

# 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 - Retigabin**

Vom 3. Mai 2012

### Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	4
2.3 Anzahl der Patienten .....	6
2.4 Therapiekosten .....	6
3. 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

Am 15. Mai 2011 wurde das Arzneimittel Trobalt<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Retigabin erstmalig in Verkehr gebracht und in die Lauersteuer aufgenommen. Für den Wirkstoff Retigabin wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum 14. November 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung am 20. März 2012 durchgeführt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Retigabin gemäß Fachinformation:

Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

Weitere für die Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie zugelassene Wirkstoffe:

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

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 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 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

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

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO des G-BA:

1. Lamotrigin, bzw. Topiramamat sind für die Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie zugelassen. Zulassungen in der Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle bei Erwachsenen bestehen auch für andere Antiepileptika (Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin,

Lacosamid, Levetiracetam, Oxacarbazepin, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid).

2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA zu antiepileptischen Wirkstoffen liegen nicht vor.
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).
5. Sowohl Lamotrigin als auch Topiramat unterliegen der Festbetragsregelung und werden daher als wirtschaftlichere Therapie gegenüber den anderen nach den Kriterien 1-4 in Frage kommenden Wirkstoffen eingestuft.

Unter Berücksichtigung der vergleichbaren Evidenz der für die Zusatztherapie zugelassenen Arzneimittel sowie des Aspektes, dass keine der relevanten Leitlinien weder eine eindeutige wirkstoffbezogene Empfehlung für die Auswahl von Antiepileptika in der Zusatztherapie der fokalen Epilepsie ausspricht, noch die Zusatztherapie in eine klare Rangfolge bezüglich (des Zeitpunktes) des therapeutischen Einsatzes der in Frage kommenden Wirkstoffe gliedert, stehen mehrere Alternativen zur Auswahl, weshalb „die wirtschaftlichere Therapie zu wählen“ ist.

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

## 2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Retigabin wie folgt bewertet:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Begründung:

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Retigabin nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Retigabin einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen.

Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Retigabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

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 5 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.

Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als unvollständig: Im Modul 4 war die Fragestellung ausschließlich auf einen indirekten Vergleich gegen Lacosamid ausgerichtet.

Ausgehend davon, dass der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in einer den in Modul 4 festgelegten Anforderungen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 4 Abs.1 Satz 1 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kap. § 9 Abs.2 Satz 2 VerfO), mithin dem pharmazeutischen Unternehmer die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens obliegt, ist der G-BA aufgrund der nicht vollständigen Angaben im Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Retigabin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verpflichtet, anstelle des pharmazeutischen Unternehmers das eingereichte Erkenntnismaterial nach Maßgabe der in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen aufzubereiten und zu bewerten. Diese Aufbereitung erfolgt auch nicht im anschließenden Stellungnahme- und Anhörungsverfahren.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die Möglichkeit einer Beratung nach § 8 AM-NutzenV durch den G-BA, insbesondere zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht in Anspruch genommen.

Die Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Dossier und im Stellungnahmeverfahren nicht hinreichend begründet. Aus der Zulassung selbst ergibt sich nicht zwingend, dass Retigabin ausschließlich für refraktäre Patienten, d.h. Patienten, welche trotz vorbestehender medikamentöser Therapie mit mindestens zwei Antiepileptika in Mono-oder Kombinationstherapie nicht anfallsfrei wurden, in Betracht kommt; allein aus dem Begriff Zusatztherapie läßt sich eine solche Einschränkung nicht ableiten. Das zugelassene Anwendungsgebiet ist vielmehr so allgemein gefaßt, dass es die Anwendung von Retigabin weder auf therapierrefraktäre Patienten beschränkt noch diese Patientengruppe eindeutig von einer Behandlung mit dem Arzneimittel ausschließt. Darüber hinaus läßt sich nicht feststellen, dass in medizinischer Wissenschaft und Praxis ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens darüber besteht, dass Lacosamid in dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Retigabin als zweckmäßige Vergleichstherapie i.S.d. Kriterien des 5.Kap. § 6 VerfO anzusehen ist.

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgeschoben und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Abs.1 Satz 4 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Abs.4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt. Dem entsprechend bestimmt 5. Kapitel, § 17 Abs.1 Satz 2 VerfO, dass, wenn der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung

zu dem für die Vorlage des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt die erforderlichen Nachweise nicht oder nicht vollständig vorlegt, der G-BA die Feststellung trifft, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt.

Dies gilt ausnahmsweise nicht, wenn das Arzneimittel in der Nutzenbewertung unter Gesichtspunkten bewertet wird, die für den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorhersehbar waren. In solchen Fällen besteht die Möglichkeit, im Stellungnahmeverfahren ergänzende Bewertungen einzureichen, die vom G-BA bei der abschließenden Entscheidung berücksichtigt werden.

Die Möglichkeit, gestützt auf die Nachreichung nicht vollständig vorgelegter Nachweise, eine erneute Nutzenbewertung zu beantragen, besteht nicht. Dies folgt aus § 35a Abs.5 SGB V, der abschließend regelt, unter welchen Voraussetzungen eine erneute Nutzenbewertung beantragt werden kann. Danach kann der pharmazeutische Unternehmer eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist. Ausgehend vom Sinn und Zweck der Norm vermögen danach nur solche, in der Regel durch wissenschaftlich einwandfrei geführte klinische Studien vermittelte Erkenntnisse, eine erneute Nutzenbewertung zu rechtfertigen, die sich zeitlich nach dem Beschluss über die Nutzenbewertung ergeben haben.

Abweichend von diesem Grundsatz hält es der G-BA ausnahmsweise in der Anfangsphase nach Inkrafttreten der maßgeblichen gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen zur frühen Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Neuheit des Bewertungsverfahrens und der daraus möglicherweise resultierenden Einstellungsschwierigkeiten im Hinblick auf die im 5. Kapitel der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen unter Berücksichtigung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes für angemessen, pharmazeutischen Unternehmern, deren Dossier als nicht vollständig im Sinne des § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V beurteilt worden ist, in analoger Anwendung des § 35a Abs.5 SGB V die Möglichkeit einzuräumen, ein Jahr nach dem Beschluss gemäß § 35a Abs.3 i.V.m. Abs.1 Satz 5 SGB V, eine erneute Nutzenbewertung unter Vorlage eines um die fehlenden Nachweise vervollständigten Dossiers zu beantragen.

### 2.3 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Bei diesen 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.

### 2.4 Therapiekosten

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.

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

### 3. Verfahrensablauf

Der G-BA hat mit Schreiben vom 27. April 2011 den pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG aufgefordert, rechtzeitig, d.h. spätestens zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens von Trobalt<sup>®</sup>, ein vollständiges Dossier einzureichen. Der Wirkstoff Retigabin wurde am 15. Mai 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Mai 2011 ein Dossier eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Schreiben vom 16. Mai 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 20. Januar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 10. Mai 2011 eingereichten Dossiers fand am 3. August 2011 statt. Das abschließende Dossier wurde am 14. November 2011 vom pharmazeutischen Unternehmer eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. November 2011 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 Retigabin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2012 übermittelt, am 15. Februar 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen lief bis zum 7. März 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 20. März 2012 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 23. April 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 03. Mai 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

**Zeitlicher Beratungsverlauf:**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	02. August 2011	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Inhalt und Vollständigkeit des Dossiers für das Beratungsgespräch nach § 10 AM- NutzenV
AG § 35a	13. März 2012	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beratung über das weitere Vorgehen
AG § 35a	27. März 2012 17. April 2012	Beratung über die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens und Vorbereitung einer Beschlussvorlage
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2012	Beratung und Konsentierung der Beschluss- vorlage
Plenum	03. Mai 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Mai 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess