

# 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 - Mirabegron**

Vom 20. November 2014

## 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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Mirabegron ist der 1. Juni 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. Mai 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Mirabegron 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Mirabegron 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 Mirabegron (Betmiga®) gemäß Fachinformation:

Betmiga® ist angezeigt zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, „overactive bladder“) auftreten können.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Symptomen der überaktiven Blase wie Dranginkontinenz und/oder vermehrter Harndrang ist die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Darifenacin oder Fesoterodin oder Propiverin oder Solifenacin oder Tolterodin oder Trosipiumchlorid.

### 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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

### zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, „overactive bladder“) auftreten zugelassene Wirkstoffe: Flavoxat, Darifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipiumchlorid.

### zu 2. Beckenbodentraining ist bei Harninkontinenz zu Lasten der GKV verordnungsfähig.

### zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.

### zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Die wissenschaftliche Evidenz ergab keine Hinweise auf eine eindeutige therapeutische Überlegenheit eines der 8 für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel Flavoxat, Darifenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipiumchlorid. Aus der Gruppe der Antimuskarinika kommt der Wirkstoff Oxybutynin aufgrund des in den direkt vergleichenden Studien konsistent häufigeren Auftretens der UAW Mundtrockenheit und der häufigeren Therapieabbrüche als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

Der im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoff Flavoxat ist als OTC-Arzneimittel nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig und kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

## Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens 5 vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingereicht, die Studie 178-CL-049 (TAURUS) mit einer Studiendauer von 52 Wochen, sowie 4 Studien mit einer Laufzeit von jeweils 12 Wochen: 178-CL-044 (DRAGON), 178-CL-046 (SCORPIO), 178-CL-048 und 178-CL-090. In Hinblick auf die erforderliche lange Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet wurden primär die Daten der Langzeitstudie 049 nach 12 Monaten herangezogen. Die Studie 049 war eine verblindete, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Mirabegron wurde in 2 Studienarmen jeweils zu 50 mg bzw. zu 100 mg täglich verabreicht. Für die Nutzenbewertung werden die Daten der Patienten aus dem Studienarm herangezogen, in dem zulassungskonform mit 50 mg Mirabegron (N = 815) täglich behandelt wurde. Die Patienten im Vergleichsarm (N = 813) erhielten Tolterodin retard 4 mg einmal täglich. Die Studie war multizentrisch angelegt, eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit

Symptomen der ÜAB, von denen mehr als 80 % zuvor bereits eine der vorhergehenden Studien des pU zu Mirabegron durchlaufen hatten. Dies stellt keine wesentliche Verzerrung dar, da sich aus der Zulassung von Mirabegron keinerlei Einschränkungen hinsichtlich einer Vorbehandlung der Symptome der überaktiven Blase ergeben. Die Patienten der Studie 049 wurden nach einer 30-tägigen Wash-out-Phase und einer 2-wöchigen Placebo-run-in-Phase zu einem der Behandlungsarme randomisiert. Somit ist von Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen auszugehen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirabegron wie folgt bewertet:

Für die symptomatische Therapie mit Mirabegron von Patienten mit imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, „overactive bladder“) auftreten, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

#### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität waren die Ergebnisunterschiede bei einer insgesamt geringen Ereignisrate zum Auswertungszeitpunkt 52 Wochen nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Mirabegron im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### Morbidität

Die Belastung der Patienten durch Symptome der überaktiven Blase wurde mit den Fragebögen Perception of Bladder Condition (PPBC) und Overactive Bladder Questionnaire (OABq) erhoben. In beiden Instrumenten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Häufigkeiten der Ereignisse Miktionen, imperativer Harndrang und nächtliche Miktionen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zu den Endpunkten Häufigkeit von Inkontinenz- und Dranginkontinenz-Episoden lagen im vom pU vorgelegten Dossier nur Daten für die Studienteilpopulation der Patienten vor, die bereits zu Studienbeginn an Inkontinenz litten. Da es möglich ist, dass im Verlauf der Studie auch bei den Patienten Inkontinenz bzw. Dranginkontinenz-Symptomatik auftritt, die zu Studienbeginn noch keine entsprechenden Symptome aufwiesen, sind die Daten der Gesamtpopulation für eine Beurteilung erforderlich. Da diese fehlen, können die Ergebnisse für die Teilpopulation nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie vorgelegt. In den nachgereichten Auswertungen fehlen eine deskriptive Darstellung der Daten, die eine Bewertung der zugrunde liegenden Verteilung erlauben und eine genaue Beschreibung der verwendeten statistischen Methoden und der zugrunde liegenden Annahmen. Weiterhin fehlen Informationen zum Anteil von fehlenden Werten in der Auswertung sowie eine Diskussion des verwendeten Ersetzungsverfahrens fehlender Werte. Aufgrund der fehlenden Angaben sind die vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz auf Basis der verfügbaren Informationen nicht sinnvoll interpretierbar. Hinsichtlich dieser Endpunkte ist die gleiche Wirksamkeit von Mirabegron nicht mit hinreichender Sicherheit belegt.

Zusammenfassend lassen sich aus den Daten zur Morbidität keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie 049 durch den Fragebogen Overactive Bladder Questionnaire (OABq) erhoben. Es zeigten sich im Studienverlauf weder im Gesamtscore des OABq noch in den einzelnen Domänen ein statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Mirabegron im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Lebensqualität nicht belegt.

### Nebenwirkungen

Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUE und Studienabbruch wegen UE finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das UE Mundtrockenheit war für die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin behandelte Gruppe statistisch signifikant häufiger. Die Häufigkeit des Studienabbruchs wegen Mundtrockenheit unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und betraf mit 0,4 % bzw. 0,5 % nur einen kleinen Anteil der Patienten. Für weitere anticholinerge Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Darüber hinaus fehlen Subgruppenanalysen für spezifische Patientengruppen, insbesondere für neurologisch, z. B. an Morbus Parkinson oder multipler Sklerose, erkrankte Patienten, und für solche mit Polypharmazie.

In der Gesamtbetrachtung ist ein Abwägen von Zusatznutzen und Schaden nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Zielpopulation: ca. 7 422 000 Patienten

Bei den Angaben der Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Abschätzung ist allerdings mit Unsicherheit in unbekannter Größenordnung behaftet. Wahrscheinlich liegt eine Überschätzung vor: Aus der Literatur lassen sich keine Aussagen zur Behandlungsbedürftigkeit der Symptome der ÜAB ableiten<sup>2</sup> und es gibt Hinweise, dass nur ein geringer Teil der Patienten mit ÜAB medikamentös behandelt werden<sup>3</sup>.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

---

<sup>2</sup> Irwin DE et al.. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol 2006; 50(6): 1306-1314.

<sup>3</sup> Milsom I et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001; 87(9): 760-766.

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Betmiga® (Wirkstoff: Mirabegron) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Oktober 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002388/WC500137309.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf)

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2014).

##### Kosten der Arzneimittel:

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Es wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen. Als Behandlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

##### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 8. Mai 2013 eingegangen am 10. Mai 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juni 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 17. Juni 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. Mai 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 28. Mai 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Mirabegron ist der 1. Juni 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Juni 2014 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 Mirabegron beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Oktober 2014 statt.

Mit Schreiben vom 6. Oktober 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. Oktober 2014 übermittelt.

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 11. November 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	30. September 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Oktober 2014 21. Oktober 2014 4. November 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. November 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL



Berlin, den 20. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken