

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 - Perampanel

Vom 7. März 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	7
4. Verfahrensablauf	7

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 Perampanel ist der 15. September 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 13. September 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Dezember 2012 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 Perampanel 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 Rele-

vanz (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 Perampanel 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Perampanel (Fycompa®) gemäß Fachinformation:

Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

Weitere als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (auch ggf. für einen Teil des Anwendungsgebiets) zugelassene Wirkstoffe:

Clobazam, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Topiramamat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Retigabin.

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist Lamotrigin.

In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Als Zielpopulation gelten Epilepsiepatienten mit Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab 12 Jahren.

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

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Lamotrigin bzw. Topiramate sind als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren zugelassen.

Als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (auch ggf. für einen Teil des Anwendungsgebiets) sind folgende weitere Wirkstoffe zugelassen:

Clobazam, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Retigabin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Für ein Teilgebiet des Anwendungsgebiets „Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“ liegt ein G-BA-Beschluss für den Wirkstoff Retigabin vor. Aufgrund unvollständiger Nachweise galt ein Zusatznutzen von Retigabin als nicht belegt. Dieser Beschluss hat auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Fall keine Auswirkung.

zu 4. Eine systematische Literaturrecherche ergab, dass für die unter 1. genannten Wirkstoffe eine vergleichbare Evidenz vorliegt (siehe Zusammenfassende Dokumentation, D. Anlagen- 2) Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).

zu 5. Sowohl Lamotrigin als auch Topiramate unterliegen der Festbetragsregelung und werden daher als wirtschaftlichere Therapie gegenüber den anderen nach den Kriterien 1 - 4 in Frage kommenden Wirkstoffen eingestuft.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Perampanel wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, jedoch mit der Einschränkung, dass Topiramate als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Ableitung des Zusatznutzens von Perampanel nicht betrachtet wird. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, weil die Zweckmäßigkeit von Topiramate als Vergleichstherapie gegeben ist, wenn es als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin-haltigen Basistherapie verabreicht wird, sofern auch Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin-haltigen Basistherapie gegeben wird.

Die Bewertung erfolgte somit ohne Einschränkung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA.

Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Perampanel versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin bzw. in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, Topiramat eingeschlossen. Alle zu Perampanel identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind placebokontrolliert und allein nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer führt auf Basis dieser Studien einen, von ihm so bezeichneten, direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Teilpopulation von Patienten durch, die als Basistherapie Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhalten haben. Dabei werden Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie einnahmen, mit Patienten verglichen, die Placebo zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie erhalten haben. Da die Basistherapie (also auch die Therapie mit Lamotrigin) in beiden Behandlungsgruppen der untersuchten Teilpopulation identisch ist, unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen also lediglich in der Behandlung mit Perampanel bzw. Placebo. In dem vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Vergleich innerhalb der Teilpopulation handelt es sich somit immer noch um einen placebokontrollierten Vergleich. Ein beobachteter Effekt in einem solchen Vergleich wäre demnach auf einen Unterschied zwischen Perampanel und Placebo zurückzuführen und nicht auf einen Unterschied zwischen Perampanel und Lamotrigin. Für einen adäquaten direkten randomisierten Vergleich mit Lamotrigin als aktiver Kontrolle wäre es jedoch erforderlich, dass alle Patienten eine Basistherapie ohne Lamotrigin erhalten und randomisiert werden auf eine Zusatztherapie mit Perampanel bzw. Lamotrigin. Die präsentierten Daten stellen somit einen Vergleich mit Placebo dar und sind nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.

Auch der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich ist aus den nachfolgend aufgeführten Gründen nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet:

In den indirekten Vergleich gehen aufseiten von Perampanel ausschließlich solche Patienten in die Analysen ein, die gleichzeitig auch Lamotrigin als Teil der Basistherapie erhalten hatten. Für diese Patienten ist nicht Lamotrigin, sondern Topiramat die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zu Perampanel schließt der pharmazeutische Unternehmer, wie schon für den direkten Vergleich, ausschließlich jene Teilpopulation von Patienten aus den 3 Zulassungsstudien ein, die in der Basistherapie Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhielten. Aufseiten von Lamotrigin schließt der pharmazeutische Unternehmer zwei placebokontrollierte Studien ein^{1,2}. Für diese kann ausgeschlossen werden, dass Lamotrigin in der Basistherapie eingesetzt wurde, da Lamotrigin zum einen die zu untersuchende Therapie darstellt und zum anderen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen war.

Somit handelt es sich bei dem indirekten Vergleich aufgrund der Tatsache, dass in den Perampanelarmen der Studien zu Perampanel alle Patienten zusätzlich auch Lamotrigin erhalten hatten, nicht um einen Vergleich von Perampanel als Zusatztherapie mit Lamotrigin als Zusatztherapie. Vielmehr wird hier die Kombination aus Perampanel und Lamotrigin mit Lamotrigin, jeweils als Zusatztherapie zu einer Basistherapie aus antiepileptischen Medikamenten, verglichen. Da davon ausgegangen werden muss, dass ein Behandlungseffekt von Lamotrigin in der Perampanelgruppe zum Tragen kommt, ist es mit diesem Vergleich nicht

¹ Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. *Neurology* 1993; 43(11): 2284-2291.

² Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(2): 312-322.

möglich, den Effekt von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie abzuschätzen.

Da somit weder der direkte Vergleich noch der indirekte Vergleich valide Ergebnisse für die Nutzenbewertung von Perampanel liefern können, ist der Zusatznutzen von Perampanel nicht 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.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

Die Ermittlung von Patientenzahlen erfolgte auf Grundlage von Publikationen zur Prävalenz der Epilepsie in Deutschland³ und dem Anteil von Patienten mit fokalen Anfällen, welcher aus den Angaben internationaler Publikationen ermittelt wurde.

Der Anteil der unter einer initialen Antiepileptika-Therapie nicht anfallsfreien Patienten beträgt nach aktuellen Literaturangaben⁴ ca. 50%.

Aufgrund der genannten Evidenz werden für die GKV-Zielpopulation zwischen ca. 70.600 bis 106.800 Patienten ermittelt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2013).

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Lamotrigin sowie Topiramate jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Die Berechnung erfolgte für die Kosten der Zusatztherapie. Auf die Darstellung der Basistherapie sowie der Titrationsphase wurde verzichtet, da diese jeweils individuell in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten erfolgt.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen (Erhaltungsdosis) als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Bei der Berechnung wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen.

³ Pfäfflin M, May T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurol Rehabil* 2000; 6(2): 77-81

⁴ Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78(20): 1548-1554.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind nicht gegeben.

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 hat mit Schreiben vom 14. Dezember 2011, eingegangen am 16. Dezember 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Februar 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. August 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 Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 13. September 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Perampanel ist der 15. September 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. September 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 Dokuments zum Wirkstoff Perampanel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 14. Dezember 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Dezember 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Januar 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Januar 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 26. Februar 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. März 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	17. Januar 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2012	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	22. Januar 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Februar 2013 19. Februar 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	7. März 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken