



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 – Glycopyrroniumbromid

Vom 20. September 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glycopyrroniumbromid (Sialanar®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
	2.4 Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekosten	11
4.	Verfahrensablauf	11

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 folgenden 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

Der Wirkstoff Glycopyrroniumbromid gilt, da für ihn gemäß Artikel 38 Abs.1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel - eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 VerO.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Glycopyrroniumbromid ist der 1. April 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerO am 28. März 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juli 2018 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 Glycopyrroniumbromid 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Glycopyrroniumbromid 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glycopyrroniumbromid (Sialanar®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen ist:

- 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.

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 dagegensprechen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen.

Zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen unter anderem eine funktionelle Dysphagietherapie in Betracht, falls eine ausreichende Kooperationsfähigkeit gegeben ist.

Zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.

Zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen. Weiterhin liegen keine Therapieempfehlungen in Leitlinien vor, die auf systematischen Reviews oder anderer methodisch hochwertiger Evidenzgrundlage basieren. Die zur Verfügung stehende Evidenz ist damit insgesamt limitiert. Es konnte keine hinreichende Evidenz für den langfristigen Gebrauch der nicht zugelassenen Therapieoptionen (anticholinerge Muscarinrezeptor-Antagonisten sowie die Injektion von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen) identifiziert werden. Daher sieht der G-BA bei der Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen keine Optionen für eine zielgerichtete Therapie, sondern erachtet die Therapie von Begleitsymptomen in Form von Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßig. Mögliche Therapiemaßnahmen von Begleitsymptomen der schweren Sialorrhö stellen beispielsweise der Ausgleich von Flüssigkeitsverlust oder die Behandlung von Hautaffektionen dar. Im Rahmen der BSC-Therapie sollten auch Heil- und Hilfsmittel wie die funktionelle Dysphagietherapie sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe erwogen werden.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glycopyrroniumbromid wie folgt bewertet:

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.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt zum Nachweis des Zusatznutzens Auswertungen aus drei Studien (Zeller 2012a, Mier 2000 und Zeller 2012b) vor. Die Zulassung von Glycopyrroniumbromid im Rahmen der Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) erfolgte unter ausschließlicher Verwendung dieser bibliografischen Daten aus der wissenschaftlichen Literatur.

Zeller 2012a ist eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie zum Vergleich von Glycopyrroniumbromid mit Placebo. In diese Studie wurden 38 Patienten im Alter von 3 bis 23 Jahren mit Sialorrhö und einer chronischen neurologischen Erkrankung (mit motorischen und kognitiven Einschränkungen) eingeschlossen, wobei für die Wirksamkeitsanalysen ausschließlich die Ergebnisse der Kinder und Jugendlichen < 18 Jahren herangezogen wurden (36 Patienten). Nach einer 8-tägigen Auswaschphase zuvor eingenommener Wirkstoffe mit Wirkung auf das cholinerge System wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Glycopyrroniumbromid oder Placebo randomisiert. Die Studie umfasst eine 4-wöchige Titrationsphase zur Dosisoptimierung von Glycopyrroniumbromid sowie eine anschließende Erhaltungsphase von weiteren 4 Wochen.

Mier 2000 ist eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde, Cross-over-Studie. In diese wurden 39 Patienten im Alter von 4 bis 19 Jahren mit Sialorrhö und einer neurologischen Erkrankung eingeschlossen. Nach einer Woche Beobachtung ohne Medikation wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Glycopyrroniumbromid oder Placebo zugeteilt. Nach 8 Wochen Therapie erfolgte eine 1-wöchige Auswaschphase und eine weitere 1-wöchige Beobachtungsphase. Danach erhielten die Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, für 8 Wochen Glycopyrroniumbromid, während die Patienten mit vorheriger Glycopyrroniumbromid-Gabe für 8 Wochen Placebo erhielten.

Zeller 2012b ist eine einarmige, offene Studie, die von 2007 bis 2008 an 28 Studienzentren in den USA durchgeführt wurde. Es wurden 137 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 18 Jahren mit moderater bis schwerer Sialorrhö, definiert durch Werte ≥ 5 auf dem Modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) und neurologischer Erkrankung (mit motorischen und gegebenenfalls kognitiven Einschränkungen) eingeschlossen und 24 Wochen mit Glycopyrroniumbromid behandelt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben. Somit kann die Studie Zeller 2012b zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Sinne der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) sollten bei allen Patienten in beiden Studienarmen mögliche Therapiemaßnahmen bei Begleitsymptomen der schweren Sialorrhö (z.B. Ausgleich von Flüssigkeitsverlust, Behandlung von Hautaffektionen oder die funktionelle Dysphagietherapie) erwogen werden. Für beide Studien gehen aus den Publikationen keine Angaben hervor, ob und, wenn ja, wie und in welchem Umfang die Studienteilnehmer eine begleitende, supportive Behandlung der Sialorrhö erhalten haben. Dies konnte auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bzw. der mündlichen Anhörung nicht vollständig geklärt werden.

Aufgrund der chronischen neurologischen Erkrankungen besteht jedoch stets ein ganzheitlicher und kontinuierlicher Betreuungsbedarf für das vom Anwendungsgebiet umfasste spezielle Patientenkollektiv von Kindern und Jugendlichen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass diese im täglichen Leben notwendigen unterstützenden Maßnahmen im Rahmen der Studien Zeller 2012a sowie Mier 2000 unterlassen worden wären. Trotz dieser Unsicherheiten hinsichtlich der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien Zeller 2012a und Mier 2000 daher zur Bewertung des Zusatznutzens von Glycopyrroniumbromid herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten keine Todesfälle in den Studien Zeller 2012a und Mier 2000 auf. Damit besteht im Hinblick auf die Mortalität kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Modified Teacher's Drooling Scale (mTDS)

Die modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) erfasst gleichzeitig Frequenz und Schwere der Hypersalivation. Die Antwortmöglichkeiten reichen von 1 bis 9, wobei 1 „keine Hypersalivation/trockene Lippen und Kleidung“ und 9 „regelmäßige Hypersalivation/ häufiges Benässen von Kleidung, Händen und Gegenständen“ abbildet. Der Endpunkt mTDS zur Erfassung des patientenrelevanten Symptoms der Hypersalivation wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Studienergebnisse für den Endpunkt mTDS aus der Studie Mier 2000 können aufgrund methodischer Unsicherheiten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. 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, verfügbar und ist damit nicht aussagekräftig.

Verwertbare Daten für den patientenrelevanten Endpunkt mTDS liegen nur für die Studie Zeller 2012a vor. Dabei können die Responderanalysen zum mTDS nicht berücksichtigt werden, da in den Zulassungsstudien Zeller 2012a und Mier 2000 unterschiedliche Responsekriterien verwendet wurden, die jeweils nicht validiert sind. Es werden zwei verschiedene Auswertungsstrategien zum mTDS dargestellt: die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die Ergebnisse aus dem statistischen Review der FDA. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse zur Änderung des mTDS zu Studienende entstammen der Publikation Zeller 2012a. Die Werte bei Studienbeginn sind jedoch nur in den Unterlagen der FDA enthalten, wobei andere Änderungswerte berechnet wurden, was entsprechend auf eine abweichende Methodik schließen lässt. Beide Auswertungsstrategien zeigen für den Endpunkt mTDS einen gleichgerichteten signifikanten Effekt zugunsten von Glycopyrroniumbromid (Hedges' g: 1,55 [0,79; 2,30] bzw. 1,42 [0,68; 2,16]). Auf dieser Basis kann nicht hinreichend sicher abgeschätzt werden, wie groß das Ausmaß des Vorteils für den Patienten ist.

Das Ergebnis im Endpunkt mTDS wird daher insgesamt als nicht quantifizierbar eingestuft. Es liegen keine weiteren Daten für die Kategorie Morbidität vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurde weder im Rahmen der Studie Zeller 2012a noch der Studie Mier 2000 Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Es liegen damit für diese Endpunktkategorie keine auswertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

SUE, UE und Abbruch wegen UE

Für die patientenrelevanten Endpunkte SUE, UE und Abbruch wegen UE wurden für die Studie Zeller 2012a deskriptiv Werte für beide Behandlungsgruppen berichtet. Für die Studie Mier 2000 liegen für den Endpunkt SUE keine auswertbaren Daten vor, während für UE bzw. Abbruch wegen UE hohe Werte in der Interventionsgruppe auftraten.

Die PT der Studie Zeller 2012a, die eine absolute Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufweisen, umfassen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Somnolenz und Harnretention sowie die PT Erbrechen, Infektionen der oberen Atemwege, Nasenverstopfung, Husten und Ausschlag. In Bezug auf die Studie Mier 2000 umfassen die UE-Begriffe, für die eine absolute Differenz von $\geq 10\%$ zwischen den beiden

Behandlungsgruppen zu verzeichnen war, Nebenwirkungen wie Verstopfung, Übermäßige Trockenheit von Mund und Sekreten, Harnverhalt, Gesichtsrötung und Verhaltensänderung sowie zusätzlich Erbrechen.

Bei den Nebenwirkungen verbleiben Unsicherheiten, sodass insgesamt keine abschließende Beurteilung erfolgen kann.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen liegen die Ergebnisse aus 2 randomisierten, doppelblinden Studien vor, in welchen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Sialorrhö und einer chronischen neurologischen Erkrankung untersucht wurde. Aus diesen Studien liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Im Hinblick auf die Endpunktkategorie Mortalität besteht weder ein Vor- noch ein Nachteil zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde nur ein patientenrelevanter Endpunkt, der Endpunkt Speichelfluss mittels mTDS, erhoben, für welchen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glycopyrroniumbromid besteht. Dieser wird als nicht quantifizierbar bewertet. Weitere patientenrelevante Endpunkte, wie z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurden nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen kann insgesamt keine abschließende Beurteilung erfolgen.

In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität, der nicht durch Ergebnisse in anderen Endpunktkategorien infrage gestellt wird.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Glycopyrroniumbromid zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen im Vergleich zu Placebo fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen von zwei randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien (Zeller 2012a, Mier 2000), in denen Glycopyrroniumbromid im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde. Es bestehen für beide Studien Unsicherheiten in Bezug auf die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem sind beide Studien mit deutlichen methodischen Unsicherheiten behaftet: Neben den sehr geringen Patientenzahlen bestehen deutliche Unsicherheiten in Bezug auf die zur Verfügung stehenden Sicherheitsdaten.

Die für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehende Datenlage ist insgesamt begrenzt. Weiterhin fehlen Langzeitergebnisse zur Anwendung von Glycopyrroniumbromid gänzlich.

Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

ca. 2800 – 3100 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen ist nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet und wird insgesamt als tendenziell unterschätzt bewertet.

Insbesondere betrachtet der pharmazeutische Unternehmer bei der Herleitung der Zielpopulation ausschließlich die Zerebralparese als neurologische Grunderkrankung für eine schwere Sialorrhö. Laut Fachinformation sind die neurologischen Erkrankungen als Grunderkrankung für die auftretende Symptomatik einer Sialorrhö jedoch nicht auf die Zerebralparese eingeschränkt. Gemäß der durch den pharmazeutischen Unternehmer angeführten Expertenmeinung weisen ca. 70 bis 75 % aller Kinder und Jugendlichen in Deutschland, bei denen die Sialorrhö ein assoziiertes Problem darstellt, eine Zerebralparese auf. Eine Abschätzung des Anteils der Kinder und Jugendlichen mit Sialorrhö, die eine andere neurologische Grunderkrankung aufweisen ist aufgrund fehlender Quellenangaben jedoch nicht möglich. Insgesamt ist daher von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. September 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Das Dosierungsschema für Glycopyrronium richtet sich nach dem Gewicht des Kindes. Es sollte mit etwa 12,8 Mikrogramm/kg Glycopyrronium pro Dosis (entsprechend 16 Mikrogramm/kg Glycopyrroniumbromid pro Dosis) dreimal täglich begonnen werden. Gegebenenfalls sollte eine Anpassung nach oben oder unten bis zu einer maximalen Einzeldosis von 64 Mikrogramm/kg Körpergewicht Glycopyrronium oder 6 ml (1,9 mg Glycopyrronium, entsprechend 2,4 mg Glycopyrroniumbromid) dreimal täglich erfolgen, wobei die kleinere Dosis maßgeblich ist. Das Maximalvolumen der höchsten Dosis beträgt 6 ml.

Da es sich um Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes (KG) handelt, wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“² zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht für die 3-Jährigen ist 16,2 kg, beziehungsweise für die 17-Jährigen 67,0 kg.

Für die relevante Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö) sollten Maßnahmen im Rahmen der BSC-Therapie für alle Patienten zum Einsatz kommen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glycopyrroniumbromid	3 x täglich, max. 24 Wochen/Jahr ³	168	504
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

² Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 09.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse/5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

³ Da keine publizierten Daten zur Langzeitsicherheit (> 24 Wochen) vorliegen, wird empfohlen, Sialanar mit Unterbrechungen und jeweils kurzfristig anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Entsprechend wurde der Berechnung eine maximale Behandlungsdauer von 24 Wochen zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Dosierung/ Tag	Einheiten/ Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glycopyrroniumbromid	320 µg/ml	0,6 – 6,0 ml ⁴	1,8 – 18,0 ml	1 Lösung zum Einnehmen à 250 ml	302,4 – 3024,0 ml: 3 – 13 Packungen ⁵
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glycopyrroniumbromid	631,77 €	1,77 €	34,37 €	595,63 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

⁴ Die minimale Einzeldosis (0,6 ml) der Dosisstufe 1 für die unterste Gewichtskategorie beziehungsweise maximale Einzeldosis (6 ml) der Dosisstufe 5 für die oberste Gewichtskategorie wurde der Berechnung zugrunde gelegt und somit eine Spanne ermittelt.

⁵ Die Fachinformation weist eine Haltbarkeit nach Anbruch von 2 Monaten aus.

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 dem am 6. März 2017 eingegangenen Schreiben eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. April 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 3. Mai 2017 statt.

Am 28. März 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glycopyrroniumbromid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. März 2018 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 Glycopyrroniumbromid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juli 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 6. August 2018 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 11. September 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. August 2018 28. August 2018 4. September 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. September 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken