sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches des Weiteren nur eingeschränkt bewertbar.

Folglich ist der vorgelegte indirekte Vergleich nicht für den Beleg eines Zusatznutzens von Acridiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid geeignet.

Ungeachtet der Tatsache, dass die vorgelegten direkten und indirekten Vergleiche nicht geeignet sind, einen Zusatznutzen von Acridiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid zu belegen, sind bei der Bewertung der Ergebnisse nicht alle patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt worden. Wesentliche Ziele der COPD-Behandlung sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität. In den im Dossier dargelegten Acridiniumbromid – Studien wurde kein Instrument zur Messung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt. Somit liegen zu diesem Endpunkt für Acridiniumbromid keine Angaben vor.

Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer die Veränderung der Einsekundenkapazität (FEV1) und Behandlungszufriedenheit als patientenrelevante Endpunkte an.

FEV1 wird als wichtiger Parameter zur Diagnostik der COPD, zur Einteilung des Schweregrades und zur Messung der Lungenfunktion angesehen. Inwiefern sich jedoch die Veränderung des FEV1 auf Endpunkte, wie die körperliche Belastbarkeit, COPD – Symptomatik oder Lebensqualität auswirkt, bleibt unklar und wurde im Dossier nicht hinreichend begründet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinen Studien zur Messung der Lebensqualität den SGRQ-Fragebogen (Saint George's Respiratory Questionnaire) verwendet, jedoch war die Qualität der Datenaufbereitung aus oben genannten Gründen, nicht geeignet, eine Auswertung der Daten zu ermöglichen. Weiterhin wertet der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpräferenz bezüglich der Verwendung eines Inhalators als Surrogat für die Lebensqualität unter dem Aspekt der Behandlungszufriedenheit aus. Ein Fragebogen zur Ermittlung der Patientenpräferenz ist nicht geeignet, gesundheitsbezogene Lebensqualität valide zu erfassen. Vorteile, die sich aus dessen Handhabung ergeben, sollten sich in klinischen Effekten, wie der Reduktion von Nebenwirkungen oder COPD – Symptomen widerspiegeln. Die Zulassung für Acridiniumbromid erfolgte in Verbindung mit dem dazugehörigen Applikationsgerätes, sodass die Effekte des Arzneimittels unmittelbar damit verbunden sind. Eine separate Bewertung der Vorteile des Inhalators ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen für das Arzneimittel zu belegen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Acridiniumbromid wie folgt bewertet:

Für Acridiniumbromid ist kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt.

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

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

In welchem Verhältnis sich die Patienten auf die einzelnen Therapiestufen verteilen, kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beziehen sich auf die Angaben aus der Fachinformation und dem EPAR.

In die für Acridiniumbromid durchgeführten Studien wurden nur wenige Patienten mit schwerer COPD eingeschlossen, sodass für Patienten der Therapiestufe IV nur sehr eingeschränkt Daten aus klinischen Studien zur Verfügung stehen.

2.4 Therapiekosten

Hinsichtlich der Behandlungsdauer und des Verbrauchs für die einzelnen Arzneimittel wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Einzeldosen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Kosten der Arzneimittel:

Die Angaben zu den Therapiekosten basieren auf den Daten der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2013).

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

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 2,05 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Bei Fluticason handelt es sich zwar um ein patentfreies Arzneimittel, welches der Festbetragsgruppenregelung unterliegt, jedoch befinden sich neben dem Originalpräparat Flutide® und Importarzneimitteln keine generischen Präparate auf dem deutschen Markt. Unter Anlegung der Kriterien, die der GKV-Spitzenverband auf der Grundlage des § 130a Abs. 3b Satz 4 i.V.m. Abs. 3a Satz 8 SGB V mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie in dem Leitfaden zum Herstellerabschlag definiert hat, wird Fluticason als ein solitäres Fertigarzneimittel angesehen, das keinem Generikawettbewerb unterliegt. (http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rueckabwicklung_generika_abschlag/rueckabwicklung_generika_abschlag.jsp ; letzter Zugriff 29.08.2012).

Damit sind die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V für die Berechnung eines Generikaabschlags nicht erfüllt. Aufgrund dessen entfällt bei der Kostendarstellung im Beschluss über die Nutzenbewertung von Acridiniumbromid ein Abzug der Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V bei Fluticason.

Aufgrund der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe für die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit exemplarisch die Kosten für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason dargestellt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer ärztlichen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Almirall Hermal GmbH hat mit Schreiben vom 28. März 2012 eingegangen am 29. März 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. Mai 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. September 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. Oktober 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Acridiniumbromid ist 1. Oktober 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 01. Oktober 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Acridiniumbromid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 21. Dezember 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. März 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	2. Mai 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Februar 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. März 2013 19. März 2013 (Februar?)	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	21. März 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken