



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 - Brivaracetam

Vom 4. August 2016

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 Brivaracetam (Briviact®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4 Therapiekosten	8
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Brivaracetam ist der 15. Februar 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 11. Februar 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Mai 2016 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 Brivaracetam 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Brivaracetam 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 Brivaracetam (Briviact®) gemäß Fachinformation²

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung ist:

Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin³ oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin³ oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid³.

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Basis – und den Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Stand der Fachinformation Januar 2016

³ nur für erwachsene Patienten zugelassen

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.

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

zu 1. Clobazam, Eslicarbazepin³, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin³, Retigabin³, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatin, Zonisamid³.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Retigabin vom 3. Mai 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Perampanel vom 15. September 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Abs. 5b Retigabin vom 15. August 2013.

Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Perampanel vom 15. Mai 2014.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen Epilepsiepatienten ab 16 Jahren stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet diverse Wirkstoffe zur Verfügung. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab die Evidenzrecherche, dass eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, zweckmäßig ist, soweit diese medizinisch indiziert ist und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind.

Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin³, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin³, Retigabin³, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatin und Zonisamid³ zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend des geplanten Anwendungsgebiets von Brivaracetam, benannt und einzeln aufgezählt. Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht ausdrücklich Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Wirkstoffe Tiagabin, Vigabatin sowie Retigabin sind für die Zusatztherapie jeweils nicht als Wirkstoffe der ersten Wahl zugelassen und kommen daher nicht als zweckmäßige Ver-

gleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage. Für den Wirkstoff Perampanel konnte kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Dieser Wirkstoff wurde ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 Brivaracetam wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Brivaracetam ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (individuelle antiepileptische Zusatztherapie) vorgelegt, da in keiner Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt wurde.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt zwar an, dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, beschränkt seine Bewertung aber auf einen indirekten Vergleich mit zwei der vom G-BA benannten Wirkstoffe (Lacosamid und Eslicarbazepin). Somit wurden nicht alle vom G-BA genannten Wirkstoffe für eine umfassende individuelle antiepileptische Zusatztherapie eingesetzt. In Hinblick auf die erforderliche lange Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet wurden nur Studien mit einer Mindestdauer der Erhaltungsphase von 12 Wochen herangezogen.

Für einen indirekten Vergleich wurden vom pharmazeutischen Unternehmer 15 Studien identifiziert, 6 mit Brivaracetam, 4 mit Lacosamid sowie 5 mit Eslicarbazepin. In allen 15 Studien wurde der jeweilige Wirkstoff als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie mit Placebo verglichen.

Von den 6 Studien mit Brivaracetam ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich, die weiteren 5 Studien kommen aufgrund der nach Fachinformation erforderlichen, hier aber fehlenden, Dosistitration und/oder der zu kurzen Studiendauer für einen indirekten Vergleich nicht in Frage. Darüber hinaus wurden nicht für alle relevanten Endpunkte Analysen durchgeführt.

Mit der schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer überarbeitete indirekte Vergleiche mit jeweils angepasstem Studienpool ein. Diese umfassten zudem die zuvor fehlende Endpunkte (Anfallsfrequenz und spezifische unerwünschte Ereignisse).

Um über den Zusatznutzen von Brivaracetam beschließen zu können, hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt. Bewertet werden soll der indirekte Vergleich der Brivaracetam-Studie N01254 mit den für diesen indirekten Vergleich möglicherweise geeigneten Studien mit Lacosamid.

In die Nachbewertung durch das IQWiG (Addendum A16-38) wurden die Studien EP0008 und SP755 (hier jeweils die Studienarme mit 400 mg Lacosamid täglich) und die Brivaracetam-Studie N01254 in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Alle 3 Studien waren placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studien. Eingeschlossen waren Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung im Alter zwischen 16 und 70 Jahren. Brückenkomparator ist jeweils die Basistherapie + Placebo.

Lacosamid ist nur eine der Optionen zur Zusatztherapie bei Patienten mit refraktärer Epilepsie. Aufgrund der Methodik des indirekten Vergleichs und des Studiendesigns der herangezogenen Einzelstudien im Placebovergleich sind alle Patienten im (indirekten) Vergleichsarm ohne Berücksichtigung individueller Kriterien wie Vortherapie, Nebenwirkungen und Kontraindikationen mit Lacosamid behandelt worden. Der behandelnde Arzt hatte keinen Einfluss auf die Wahl der aktiven Therapie. Da die aktive Substanz Lacosamid zum Zeitpunkt der Studiendurchführung in den jeweiligen Studienzentren ein noch nicht zugelassenes Arzneimittel war, war darüber hinaus auch die Kenntnis der behandelnden Ärzte zum spezifischen Wirkungs-, Nebenwirkungs- und Kontraindikationsprofil von Lacosamid nur eingeschränkt gegeben.

Insgesamt kommt der G-BA zum Ergebnis, dass der indirekte Vergleich auf Basis der nachgereichten Auswertung sowohl wegen der oben angeführten fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch wegen weiterer Aspekte nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Aufgrund der in den Studien EP0008 und SP755 über das Studiendesign per Randomisierung strikt vorgegebenen Therapie mit Lacosamid im Vergleichsarm ist keine patientenindividuelle Therapie der refraktären Epilepsie-Patienten im Sinne der Vergleichstherapie erfolgt, sondern vielmehr wurden alle Patienten ohne Berücksichtigung der Vortherapien oder anderer zu berücksichtigender Aspekte mit Lacosamid behandelt.

Lacosamid hat mittlerweile ein bekanntes Nebenwirkungsprofil (insbesondere Schwindel, Übelkeit, Doppelsehen und verschwommenes Sehen^{4,5}), das bereits bei der Therapieentscheidung im individuellen Fall in Abstimmung mit dem Patienten berücksichtigt werden muss, welches jedoch damals zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht ausreichend bekannt war.

Es gibt deutliche Hinweise in der Literatur, dass die Therapieergebnisse bei therapierefraktären Patienten abhängig von Anzahl und Art der Vortherapien (Schiller et al.)⁶ sind. Auch wenn laut Addendum eine weitgehende Homogenität bei den begleitenden antikonvulsiven Basistherapeutika besteht, ist jedoch die Anzahl der Vortherapien zwischen den indirekten Vergleichsarmen unterschiedlich. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit wiegen die uneindeutigen Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten umso schwerer. Eine sichere Gleichwertigkeit beim Erreichen des primären Therapieziels der Reduktion der Anfallsfrequenz ist nicht dargelegt worden, sodass sich der im indirekten Vergleich gezeigte Vorteil bei den UE Schwindel, Augenerkrankungen (vorrangig Doppelsehen und verschwommenes Sehen) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (vorrangig Husten und Schmerzen im Oropharynx) schwer interpretieren lässt.

⁴ Fachinformation Lacosamid (Vimpat®; Stand: Oktober 2014)

⁵ Nunes et al. "Profile of Lacosamid and its role in the long-term treatment of epilepsy: a perspective from the updated NICE guideline", *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9: 467-476

⁶ Schiller, "Quantifying the response to antiepileptic drugs Effect of past treatment history", *Neurology* 2008;70:54

Abgesehen von den beschriebenen erheblichen Bedenken zur Behandlung mit Lacosamid in den berücksichtigten Studien, bestehen auch erhebliche Zweifel, ob die Studien für einen validen indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien hatten eine unterschiedliche Dauer der einzelnen Studienphasen (Titrations- und Erhaltungsphase). In den beiden Lacosamid-Studien sind die Studienphasen gleich lang (Titrationsphase 4 Wochen, Erhaltungsphase 12 Wochen). Die Titrationsphase der Brivaracetam-Studie ist mit 8 Wochen doppelt so lang wie die der Lacosamid-Studien, die Erhaltungsphase der Brivaracetam-Studie ist dagegen mit 8 Wochen 4 Wochen kürzer als die Erhaltungsphase der Lacosamid-Studien.

Zur Beurteilung der Ähnlichkeit der Studienpopulationen wurden die Patientencharakteristika verglichen. Dabei zeigte sich, dass teilweise die Patienten der Studien mit Lacosamid im Mittel schwerer erkrankt waren als die Patienten der Brivaracetam-Studie N01254. Deutlich wird dies insbesondere anhand der Anfallsfrequenz zu Studienbeginn sowie der Angaben zur Vorbehandlung und zur Krankheitsdauer. Somit ist die Vergleichbarkeit insgesamt stark eingeschränkt.

Fazit:

Unter Berücksichtigung aller angeführten Aspekte kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die vorgelegte Evidenz, insbesondere der indirekte Vergleich, nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet ist. Ein Zusatznutzen von Brivaracetam ist nicht belegt.

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

ca. 86 000 bis 200 000 Patienten

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.3 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 Briviact® (Wirkstoff: Brivaracetam) unter folgendem Link [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003898/WC500200206.pdf)

[_Product Information/human/003898/WC500200206.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003898/WC500200206.pdf) frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juni 2016)

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 15. Juli 2016).

Kosten der Arzneimittel:

Die therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der Basistherapie sind in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit patientenindividuell unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der grundlegend zu der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels durchzuführenden Basistherapie unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Basistherapie, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für die Basistherapie entsprechend entfällt.

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Es wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen. Als Behandlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antikonvulsiven Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell unterschiedlich erfolgt.

Zur Darstellung der Kosten:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Anschließend wurden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,77 € und nach § 130a Absatz 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Hersteller-rabatt entfallen kann.

Zur Darstellung der Kosten wurden, wenn möglich und sinnvoll, auch teilbare Tabletten herangezogen. Wenn die empfohlene Erhaltungsdosierung als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wurden hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Falls mehrere Behandlungsmodi in der Fachinformation angegeben waren, wurde zur besseren Nachvollziehbarkeit „zwei Mal täglich“ berechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁷	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel ⁸				
Brivaracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁸				
Eslicarbazepin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gabapentin	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lacosamid	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamotrigin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Oxcarbazepin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Pregabalin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Topiramat	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zonisamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

⁷In der Erhaltungsphase

⁸ Es werden die Therapiekosten des zusätzlich zu einer bestehenden Basistherapie gegebenen Wirkstoffes abgebildet.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Stück) ⁹	Dosierung in der Erhaltungsphase (mg) für Patienten ab 16 Jahren pro Tag	Jahresdurchschnittsverbrauch (Anzahl Tabletten nach Wirkstärke)
Zu bewertendes Arzneimittel ⁸				
Brivaracetam	25 - 100	168	50 - 200	730 (25 und 100 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁸				
Eslicarbazepin	800	90	800 -1200	365 - 547,5
Gabapentin ¹⁰	300, 800	200	900 - 3 600	1 095 (300 mg)- 1642,5 (800 mg)
Lacosamid	100, 200	168	200 -400	730 (100 bzw. 200 mg)
Lamotrigin ¹⁰ .	100, 200	200	100 - 400	365 (100 mg) -730 (200mg)
Levetiracetam ¹⁰	1 000	200	1 000 - 3 000	365 - 1095 (1000mg)
Oxcarbazepin	300, 600	200	600 - 2 400	730 (300 mg) 1 460 (600 mg)
Pregabalin	75, 300	100	150 - 600	730 (75 mg bzw. 300 mg)
Topiramat	100, 200	200	200 - 400	730 (100 mg bzw. 200 mg)
Valproinsäure	150, 300, 600	200	1 200 - 2 100	730 (600 mg) - 2190 (300 mg) + 730 (150 mg)
Zonisamid	50, 100	196 (100mg) 28 (50 mg)	300 - 500	730 (50 mg und 100 mg) - 730 (50 mg) + 1460 (100 mg)

⁹ Jeweils größte Packung.

¹⁰ teilbar

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel⁸		
Brivaracetam	646,07 € (25 mg, 100 mg)	609,14 € (1,77 € ¹¹ ; 35,16 € ¹²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie⁸		
Eslicarbazepin	612,92 € (800 mg)	577,82 € (1,77 € ¹¹ ; 33,33 € ¹²)
Gabapentin ¹³	56,60 € (300mg)	51,22 € (1,77 € ¹¹ ; 3,61 € ¹²)
	143,61 € (800mg)	131,35 € (1,77 € ¹¹ ; 10,49 € ¹²)
Lacosamid	448,08 € (100mg)	422,11 € (1,77 € ¹¹ ; 24,20 € ¹²)
	735,61 € (200mg)	693,72 € (1,77 € ¹¹ ; 40,12 € ¹²)
Lamotrigin ¹³	65,41 € (100mg)	59,33 € (1,77 € ¹¹ ; 4,31 € ¹²)
	126,47 € (200mg)	115,57 € (1,77 € ¹¹ ; 9,13 € ¹²)
Levetiracetam ¹³	137,96 € (1000mg)	126,15 € (1,77 € ¹¹ ; 10,04 € ¹²)
Oxcarbazepin	91,78 € (300mg)	86,18 € (1,77 € ¹¹ ; 3,83 € ¹²)
	150,00 € (600mg)	141,63 € (1,77 € ¹¹ ; 6,60 € ¹²)
Pregabalin	62,84 € (75mg)	58,61 € (1,77 € ¹¹ ; 2,46 € ¹²)
	129,82 € (300mg)	122,41 € (1,77 € ¹¹ ; 5,64 € ¹²)
Topiramamat ¹³	147,23 € (100mg)	134,68 € (1,77 € ¹¹ ; 10,78 € ¹²)
	267,50 € (200mg)	245,44 € (1,77 € ¹¹ ; 20,29 € ¹²)
Valproinsäure ¹³	24,55 € (150 mg)	21,71 € (1,77 € ¹¹ ; 1,07 € ¹²)
	33,86 € (300 mg)	30,28 € (1,77 € ¹¹ ; 1,81 € ¹²)
	49,75 € (600 mg)	44,97 € (1,77 € ¹¹ ; 3,01 € ¹²)
Zonisamid	42,38 € (50mg)	39,12 € (1,77 € ¹¹ ; 1,49 € ¹²)
	322,62 € (100mg)	306,06 € (1,77 € ¹¹ ; 14,79 € ¹²)

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V

¹² Rabatt nach § 130a SGB V

¹³ Festbetrag Stufe 1

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. Oktober 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. November 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. Dezember 2014 statt.

Am 11. Februar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brivaracetam beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Februar 2016 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 Brivaracetam beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Mai 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juni 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Juni 2016 statt.

Mit Schreiben vom 20. Juni 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Juli 2016 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Juli 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. August 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	14. Juni 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	28. Juni 2016 19. Juli 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken