

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Cannabidiol (Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: Tuberoöse Sklerose, ≥
2 Jahre)

Vom 16. Mai 2024

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 Cannabidiol (Epidyolex) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	10
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....	21
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25

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 die 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 Cannabidiol (Epidyolex) wurde am 15. Oktober 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet. Epidyolex zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut- und dem Dravet-Syndrom (≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam) sowie mit Tuberöser Sklerose (≥ 2 Jahre) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 4. November 2021 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Cannabidiol im Anwendungsgebiet „Epidyolex wird bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen. Mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 hat der G-BA gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Cannabidiol eingesetzt werden, benannt.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen

Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 17. August 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von April 2022 bis einschließlich März 2023 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2023 aufgefordert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 30. November 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 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 Cannabidiol 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 Cannabidiol 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 Cannabidiol (Epidyolex) gemäß Fachinformation

Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol als Zusatztherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von
Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Für die Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) ist neben dem Wirkstoff Cannabidiol der Wirkstoff Everolimus für Personen mit refraktären partiellen Anfällen spezifisch zugelassen.

Für bestimmte Anfallsformen oder allgemein zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassen sind: Brivaracetam, Bromid, Carbamazepin, Cenobamat, Clobazam, Clonazepam, Eslicarbazepin, Ethosuximid, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Mesuximid, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Pregabalin, Topiramate, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid.

Für die Behandlung infantiler Spasmen (West-Syndrom oder auch BNS-Krämpfe) sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Clonazepam, Nitrazepam, Prednisolon, Prednison, Tetracosactidhexaacetat (ACTH) und Vigabatrin.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der vorliegenden Indikation epilepsiechirurgische Maßnahmen in Betracht.

zu 3. Für Anfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose liegt der Beschluss über die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Cannabidiol vom 4. November 2021 vor.

Im Anwendungsgebiet Epilepsie liegen folgende Beschlüsse gemäß § 35a SGB V vor:

- Beschluss zu Cenobamat vom 19. November 2021
- Beschluss zu Vigabatrin vom 19. Dezember 2019
- Beschluss zu Brivaracetam vom 04. August 2016, 17. Januar 2019 und 01. September 2022
- Beschluss zu Perampanel vom 06. November 2014, 17. Mai 2018 und 03. Juni 2021
- Beschluss zu Retigabin vom 03. Juli 2014

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Insgesamt ist die Evidenzbasis im vorliegenden Anwendungsgebiet als eingeschränkt zu betrachten.

Für die Behandlung von refraktären partiellen Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) ist Everolimus spezifisch zugelassen und gemäß der vorliegenden Evidenz empfohlen.

Das Erkrankungsbild der Tuberösen Sklerose umfasst typischerweise infantile Spasmen, die sich in der Regel im frühen Säuglingsalter manifestieren, aber auch noch bei Kindern ab 2 Jahren weiter fortbestehen können. Aufgrund der abnehmenden Häufigkeit von infantilen Spasmen jenseits des 2. Lebensjahres werden die spezifisch hierfür zugelassenen Wirkstoffe vor dem Hintergrund des vorliegenden Anwendungsgebietes (Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren) nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie infantile Spasmen in beiden Studienarmen adäquat behandelt werden.

Mit zunehmendem Alter stehen (multi-)fokale bzw. sekundär generalisierte Anfälle im Vordergrund. Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen daher auch Wirkstoffe in Betracht, die grundsätzlich (d.h. bei epileptischen Anfällen allgemein oder fokalen Anfällen im Speziellen) zugelassen sind und gemäß der Evidenz zur Behandlung von fokalen Anfällen empfohlen werden, soweit keine Kontraindikationen bei Tuberöser Sklerose bestehen. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen^{2,3,4,5} sind daher die Wirkstoffe Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatin und Zonisamid als Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu nennen. Für die Wirkstoffe Clobazam und Clonazepam wird die Evidenz als unzureichend erachtet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet können auch epilepsiechirurgische resektive Maßnahmen zur Anwendung kommen, jedoch stellen diese in der Regel gegenüber den medikamentösen Therapien eine nachrangige Option dar. Es wird daher davon ausgegangen, dass epilepsiechirurgische Maßnahmen für Patientinnen und Patienten mit TSC, die für eine Behandlung mit Cannabidiol infrage kommen, in der vorliegenden Behandlungssituation nicht angezeigt sind.

In der Gesamtschau der Evidenz wird für Patientinnen oder Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure und Zonisamid, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol bestimmt.

Auch wenn alle o.g. Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie benannt werden, müssen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht alle Wirkstoffe im Rahmen einer Studie angeboten und eingesetzt werden.

In der Regel kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Monotherapien stellen hingegen Ausnahmen da; ihr Einsatz im Vergleichsarm einer Studie sollte begründet werden.

2 Holtkamp M, May TW, Berkenfeld R, Bien CG, Coban I, Knake S, Michaelis R, Rémi J, Seeck M, Surges R, Weber Y, et al., Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults [online]. 2022. [Zugriff: 28.07.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>

4 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults: a national guideline [online]. 2018. URL: https://www.sign.ac.uk/media/1079/sign143_2018.pdf

5 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management: a national guideline [online]. 2021. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät als Therapieoption erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Armen einer Studie die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch zu nehmen, bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurde für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepin, Perampnel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon) und Tetracosactid (ACTH) bestimmt.

Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen Vigabatrin, Tetracosactid (ACTH), Glukokortikoide (Prednison oder Prednisolon), Nitrazepam und Clonazepam sind zur Behandlung von infantilen Spasmen zugelassen. In Anbetracht der abnehmenden Häufigkeit von infantilen Spasmen jenseits des 2. Lebensjahres sind die genannten Wirkstoffe nicht als Standardtherapie bei von Tuberöser Sklerose betroffenen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren einzuordnen. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde der Stellenwert der genannten Wirkstoffe im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt als nachrangig beschrieben. Vor diesem Hintergrund wird es als sachgerecht erachtet, die Wirkstoffe ACTH, Prednison, Prednisolon, Nitrazepam und Clonazepam nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bestimmen.

Vigabatrin hingegen wird in Leitlinien ebenso wie die Wirkstoffe Phenobarbital und Phenytoin im Rahmen einer antiepileptischen Zusatztherapie von fokalen Anfällen empfohlen, wenn andere Antiepileptika zuvor keinen Effekt erzielt haben („third line“-Optionen). Vor dem Hintergrund des Stellungnahmeverfahrens, im Rahmen dessen die Therapierefraktarität der epileptischen Anfälle im vorliegenden Anwendungsgebiet hervorgehoben wurde, wird es als sachgerecht erachtet, Phenobarbital, Phenytoin und Vigabatrin als Optionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie und somit als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu benennen.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cannabidiol wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Studie GWEP1521 vor.

Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der Cannabidiol gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer fortgeführten antiepileptischen Behandlung, verglichen wurde. Die Ergebnisse der Studie lagen bereits dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Cannabidiol vom 4. November 2021 zugrunde.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 65 Jahren mit Tuberöser Sklerose, die ein oder mehrere Antiepileptika in einer seit mindestens 4 Wochen unveränderten Dosis einnahmen und hierunter 8 oder mehr konvulsive Anfälle während der vierwöchigen Baseline-Phase aufwiesen (hiervon mindestens ein Anfall in der letzten Woche) erlitten.

Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 25 mg/kg/Tag, Cannabidiol 50 mg/kg/Tag oder ein jeweiliges Placeboäquivalent. Zur ebenfalls zugelassenen Dosis von 10mg/kg/Tag liegen keine Daten vor.

Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen (einschließlich 9-tägiger Titrationsphase).

Während der gesamten Studiendauer sollte die vorbestehende antiepileptische Pharmakotherapie fortgeführt werden; Dosierungen der Antikonvulsiva mussten vor dem Screening mindestens 4 Wochen lang stabil gewesen sein und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil bleiben. Bei Bedarf war der Einsatz von Notfallmedikamenten möglich. Der Beginn einer neuen anfallssuppressiven Therapie (Antikonvulsiva, ketogene Diät oder Vagusnervstimulation) im Verlauf der Studie war nicht zulässig.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl der o.g. Wirkstoffe bestimmt.

In der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie war keine Optimierung der antiepileptischen Behandlung bei den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vorgesehen. Obwohl bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten regelmäßig epileptische Anfälle auftraten, wurde die bestehende antiepileptische Medikation im Vergleichsarm nur durch Placebo ergänzt und somit unverändert fortgeführt.

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Behandlung nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht.

Auch unter Berücksichtigung der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen ist davon auszugehen, dass eine Anpassung der antiepileptischen

Medikation im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz eines mehrfachen unzureichenden Ansprechens auf Antikonvulsiva in der Vorgeschichte angezeigt ist. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten begründen dabei nicht hinreichend, dass für die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine weitere Möglichkeit einer Optimierung der vorbestehenden antiepileptischen Medikation bestand.

Zusammenfassend wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GWEP1521 nicht umgesetzt.

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose sind somit keine Daten zum Vergleich von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar. Es liegen demnach keine für die Nutzenbewertung von Cannabidiol relevanten Daten vor.

Der Zusatznutzen von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose ist somit nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften sowie klinischen Sachverständigen zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cannabidiol im Einzelfall eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Cannabidiol aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramid, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid, bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie GWEP1521 vor, in der Cannabidiol gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer unverändert fortgesetzten antiepileptischen Behandlung, verglichen wurde.

In der Studie war keine Optimierung der antiepileptischen Medikation im Vergleichsarm vorgesehen, obwohl die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten epileptische Anfälle aufwiesen und anhand der vorgelegten Daten nicht hinreichend begründet werden konnte, dass keine Möglichkeit einer Optimierung der Behandlung im Vergleichsarm bestand.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der für die Nutzenbewertung vorgelegten Studie somit nicht umgesetzt.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für den Vergleich von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von

Cannabidiol für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose nicht belegt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zugrunde gelegt. Diese basieren u.a. auf der Ermittlung einer Spanne zur Prävalenz der Tuberösen Sklerose anhand von zwei Studien, die eine Datenbank der nationalen taiwanesischen Krankenversicherung bzw. das nationale schwedische Patientenregister zur Grundlage haben. Überdies wird eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einer zusätzlichen Epilepsie-Diagnose vorgenommen, die für eine Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose infrage kommen.

Limitationen dieser Herangehensweise sind u.a. durch die unklare Übertragbarkeit der Angaben zur Prävalenz auf den deutschen Versorgungskontext sowie auf die Zielpopulation im Alter von ≥ 2 Jahren begründet.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei der Untergrenze um eine Unterschätzung handelt; die Obergrenze ist mit Unsicherheiten behaftet.

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 Epidyolex (Wirkstoff: Cannabidiol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cannabidiol sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Epilepsie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Durch eine Kombination von Cannabidiol mit weiteren Antiepileptika können pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten, die zu einer Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen können. Die Patientin bzw. der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Wenn bei einer Kombination mit Clobazam Somnolenz oder Sedierung auftreten, soll eine Verringerung der Clobazam-Dosierung in Betracht gezogen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. April 2024).

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.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose. Für jeden Wirkstoff wird im Folgenden die Berechnung der Jahrestherapiekosten in der niedrigsten (Kinder im Alter von 2 Jahren bzw. im niedrigsten für den jeweiligen Wirkstoff zugelassenen Alter) und in der höchsten Erhaltungsdosis (Erwachsene) dargestellt. Sofern ein Wirkstoff ausschließlich für Erwachsene zugelassen ist, werden die gemäß Fachinformation empfohlenen minimale bzw. maximale Erhaltungsdosis angegeben.

Der Wirkstoff Perampanel ist gemäß Fachinformation für Patientinnen und Patienten ab 4 Jahren zugelassen. Die Wirkstoffe Oxcarbazepin, Gabapentin und Zonisamid sind hingegen erst für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren zugelassen. Eslicarbazepin ist für Kinder zugelassen, die das sechste Lebensjahr überschritten haben. Die Wirkstoffe Cenobamat und Pregabalin sind nur für Erwachsene zugelassen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus⁶ 2017 bzw. 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines zweijährigen Kindes: 14,1 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines vierjährigen Kindes: 18,5 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines sechsjährigen Kindes: 23,6 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines siebenjährigen Kindes: 26,6 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines Erwachsenen: 77,7 kg).

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet. Gemäß der Fachinformation zu Cannabidiol ist die berechnete Dosis hier stets auf die nächstmögliche skalierbare Dosis aufzurunden.

Bei dem hier vorliegenden besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung der Ärztin bzw. dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für das jeweilige Kind < 6 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Tablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung, Suspension oder Sirup) abgebildet, sofern gemäß Fachinformation keine Einschränkungen beschrieben werden.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden sowohl Cannabidiol als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatztherapie zu einer antiepileptischen Medikation verabreicht. Die Jahrestherapiekosten werden jeweils für die im Rahmen einer Zusatztherapie verabreichten einzelnen Wirkstoffe und nicht für mögliche Kombinationen dargestellt.

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017 bzw. 2021: beide, ab 1 Jahr bzw. ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bei der Berechnung wurde die Haltbarkeit der Arzneimittel berücksichtigt.

Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Everolimus patientenindividuell unterschiedlich und richtet sich nach den Talkonzentrationen von Everolimus im Vollblut. Daher können die Kosten an dieser Stelle nicht beziffert werden.

Laut Fachinformation ist die Dosierung von Phenytoin patientenindividuell unterschiedlich und richtet sich u.a. nach der Plasmakonzentration. Daher können die Kosten an dieser Stelle nicht beziffert werden.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cannabidiol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl folgender Wirkstoffe:				
Brivaracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Carbamazepin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
Cenobamat	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Eslicarbazepin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Everolimus	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Gabapentin	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Lacosamid	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Lamotrigin	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Oxcarbazepin	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Perampanel	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Phenobarbital	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Phenytoin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
Pregabalin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365,0	1	365,0
Topiramamat	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	365,0	1	365,0
Vigabatrin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zonisamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Cannabidiol LSE (100 mg/ml)	70,5 mg (= 5 mg/kg KG)	141 mg (= 10 mg/kg KG)	2 x 75 mg (= 2 x 0,75 ml)	365,0	730 x 75 mg (= 730 x 0,75 ml)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Cannabidiol LSE (100 mg/ml)	971,3 mg (= 12,5 mg/kg KG)	1 942,5 mg (= 25 mg/kg KG)	2 x 980 mg (= 2 x 9,8 ml)	365,0	730 x 980 mg (= 730 x 9,8 ml)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vorthherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Brivaracetam					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Brivaracetam LSE ⁷ (10 mg/ml)	7,1 mg	14,1 mg (= 1 mg/kg KG)	2 x 7 mg (= 2 x 0,7 ml)	365,0	730 x 7 mg (= 730 x 0,7 ml)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Brivaracetam FTA	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
Carbamazepin					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Carbamazepin SUS (20 mg/ml)	100 mg	200 mg	2 x 100 mg (= 2 x 5 ml)	365,0	730 x 100 mg (= 730 x 5 ml)
Carbamazepin TAB	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365,0	365 x 200 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Carbamazepin RET	600 mg	1 200 mg	2 x 600 mg	365,0	730 x 600 mg
Cenobamat (ab 18 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Cenobamat FTA	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365,0	365 x 200 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Cenobamat FTA	400 mg	400 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
Eslicarbazepin (ab 7 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis 7-Jährige					
Eslicarbazepin TAB	266 mg (= 10 mg/kg KG)	266 mg (= 10 mg/kg KG)	1,5 x 200 mg	365,0	547,5 x 200 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Eslicarbazepin TAB	1 200 mg	1 200 mg	1 x 800 mg + 2 x 200 mg	365,0	365 x 800 mg + 730 x 200 mg
Everolimus					
Everolimus ⁸	patientenindividuell unterschiedlich				

⁷ Gemäß Fachinformation zu Brivaracetam sollten Patientinnen und Patienten, für die die passende Dosis nicht mit ganzen Tabletten zusammengestellt werden kann, die Lösung zum Einnehmen verwenden. Daher wird hier lediglich die flüssige Darreichungsform für 2-Jährige berechnet.

⁸ Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Everolimus patientenindividuell unterschiedlich und richtet sich nach den Talkonzentrationen von Everolimus im Vollblut.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Gabapentin (ab 6 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis 6-Jährige					
Gabapentin HKP	197 mg	590 mg (= 25 mg/kg KG)	6 x 100 mg	365,0	2 190 x 100 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Gabapentin FTA	1 200 mg	3 600 mg	6 x 600 mg	365,0	2 190 x 600 mg
Lacosamid					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Lacosamid SIR (10 mg/ml)	28,2 mg (= 2 mg/kg KG)	56,4 mg (= 4 mg/kg KG)	2 x 27,5 mg (= 2 x 2,75 ml)	365,0	730 x 27,5 mg (= 730 x 2,75 ml)
Lacosamid FTA	28,2 mg (= 2 mg/kg KG)	56,4 mg (= 4 mg/kg KG)	1 x 50 mg ⁹ (= 2 x 25 mg)	365,0	365 x 50 mg (= 730 x 25 mg)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Lacosamid FTA	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
Lamotrigin					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Lamotrigin ¹⁰ TSE	7,1 mg	14,1 mg (= 1 mg/kg KG)	2 x 5 mg + 2 x 2 mg	365,0	730 x 5 mg + 730 x 2 mg
Lamotrigin ¹⁰ TAB	7,1 mg	14,1 mg ¹¹ (= 1 mg/kg KG)	2 x 5 mg	365,0	730 x 5 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Lamotrigin ¹⁰ TAB	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
Levetiracetam					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					

9 Die Filmtabletten sind dosisgleich teilbar in 2 x 25 mg Lacosamid.

10 Die Dosisspanne richtet sich danach, ob zusätzlich Valproat und/oder Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingenommen werden. Die obere Grenze der Spanne kann bei der Zusatztherapie OHNE Valproat und MIT Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingesetzt werden.

11 Wenn die berechnete Dosis von Lamotrigin nicht in ganzen Tabletten verabreicht werden kann, ist die nächstniedrigere Dosis, die in ganzen Tabletten gegeben werden kann, zu verabreichen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Levetiracetam ¹² LSE (100 mg/ml)	141 mg (= 10 mg/kg KG)	282 mg (= 20 mg/kg KG)	2 x 140 mg (= 2 x 1,4 ml)	365,0	730 x 140 mg (= 730 x 1,4 ml)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Levetiracetam ¹² FTA	1 500 mg	3 000 mg	2 x 1 500 mg	365,0	730 x 1 500 mg
Oxcarbazepin (ab 6 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis 6-Jährige					
Oxcarbazepin TVW	354 mg	708 mg (= 30 mg/kg KG)	2 x 300 mg + 0,5 x 150 mg ¹³ (= 2 x 37,5 mg)	365,0	730 x 300 mg + 182,5 x 150 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Oxcarbazepin FTA	1 200 mg	2 400 mg	4 x 600 mg	365,0	1 460 x 600 mg
Perampanel (ab 4 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis 4-Jährige					
Perampanel SUE (0,5 mg/ml)	2 mg	2 mg	1 x 2 mg (= 1 x 4 ml)	365,0	365 x 2 mg (= 365 x 4 ml)
Perampanel FTA	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365,0	365 x 2 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Perampanel FTA	8 mg	8 mg	1 x 8 mg	365,0	365 x 8 mg
Phenobarbital					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Phenobarbital TAB	42,3 mg	42,3 mg (= 3 mg/kg KG)	3 x 15 mg	365,0	1 095 x 15 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Phenobarbital TAB	116,1 mg	233,1 mg (= 3 mg/kg KG)	2 x 100 mg + 2 x 15 mg	365,0	730 x 100 mg + 730 x 15 mg
Phenytoin					
Phenytoin ¹⁴	patientenindividuell unterschiedlich				

12 Gemäß Fachinformation sind die Filmtabletten nicht für Kinder unter 6 Jahren geeignet.

13 Die Tabletten sind dosisgleich teilbar in 4 x 37,5 mg Oxcarbazepin.

14 Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Phenytoin patientenindividuell unterschiedlich und richtet sich u.a. nach der Plasmakonzentration.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Pregabalin (ab 18 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Pregabalin HKP	75 mg	150 mg	2 x 75 mg	365,0	730 x 75 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Pregabalin HKP	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365,0	730 x 300 mg
Topiramamat					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Topiramamat FTA	35,3 mg	70,5 mg (= 5 mg/kg KG)	2 x 1,5 x 25 mg ¹⁵	365,0	1 095 x 25 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Topiramamat FTA	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
Valproinsäure					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Valproinsäure ^{16,17} LSE (300 mg/ml)	150 mg	300 mg	2 x 150 mg (= 2 x 0,5 ml)	365,0	730 x 150 mg (= 730 x 0,5 ml)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Valproinsäure ¹⁷ FMR	600 mg / 900 mg	2 100 mg	3 x 600 mg + 1 x 300 mg	365,0	1 095 x 600 mg + 365 x 300 mg
Vigabatrin					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Vigabatrin GRA	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	365,0	365 x 500 mg
Vigabatrin FTA	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	365,0	365 x 500 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Vigabatrin FTA	1 500 mg	3 000 mg	6 x 500 mg	365,0	2 190 x 500 mg
Zonisamid (ab 6 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis 6-Jährige					

¹⁵ Die Filmtabletten sind dosisgleich teilbar in 4 x 6,25 mg Topiramamat.

¹⁶ Gemäß Fachinformation ist für Kinder bis zu 3 Jahren vorzugsweise eine flüssige Darreichungsform zu verwenden.

¹⁷ Die Dosierungsangaben beziehen sich auf Natriumvalproat.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zonisamid HKP	141,6 mg (= 6 mg/kg KG)	141,6 mg (= 6 mg/kg KG)	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	365,0	365 x 50 mg + 365 x 100 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Zonisamid TAB	200 mg / 300 mg	500 mg	1 x 200 mg + 1 x 300 mg	365,0	365 x 200 mg + 365 x 300 mg
Abkürzungen: FMR = Filmtabletten magensaftresistent; FTA = Filmtabletten; GRA = Granulat; HKP = Hartkapseln; LOE = Lösung; LSE = Lösung zum Einnehmen; RET= Retard-Tablette; SIR = Sirup; SUE = Suspension zum Einnehmen; SUS = Suspension; TAB = Tabletten; TEI = Tropfen zum Einnehmen; TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; TVW = Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung					

Kosten:

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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cannabidiol LSE (100 mg/ml)	300 ml	3 598,70 €	2,00 €	0,00 €	3 596,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Brivaracetam FTA 100 mg	168 FTA	265,22 €	2,00 €	14,06 €	249,16 €
Brivaracetam LSE (10 mg/ml)	300 ml	101,99 €	2,00 €	5,02 €	94,97 €
Carbamazepin SUS (20 mg/ml)	250 ml	21,00 €	2,00 €	0,72 €	18,28 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Carbamazepin TAB 200 mg ¹⁸	200 TAB	23,85 €	2,00 €	0,99 €	20,86 €
Carbamazepin RET 600 mg ¹⁸	200 RET	56,03 €	2,00 €	3,54 €	50,49 €
Cenobamat FTA 200 mg	84 FTA	339,01 €	2,00 €	18,14 €	318,87 €
Eslicarbazepin TAB 200 mg	60 TAB	72,51 €	2,00 €	2,90 €	67,61 €
Eslicarbazepin TAB 800 mg	90 TAB	297,35 €	2,00 €	13,57 €	281,78 €
Everolimus	nicht bezifferbar				
Gabapentin HKP 100 mg ¹⁸	200 HKP	24,09 €	2,00 €	1,01 €	21,08 €
Gabapentin FTA 600 mg ¹⁸	200 FTA	99,71 €	2,00 €	6,99 €	90,72 €
Lacosamid SIR (10 mg/ml)	200 ml	50,06 €	2,00 €	1,84 €	46,22 €
Lacosamid FTA 50 mg	168 FTA	230,05 €	2,00 €	10,38 €	217,67 €
Lacosamid FTA 200 mg	168 FTA	60,92 €	2,00 €	2,35 €	56,57 €
Lamotrigin TSE 5 mg	60 TSE	11,69 €	2,00 €	0,05 €	9,64 €
Lamotrigin TSE 2 mg	30 TSE	11,35 €	2,00 €	0,00 €	9,35 €
Lamotrigin TAB 5 mg ¹⁸	50 TAB	11,50 €	2,00 €	0,01 €	9,49 €
Lamotrigin TAB 200 mg ¹⁸	100 TAB	40,27 €	2,00 €	2,29 €	35,98 €
Levetiracetam LSE (100 mg/ml)	150 ml	49,04 €	2,00 €	1,79 €	45,25 €
Levetiracetam FTA 1500 mg ¹⁸	200 FTA	106,47 €	2,00 €	7,53 €	96,94 €
Oxcarbazepin TVW 150 mg	200 TVW	61,19 €	2,00 €	2,76 €	56,43 €
Oxcarbazepin TVW 300 mg	200 TVW	119,55 €	2,00 €	14,26 €	103,29 €
Oxcarbazepin FTA 600 mg	200 FTA	142,21 €	2,00 €	6,21 €	134,00 €
Perampanel SUE (0,5 mg/ml)	340 ml	84,89 €	2,00 €	4,07 €	78,82 €
Perampanel FTA 2 mg	28 FTA	102,19 €	2,00 €	5,03 €	95,16 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Perampanel FTA 8 mg	98 FTA	350,63 €	2,00 €	18,79 €	329,84 €
Phenobarbital TAB 15 mg	100 TAB	33,45 €	2,00 €	1,05 €	30,40 €
Phenobarbital TAB 100 mg	100 TAB	38,15 €	2,00 €	1,48 €	34,67 €
Phenytoin	nicht bezifferbar				
Pregabalin HKP 75 mg ¹⁸	100 HKP	33,64 €	2,00 €	1,77 €	29,87 €
Pregabalin HKP 300 mg ¹⁸	100 HKP	71,14 €	2,00 €	4,73 €	64,41 €
Topiramat FTA 25 mg ¹⁸	200 FTA	49,75 €	2,00 €	3,04 €	44,71 €
Topiramat FTA 200 mg ¹⁸	200 FTA	267,83 €	2,00 €	20,29 €	245,54 €
Valproat natrium LSE (300 mg/ml) ¹⁸	100 ml	23,10 €	2,00 €	0,93 €	20,17 €
Valproat natrium FMR 600 mg ¹⁸	200 FMR	50,09 €	2,00 €	3,07 €	45,02 €
Valproat natrium FMR 300 mg ¹⁸	200 FMR	34,19 €	2,00 €	1,81 €	30,38 €
Zonisamid HKP 50 mg ¹⁸	98 HKP	122,18 €	2,00 €	8,77 €	111,41 €
Zonisamid HKP 100 mg ¹⁸	196 HKP	315,54 €	2,00 €	24,06 €	289,48 €
Zonisamid TAB 200 mg ¹⁸	196 TAB	423,96 €	2,00 €	0,00 €	421,96 €
Zonisamid TAB 300 mg ¹⁸	196 TAB	504,51 €	2,00 €	0,00 €	502,51 €
Vigabatrin FTA 500 mg	200 FTA	238,38 €	2,00 €	12,57 €	223,81 €
Vigabatrin GRA 500 mg	100 GRA	202,13 €	2,00 €	10,57 €	189,56 €
Abkürzungen: FMR = Filmtabletten magensaftresistent; FTA = Filmtabletten; GRA = Granulat; HKP = Hartkapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; RET= Retard-Tablette; SIR = Sirup; SUE = Suspension zum Einnehmen; SUS = Suspension; TAB = Tabletten; TEI = Tropfen zum Einnehmen; TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; TVW = Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung					

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2024

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 Fachinformation 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.

Aufgrund des Risikos von Gesichtsfelddefekten bei der Therapie mit Vigabatrin müssen Patientinnen und Patienten in regelmäßigen Abständen augenärztlich untersucht werden. Gesichtsfeldtests (Elektroretinographie oder, sofern möglich, Perimetrie) sollten während der gesamten Behandlungsdauer in regelmäßigen Abständen von 6 Monaten durchgeführt werden. Die Beurteilung muss nach Absetzen der Therapie 6 bis 12 Monate lang fortgesetzt werden. Darüber hinaus sollen mindestens alle 6 Wochen Untersuchungen des Sehvermögens durchgeführt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Vigabatrin	Augenärztliche Untersuchung	Patientenindividuell unterschiedlich	Nicht bezifferbar	

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie

aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang Tuberöser Sklerose

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformationen zu

- Cannabidiol (Epidyolex); Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand: Mai 2023
- Brivaracetam (Briviact); Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand: Februar 2023
- Cenobamat (Ontozry); Ontozry Tabletten; Stand: November 2023
- Vigabatrin (Kigabeq); Sabril 500 mg Filmtabletten, Sabril Beutel; Stand: Januar 2021

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im

Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cannabidiol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Dezember 2023 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 Cannabidiol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 14. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 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 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	3. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2024 29. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken