

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 – Glycopyrroniumbromid

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 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 16. August 2018 (BAnz AT 12.10.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Glycopyrroniumbromid wie folgt ergänzt:**

Glycopyrroniumbromid

Beschluss vom: 20. September 2018
 In Kraft getreten am: 20. September 2018
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2016):

Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care (BSC):

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Zeller 2012a und Mier 2000: Glycopyrroniumbromid vs. Placebo¹

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Glycopyrroniumbromid		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität				
Gesamt mortalität				
Zeller 2012a	20	0 (0)	18	0 (0)
Mier 2000	39 ^a	0 (0)	39 ^a	0 (0)

¹ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-22), Version 1.0, Stand: 27.06.2018

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Glycopyrroniumbromid			Placebo			Intervention vs. Vergleich
	N	Werte Studie n- begin n MW (SD)	Änderung ^b Studien de MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte Studie n- begin n MW (SD)	Änderung ^b Studien de MW (SD) [95 %-KI]	Effekt [95 %-KI]; p-Wert ^c
Morbidität							
Modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) ^c							
Zeller 2012a ^d (Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4A)	19	- ^e	3,94 (1,95) [2,97; 4,91]	17	- ^e	0,71 (2,14) [-0,43;1,84]	k. A.; < 0,0001 Hedges' g: 1,55 [0,79; 2,30] ^f
Zeller 2012a ^d (Statistisches Review der FDA)	19	6,85 ^g (k. A.)	3,68 (2,23) [k. A.] Wert: 3,18 ^g	17	5,73 ^g (k. A.)	0,61 (1,97) [k. A.] Wert: 5,12 ^h	k. A.; 0,0005 ⁱ Hedges' g: 1,42 [0,68; 2,16] ^e
Mier 2000 ^k	keine verwertbaren Daten ^l						
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Glycopyrroniumbromid			Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		
Nebenwirkungen							
UE							
Zeller 2012a	20	20 (100,0)		18	15 (83,3)		
Mier 2000	36 ^m	25 (69)		30 ^m	5 (17)		
SUE							
Zeller 2012a	20	1 (5,0)		18	0 (0)		
Mier 2000	39 ^a	k. A.		39 ^a	k. A.		
Abbruch wegen UE							
Zeller 2012a	20	1 (5,0)		18	1 (5,6 ^t)		
Mier 2000	39 ⁿ	7 (17,9 ^t)		39 ⁿ	1 (2,6 ^t)		

Endpunktkategorie Endpunkt Studie PT ^o	Glycopyrroniumbromid	Placebo
	Patienten mit Ereignis n (%) N=20	Patienten mit Ereignis n (%) N=18
Nebenwirkungen²		
Häufige UE		
Zeller 2012a ^p		
Erbrechen	6 (30,0)	2 (11,1)
Mundtrockenheit	8 (40,0)	2 (11,1)
Infektion der oberen Atemwege	2 (10,0)	0 (0)
Somnolenz	3 (15,0)	5 (27,8)
Harnretention	3 (15,0)	0 (0)
Nasenverstopfung	6 (30,0)	1 (5,6)
Husten	0 (0)	2 (11,1)
Ausschlag	0 (0)	2 (11,1)
Endpunktkategorie Endpunkt Studie UE-Begriff ^p	Glycopyrroniumbromid	Placebo
	Patienten mit Ereignis n (%) N=39 ^q	Patienten mit Ereignis n (%) N=39 ^q
Nebenwirkungen²		
Häufige UE		
Mier 2000		
Verhaltensänderung ^f	9 (23)	1 ^s (3)
Verstopfung	7 (18)	0 (0)
Übermäßige Trockenheit von Mund und Sekreten	7 (18)	0 (0)
Harnverhalt	5 (13)	0 (0)
Gesichtsrötung	4 ^s (10)	0 (0)
Erbrechen	4 ^s (10)	0 (0)
<p>a: Mier 2000 ist eine Cross-over-Studie. Es sollten alle randomisierten Patienten im Laufe der Studie sowohl Glycopyrroniumbromid als auch Placebo erhalten. Die Angabe zu Patienten mit Ereignis bezieht sich auf den Zeitraum während der Glycopyrroniumbromid- bzw. Placeboeinnahme.</p> <p>b: ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung</p> <p>c: Die Responderanalysen zum mTDS werden nicht dargestellt, da sie mit starken Unsicherheiten belastet sind.</p> <p>d: An den Tagen mit mTDS-Erhebung fanden 4 Erhebungen durch die pflegende Person statt. Die erste um 7 Uhr vor der ersten Dosis, die anderen jeweils 1–2 Stunden nach der Einnahme von Glycopyrroniumbromid / Placebo. Der mTDS-Wert für den Tag der Erhebung ist der Mittelwert der letzten 3 Erhebungen dieses Tages.</p> <p>e: Die vom pharmazeutischen Unternehmer in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse zur Änderung zu Studienende entstammen der Publikation Zeller 2012a. Angaben zu den Werten zu Studienbeginn liegen in der Publikation nicht vor. Die Angaben in Modul 4 A zu den Werten bei Studienbeginn entsprechen Angaben in den Unterlagen der FDA, in denen allerdings andere Änderungswerte berechnet wurden und somit offenbar eine abweichende Methodik benutzt wurde.</p> <p>f: Berechnung des IQWiG</p> <p>g: Für den mTDS-Wert zu Studienbeginn wurden von den pflegenden Personen 3-mal täglich Werte an 2 verschiedenen Tagen innerhalb von 9 Tagen vor Randomisierung erhoben. Der angegebene Wert zu</p>		

² Es werden für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen nur PT bzw. UE-Begriffe dargestellt, die eine absolute Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufweisen.

Studienbeginn ist der Wert des letzten Tages vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
h: Wenn einer der 3 Werte zu Woche 8 bzw. dem letzten Erhebungszeitpunkt fehlte, wurde der fehlende Wert durch den entsprechenden Wert des vorangegangenen Erhebungstages ersetzt. Fehlende Erhebungen eines ganzen Tages wurden durch LOCF ersetzt. Bei Abbruch wegen fehlender Wirksamkeit wurde durch WOCF ersetzt.
i: ANCOVA (Wert zu Studienbeginn als Kovariate)
k: mTDS-Werte wurden am Nachmittag 2 Stunden nach der Einnahme von Glycopyrroniumbromid / Placebo mittels eines Telefonats eines wissenschaftlichen Assistenten mit den Eltern erhoben.
l: In der Publikation finden sich lediglich Daten für den „maximum mean score“. Der Mittelwert des mTDS nach 4 Wochen bei optimierter Dosierung ist lediglich für die Glycopyrroniumbromidtherapie, nicht jedoch für die Placebokontrolle angegeben.
m: Laut Publikation bezogen auf 36 Kinder während der Einnahme von Glycopyrroniumbromid beziehungsweise 30 Kinder während der Einnahme von Placebo. Es liegen keine Angaben dazu vor, warum nicht jeweils 39 Kinder betrachtet werden.
n: Aus der Publikation geht nicht eindeutig hervor, ob sich die Angabe auf die 39 randomisierten Patienten oder auf die 36 unter Glycopyrroniumbromid beziehungsweise 30 unter Placebo bezieht. Bei der Berechnung des Prozentsatzes wurde N = 39 verwendet.
o: MedDRA-Version 10.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
p: UE wurden sowohl von den pflegenden Personen als auch von Ärzten erhoben.
q: Die Angabe zu Patienten mit Ereignis bezieht sich auf den Zeitraum während Glycopyrroniumbromid- bzw. Placeboeinnahme.
r: beinhaltet Schläfrigkeit, Unruhe, Überaktivität, kurze Aufmerksamkeitsspanne, Frustration, Reizbarkeit, Stimmungswechsel, Temperamentsausbrüche, explosives Verhalten, Überempfindlichkeit, Ernsthaftigkeit, Traurigkeit, häufiges Weinen, Angst
s: Berechnung des IQWiG aus der Prozentangabe

FDA: Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mBMRS: Modified Behavioral and Medical Rating Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mTDS: Modified Teacher's Drooling Scale; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WOCF: Worst Observation Carried Forward

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

ca. 2800 – 3100 Patienten

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 Sialanar® (Wirkstoff: Glycopyrroniumbromid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. August 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003883/WC500213309.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glycopyrroniumbromid sollte nur durch in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit neurologischen Erkrankungen erfahrene Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, insbesondere zu möglichen Nebenwirkungen, für medizinisches Fachpersonal sowie für Patienten bzw. Pflegepersonen zur Verfügung zu stellen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glycopyrroniumbromid	1.786,89 – 7.743,19 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. September 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken