

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab

Vom 17. Dezember 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Januar 2016 (BAnz AT 23.02.2016 B 4), wie folgt zu ändern:

- I. Der Therapiehinweis zu Omalizumab in Anlage IV der AM-RL wird wie folgt geändert:
 1. In der Überschrift werden nach der Angabe „(Xolair®)“ die Wörter „bei Asthma bronchiale“ eingefügt.
 2. Der Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ wird wie folgt geändert:
 - a. Absatz 1 wird in Ziffer 2. „Kindern (6 bis < 12 Jahre)“ wie folgt geändert:
 - aa. Dem Wortlaut im zweiten Spiegelstrich wird das Wort „und“ angefügt.
 - bb. Im dritten Spiegelstrich werden die Wörter „als auch“ gestrichen.
 - b. Nach Absatz 1 wird folgender Absatz 2 eingefügt:

„Omalizumab (150 mg Injektionslösung) ist zugelassen als Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika.¹“
 - c. Der Erläuterungstext zu Fußnote „¹“ wird wie folgt gefasst:

„Dieses Indikationsgebiet ist nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.“
 - d. Der bisherige Absatz 2 wird zu Absatz 3.
 - e. Nach Absatz 3 (neu) wird folgender Absatz 4 angefügt:

„Ein im Juni 2000 gestellter Antrag auf Zulassung für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis ist aufgrund der negativen Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde vom Hersteller zurückgezogen worden. In diesem Anwendungsgebiet ist ein Off-Label-Use grundsätzlich durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ausgeschlossen.“
 3. Der Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ wird wie folgt geändert:
 - a. Dem Wortlaut wird folgender Absatz 1 vorangestellt:

„Der Therapiehinweis bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale.“

- b. Die bisherigen Absätze 1 bis 13 werden zu den Absätzen 2 bis 14.
 - c. In Absatz 4 (neu) wird die Angabe „oder 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich“ ersetzt durch die Angabe „oder 600 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unzweckmäßig“.
 - d. Absatz 11 (neu) wird wie folgt gefasst:
„Die Verordnung von Omalizumab ist nur unter den zuvor genannten Voraussetzungen wirtschaftlich.“
 - e. Absatz 12 (neu) wird wie folgt geändert:
 - aa. Satz 1 wird wie folgt gefasst:
„Bezüglich der Zweckmäßigkeit ist darüber hinaus zu beachten, dass die doppelblinde randomisierte Zulassungsstudie (Humbert 2005) für Jugendliche und Erwachsene bei Asthma keine statistisch signifikante Überlegenheit für den primären Endpunkt der Asthmaexazerbationsrate ergab.“
 - bb. Satz 4 wird wie folgt gefasst:
„Bei der Therapieentscheidung ist auch die mangelnde Konsistenz der Ergebnisse zu berücksichtigen (siehe Abschnitt Wirksamkeit, Jugendliche und Erwachsene).“
 - f. Absatz 13 (neu) wird wie folgt geändert:
 - aa. In Satz 1 wird das Wort „Nur“ gestrichen und nach dem Wort „Hauptstudie“ die Angabe „(Lanier 2009)“ eingefügt.
 - bb. In Satz 2 wird nach dem Wort „erreicht“ die Angabe „,“ ersetzt durch die Angabe „;“ und dem Wortlaut die Angabe „(siehe Abschnitt Wirksamkeit, Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren)“ angefügt.
 - g. Absatz 14 (neu) wird gestrichen.
4. Der Abschnitt „Kosten“ wird wie folgt geändert:
- a. Absatz 2 wird gestrichen.
 - b. Der bisherige Absatz 3 wird zu Absatz 2.
 - c. In Absatz 2 (neu) wird die Angabe „rund 6.200 € und 50.200 €“ ersetzt durch die Angabe „rund 3.400 € und 50.300 €“.
 - d. Die Tabelle „Injektion alle 4 Wochen (13 Injektionen pro Jahr)“ wird wie folgt geändert:
 - aa. Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

„IgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
≥ 30 - 100 I.E./ml	≥ 20 - 0 kg	263,67 €	3.427,71 €
	> 40 - 90 kg	484,00 €	6.292,00 €
	> 90 - 150 kg	968,00 €	12.584,00 €
> 100 - 200 I.E./ml	≥ 20 - 40 kg	484,00 €	6.292,00 €
	> 40 - 90 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 90 - 125 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 125 - 150 kg	1.936,00 €	25.168,00 €

> 200 - 300 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	484,00 €	6.292,00 €
	> 30 - 40 kg	747,67 €	9.719,71 €
	> 40 - 60 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 60 - 90 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 90 - 125 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 300 - 400 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	747,67 €	9.719,71 €
	> 30 - 40 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 40 - 70 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 70 - 90 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 400 - 500 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	747,67 €	9.719,71 €
	> 25 - 30 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 30 - 50 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 50 - 70 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 500 - 600 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 40 - 60 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 600 - 700 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 40 - 50 kg	1.936,00 €	25.168,00 €

bb. Der Erläuterungstext zur Fußnote „*“ wird wie folgt gefasst:

„* Berechnungsgrundlage Xolair® 150 mg N3 10 Fertigspritzen, Xolair® 75 mg N1 1 Fertigspritze; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.
Stand Lauer-Steuer 1. Oktober 2015“

e. Die Tabelle „Injektion alle 2 Wochen (26 Injektionen pro Jahr)“ wird wie folgt geändert:

aa. Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

„IgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 200 - 300 I.E./ml	> 125 - 150 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
> 300 - 400 I.E./ml	> 90 - 125 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 125 - 150 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
> 400 - 500 I.E./ml	> 70 - 90 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 90 - 125 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 125 - 150 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 500 - 600 I.E./ml	> 60 - 70 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 70 - 90 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 90 - 125 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 600 - 700 I.E./ml	> 25 - 30 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 50 - 60 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 60 - 80 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 80 - 90 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
> 700 - 800 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 30 - 40 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 40 - 50 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 50 - 70 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 70 - 80 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 80 - 90 kg	1.936,00 €	50.336,00 €

> 800 - 900 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 30 - 40 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 40 - 50 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 50 - 60 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 60 - 70 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 70 - 80 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 900 - 1000 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 25 - 30 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 30 - 40 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 40 - 50 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 50 - 60 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 60 - 70 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1000 - 1100 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 25 - 30 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 30 - 40 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 40 - 50 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 50 - 60 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
	> 60 - 70 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1100 - 1200 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 40 - 50 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 50 - 60 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
	> 60 - 70 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1200 - 1300 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 25 - 30 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 40 - 50 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 50 - 60 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1300 - 1500 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 25 - 30 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 30 - 40 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 40 - 50 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
	> 50 - 60 kg	1.936,00 €	50.336,00 €

bb. Der Erläuterungstext zur Fußnote „*“ wird wie folgt gefasst:

„* Berechnungsgrundlage Xolair® 150 mg N3 10 Fertigspritzen, Xolair® 75 mg N1 1 Fertigspritze; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.
Stand Lauer-Taxe 1. Oktober 2015“

5. Der Abschnitt „Wirksamkeit“ wird wie folgt geändert:

- a. In Absatz 1 Satz 1 wird das Wort „nur“ gestrichen und nach dem Wort „Studie“ die Angabe „(Humbert 2005)“ eingefügt.
- b. Absatz 2 wird wie folgt geändert:
 - aa. In Satz 4 werden die Wörter „, die in methodischer Hinsicht kritisch zu sehen ist,“ gestrichen.
 - bb. Dem Satz 4 wird folgender Satz 5 angefügt:

„Nicht geplante Post-hoc-Adjustierungen werden vom G-BA in methodischer Hinsicht kritisch gesehen.“
- c. Nach der Tabelle zu Absatz 5 werden folgende Absätze 6 bis 8 eingefügt:

„Eine offene Studie untersuchte, inwieweit das Ansprechen nach 16-wöchiger Behandlung ein Vorhersagewert für eine anhaltende Response nach einer Behandlung über 32 Wochen ist. Dies war in 83 % der Fälle zutreffend. Sekundäre Endpunkte wie schwere Exazerbationen oder Hospitalisierung und Notfallaufnahme wegen Exazerbationen zeigen eine statistische Überlegenheit von Omalizumab add-on zu OAT (optimized asthma therapy) im Vergleich zu OAT alleine (Bousquet 2011).“

Es gibt eine weitere placebokontrollierte Studie zu Omalizumab in einem add-on Design bei Patienten über 12 Jahren, die der Zulassung entspricht und in der patientenrelevante Endpunkte als primäre Outcome-Parameter gewählt wurden (Rubin 2012). Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer unterstützt.

Rubin untersuchte bei einer kleineren Patientenpopulation die Lebensqualität mit schwerem allergischem Asthma unter Omalizumab (als primären Endpunkt) und fand nach 20 Wochen signifikant bessere Werte unter Omalizumab (n = 72) im Vergleich zu Placebo (n = 36): Asthma Quality of Life (AQLQ)-Score-Veränderung Gruppenunterschied 1,4 (+1,3 vs. -0,1), p < 0,001, keine Angabe des 95 % CI. Diese Studie wurde nicht verblindet durchgeführt, was in Hinblick auf eine mögliche Verzerrung der Bewertung des primären Endpunktes kritisch zu sehen ist. Eine Registrierung der Studie findet sich in der Publikation nicht.“

- d. Die bisherigen Absätze 6 bis 11 werden zu den Absätzen 9 bis 14.
 - e. In Absatz 9 Satz 1 (neu) wird nach dem Wort „Studie“ die Angabe „(Lanier 2009)“ eingefügt.
 - f. Absatz 10 Satz 5 (neu) wird wie folgt gefasst:
 „Die sekundären Endpunkte – die Rate der nächtlichen Asthmasymptomatik, der Gebrauch von Beta-Agonisten, Lungenfunktionsparameter (FEV₁) und die Lebensqualität gemessen mit PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) – unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.“
 - g. Absatz 11 (neu) wird wie folgt geändert:
 - aa. Die Sätze 1 bis 4 werden gestrichen.
 - bb. Im verbleibenden Wortlaut werden die Wörter „Daten bei der FDA“ ersetzt durch die Wörter „Daten der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA“.
 - h. In Absatz 12 (neu) wird die Angabe „mc/d“ ersetzt durch die Angabe „µg/d“.
 - i. In Absatz 14 (neu) werden die Wörter „, wie zum Beispiel Theophylline,“ gestrichen.
6. Der Abschnitt „Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird wie folgt geändert:
- a. Absatz 3 wird wie folgt geändert:
 - aa. In Satz 1 werden nach dem Wort „Nebenwirkungen“ die Wörter „bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“ eingefügt.
 - bb. Dem Satz 1 wird folgender Satz 2 angefügt:
 „In klinischen Studien mit Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen, die vermutlich mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehen, Kopfschmerzen, Fieber und Schmerzen im Oberbauch. Die Schwere der meisten Reaktionen war leicht bis mittelschwer.“
 - b. Absatz 4 wird gestrichen.
 - c. Die bisherigen Absätze 5 bis 17 werden zu den Absätzen 4 bis 16.
 - d. Absatz 4 (neu) wird wie folgt geändert:
 - aa. Dem Wortlaut wird folgender Satz 1 vorangestellt:
 „Unter Omalizumab können anaphylaktische Reaktionen vom Typ I bis hin zum anaphylaktischen Schock, auch noch nach längerer Behandlungsdauer und auch in zeitlichen Abstand zur Injektion, auftreten.“
 - bb. In Satz 2 (neu) werden nach dem Wort „sein“ die Wörter „und die Patienten entsprechend informiert werden“ eingefügt.

- e. In Absatz 5 Satz 1 (neu) werden die Wörter „Selten wurden bei“ ersetzt durch das Wort „Bei“ und nach dem Wort „wurden,“ das Wort „wurden“ eingefügt.
- f. Absatz 10 (neu) wird wie folgt gefasst:
„Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“
- g. In Absatz 11 (neu) wird Satz 3 gestrichen.
- h. Absatz 13 (neu) wird wie folgt gefasst:
„In kontrollierten klinischen Studien und bei Interimsanalysen einer Beobachtungsstudie wurde ein numerisches Ungleichgewicht von arteriellen thromboembolischen Ereignissen (ATE) beobachtet. ATE beinhalteten Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris und kardiovaskulären Tod (einschließlich Tod unbekannter Ursache). In einer neuen gepoolten Analyse betrug das Verhältnis der Häufigkeiten von Omalizumab im Vergleich zu Placebo 1,13 mit einem breiten Konfidenzintervall von 0,24 - 5,71.“

II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Dezember 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken