

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Cenobamat (Epilepsie, fokale Anfälle, nach mind. 2 Vor-
therapien)

Vom 19. November 2021

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 Cenobamat (Ontozry) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

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

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patientinnen und 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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cenobamat ist der 1. Juni 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. Mai 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2021 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 Cenobamat 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 Cenobamat 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 Cenobamat (Ontozry) gemäß Fachinformation

Ontozry wird angewendet zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.11.2021):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cenobamat als adjunktive Behandlung:

- Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von:

Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramamat, Valproinsäure und Zonisamid

unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie etwaig einhergehender Nebenwirkungen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Cenobamat folgende Wirkstoffe zugelassen:
- Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Tiagabin², Topiramate, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid.
- 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 zu Retigabin vom 03. Juli 2014
 - Beschluss zu Perampanel vom 06. November 2014 und 17. Mai 2018 und 03. Juni 2021 (Kinder)
 - Beschluss zu Brivaracetam vom 04. August 2016 und 17. Januar 2019 (Kinder und Jugendliche)
 - Beschluss zu Vigabatrin vom 19. Dezember 2019 (Kinder)
- 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 Epilepsiepatienten stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet die oben genannten Wirkstoffe zur Verfügung. Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine

² In DE seit November 2013 nicht in Verkehr.

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 fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen mit Ausnahme des nicht im deutschen Markt erhältlichen Wirkstoffs Tiagabin die Wirkstoffe Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die geeigneten Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend des Anwendungsgebiets von Cenobamat, benannt und einzeln aufgezählt. Eine Überlegenheit für einen dieser Wirkstoffe lässt sich anhand der Evidenz nicht ableiten.

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.

Clobazam und Vigabatrin sind nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Clobazam liegt nur unzureichend Evidenz vor. Der Einsatz von Vigabatrin ist mit einem hohen Risiko für Gesichtsfelddefekte assoziiert, die einen dauerhaften Sehverlust zur Folge haben können. Zudem kommt Vigabatrin im Unterschied zu den anderen genannten Wirkstoffen laut Zulassung nur als letzte Therapieoption in Betracht, wenn alle anderen Antiepileptika versagt haben oder nicht vertragen werden. Vor diesem Hintergrund erscheint die Behandlung mit Vigabatrin nur in Ausnahmefällen angemessen und wird nicht als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet.

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 Cenobamat wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Cenobamat gegenüber einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer stellt daher einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Basistherapie + Placebo im Dossier dar. Für Cenobamat zieht er die Studie YKP3089C017 (kurz C017) heran. Auf Seiten der Vergleichstherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer zehn randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ein, in denen Brivaracetam, Gabapentin, Lamotrigin und

Pregabalin, Lacosamid, Levetiracetam oder Perampanel mit Placebo verglichen werden, jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie.

Bei der Studie C017 handelt es sich um eine vierarmige, verblindete, zulassungsbegründende randomisierte Phase II Studie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit weiterhin unkontrollierten fokalen (partiellen) Anfällen, obwohl sie in den letzten 2 Jahren mit mindestens einem Antiepileptikum behandelt wurden. Die Studie gliedert sich in eine 6-wöchige Titrationsphase und eine 12-wöchige Erhaltungsphase, in der die Patientinnen und Patienten entweder 100 mg, 200 mg, 400 mg Cenobamat oder Placebo zusätzlich zu einer bestehenden Basistherapie erhielten. Die Dosierungen von 200 und 400 mg als Zieldosis entsprechen den Empfehlungen der Zulassung. Hingegen erfolgte die Titration wesentlich schneller als in der Fachinformation angegeben (6 Wochen anstatt 10-18 Wochen) und startete mit einer deutlich höheren Dosierung (50 oder 100 mg anstatt 12,5 mg). Aufgrund dieser nicht zulassungskonformen Anwendung wird die Studie C017 für den vorgelegten indirekten Vergleich als ungeeignet erachtet. Die forcierte Titration von Cenobamat kann nicht nur zu einer Überschätzung der Nebenwirkungen führen, sondern ist ein potenziell verzerrendes Element für die Wirksamkeit. Zudem wurde bei den vorgelegten Analysen zur Anfallsreduktion nicht nur die Erhaltungsphase, sondern auch entgegen der primären Studienplanung die Titrationsphase berücksichtigt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie C017 auf Patientinnen und Patienten in der klinischen Praxis, die gemäß Zulassung behandelt werden, ist somit stark eingeschränkt.

Darüber hinaus sind die Ergebnisse der Studie C017 mit Unsicherheiten behaftet, da Patientinnen und Patienten in Diskrepanz zum vorliegenden Anwendungsgebiet mit weniger als zwei Vortherapien eingeschlossen wurden. Behandlungserfolge bei epileptischen Anfällen sind entsprechend den Ausführungen der Experten im Stellungnahmeverfahren unter anderem abhängig von der Anzahl der Vortherapien. Die Chance auf Anfallsfreiheit nimmt mit jeder erfolglosen medikamentösen Therapie ab, so dass die Anzahl der Vortherapien ein potentiell starker Effektmodifikator ist, der die Ergebnisse wesentlich beeinflussen kann. Daher wird auch ein Anteil von weniger als 20% an der Studienpopulation mit nur einer Vortherapie kritisch gesehen.

Ebenfalls wurden bei vier der für den indirekten Vergleich vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Vergleichsstudien Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die weniger als zwei Vortherapien erhielten. Wie hoch der jeweilige Anteil an der Studienpopulation war, ist bei drei der Studien unbekannt.

Außerdem ist unklar, in wieweit die Studienpopulationen der Studie C017 und der Vergleichsstudien vergleichbar sind, insbesondere in Bezug auf die Anzahl an Vortherapien und der Anfallsfrequenz bei Studienbeginn. Zu den meisten Vergleichsstudien liegen keine Informationen zur Anzahl der Vortherapien vor und für C017 wurde bei den Angaben zur Studienpopulation nach mehr als 3 Vortherapien nicht weiter differenziert. Da jedoch, wie bereits ausgeführt, die Erfolgchancen einer Behandlung von der Anzahl der Vortherapien abhängt, ist eine hinreichende Ähnlichkeit für diesen Effektmodifikator bei den zu vergleichenden Studien eine notwendige Voraussetzung für einen validen indirekten Vergleich im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zur Anfallsfrequenz liegen für 4 Vergleichsstudien keine vollständigen Daten vor. Die Ähnlichkeit zur Studienpopulation der Studie C017 kann somit nicht sachgerecht eingeschätzt werden.

Fazit

In der Gesamtschau wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Bei der einzigen für Cenobamat eingeschlossenen Studie C017

weicht die Titration deutlich von den Empfehlungen der Zulassung ab, so dass keine geeignete Studie auf Seiten der Intervention für den indirekten Vergleich vorliegt.

Darüber hinaus kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden, ob die Studie C017 ausreichende Ähnlichkeit mit den Vergleichsstudien insbesondere in Bezug auf die Anfallsfrequenz bei Studienbeginn und den potentiell starken Effektmodifikator „Anzahl an Vortherapien“ aufweisen. Weiterhin bilden sowohl die Studie C017 als auch einige Vergleichsstudien die Indikation nicht angemessen ab, da auch Patientinnen und Patienten mit weniger als zwei Vortherapien eingeschlossen wurden.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Cenobamat relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Cenobamat, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cenobamat für Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ontozry mit dem Wirkstoff Cenobamat. Cenobamat ist zugelassen zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer zur Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich mit Placebo + Basistherapie als Brückenkomparator vor. Für Cenobamat zieht er die Studie C017 heran. Auf Seiten der Vergleichstherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer zehn randomisierte kontrollierte Studien (RTC) ein, in denen einzelne Arzneimittel mit Placebo verglichen werden, jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie.

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist jedoch nicht geeignet Aussagen über den Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da in der Studie C017 zu Cenobamat die Titration deutlich von den Empfehlungen der Zulassung abweicht und damit keine geeignete Studie auf Seiten der Intervention für den indirekten Vergleich vorliegt.

Darüber hinaus kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden, ob die Studie C017 ausreichende Ähnlichkeit mit den Vergleichsstudien insbesondere in Bezug auf die Anfallsfrequenz bei Studienbeginn und den potentiell starken Effektmodifikator „Anzahl an Vortherapien“ aufweisen. Weiterhin bilden sowohl die Studie C017 als auch einige Vergleichsstudien die Indikation nicht angemessen ab, da auch Patientinnen und Patienten mit weniger als zwei Vortherapien eingeschlossen wurden.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Cenobamat relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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 aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers (Untergrenze) und dem Addendum des IQWiG (Obergrenze) zugrunde gelegt.

Insgesamt ist die geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bei der Untergrenze aufgrund der Zuteilung der Patientinnen und Patienten zur Gruppe mit fokalen Epilepsien 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 Ontozry (Wirkstoff: Cenobamat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. November 2021):

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2021).

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

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.

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin und Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cenobamat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von:				
Brivaracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Eslicarbazepin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Gabapentin	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Lacosamid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamotrigin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Oxcarbazepin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Perampanel	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Pregabalin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Topiramat	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	365	1	365
Zonisamid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

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					
Cenobamat	200 mg -	200 mg -	1 x 200 mg-	365	365 x 200 mg - 730 x 200 mg
	400 mg	400 mg	2 x 200 mg		
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von:					
Brivaracetam	25 mg -	50 mg -	2 x 25 mg -	365	730 x 25 mg - 730 x 100 mg
	100 mg	200 mg	2 x 100 mg		
Eslicarbazepin	800 mg -	800 mg -	1 x 800 mg -	365	365 x 800 mg - 730 x 600 mg
	1 200 mg	1 200 mg	2 x 600 mg		
Gabapentin	300 mg -	900 mg -	3 x 300 mg -	365	1 095 x 300 mg - 2192 x 600 mg
	1 200 mg	3600 mg	6 x 600 mg	365,0	
Lacosamid	100 mg -	200 mg -	2 x 100 mg -	365	730 x 100 mg - 730 x 200 mg
	200 mg	400 mg	2 x 200 mg		
Lamotrigin	50 mg -	100 mg -	2 x 50 mg -	365	730 x 50 mg - 730 x 200 mg
	200 mg	400 mg	2 x 200 mg		
Levetiracetam ³	500 mg -	1000 mg -	2 x 500 mg -	365	730 x 500 mg - 730 x 1500 mg
	1500 mg	3000 mg	2 x 1500 mg		
Oxcarbazepin	300 mg -	600 mg -	2 x 300 mg -	365	730 x 300 mg - 1460 x 600 mg
	1200 mg	2400 mg	4 x 600 mg		

³ 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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Perampanel	4 mg - 12 mg	4 mg - 12 mg	1 x 4 mg - 1 x 12 mg	365	365 x 4 mg - 365 x 12 mg
Pregabalin	75 mg - 300 mg	150 mg - 600 mg	2x 75 mg - 2 x 300 mg	365	730 x 75 mg - 730 x 300 mg
Topiramamat	100 mg - 200 mg	200 mg - 400 mg	2 x 100 mg - 2 x 200 mg	365	730 x 100 mg - 730 x 200 mg
Valproinsäure	600 mg - 600 mg/ 900 mg	1 200 mg - 2 100 mg	2 x 600 mg - 3 x 600 mg + 1 x 300 mg	365	730 x 600 mg - 1 095 x 600 mg + 365 x 300 mg
Zonisamid	100 mg/ 200 mg - 200 mg/ 300 mg	300 mg - 500 mg	3 x 100 mg - 5 x 100 mg	365	1 095 x 100 mg - 1 825 x 100 mg

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.



Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cenobamat 200 mg	84 FTA	859,41 €	1,77 €	46,97 €	810,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Brivaracetam 25 mg	168 FTA	299,92 €	1,77 €	15,99 €	282,16 €
Brivaracetam 100 mg	168 FTA	299,92 €	1,77 €	15,99 €	282,16 €
Eslicarbazepin 600 mg	90 TAB	329,73 €	1,77 €	15,12 €	312,84 €
Eslicarbazepin 800 mg	90 TAB	419,69 €	1,77 €	19,39 €	398,53 €
Gabapentin 300 mg ⁴	200 HKP	52,85 €	1,77 €	3,31 €	47,77 €
Gabapentin 600 mg ⁴	200 FTA	99,42 €	1,77 €	6,99 €	90,66 €
Lacosamid 100 mg	168 FTA	471,29 €	1,77 €	25,48 €	444,04 €
Lacosamid 200 mg	168 FTA	774,05 €	1,77 €	42,24 €	730,04 €
Lamotrigin 50 mg ⁴	200 TAB	28,61 €	1,77 €	1,39 €	25,45 €
Lamotrigin 200 mg ⁴	200 TAB	91,87 €	1,77 €	6,39 €	83,71 €
Levetiracetam 500 mg ⁴	200 FTA	61,02 €	1,77 €	3,95 €	55,30 €
Levetiracetam 1500 mg ⁴	200 FTA	180,25 €	1,77 €	13,38 €	165,10 €
Oxcarbazepin 300 mg	200 FTA	91,86 €	1,77 €	3,84 €	86,25 €
Oxcarbazepin 600 mg	200 FTA	149,04 €	1,77 €	6,55 €	140,72 €
Perampanel 4 mg	98 FTA	350,36 €	1,77 €	18,79 €	329,80 €
Perampanel 12 mg	98 FTA	350,36 €	1,77 €	18,79 €	329,80 €
Pregabalin 75 mg ⁴	100 HKP	49,05 €	1,77 €	3,01 €	44,27 €
Pregabalin 300 mg ⁴	100 HKP	108,92 €	1,77 €	7,74 €	99,41 €
Topiramamat 100 mg ⁴	200 FTA	147,29 €	1,77 €	10,78 €	134,74 €
Topiramamat 200 mg ⁴	200 FTA	267,56 €	1,77 €	20,29 €	245,50 €
Valproinsäure 300 mg ⁴	200 FMR	33,92 €	1,77 €	1,81 €	30,34 €
Valproinsäure 600 mg ⁴	200 FMR	49,81 €	1,77 €	3,07 €	44,97 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zonisamid 100 mg ⁴	196 HKP	315,27 €	1,77 €	24,06 €	289,44 €
Abkürzungen: FMR = Filmtabletten magensaftresistent; FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. November 2021

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.

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

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. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cenobamat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Mai 2021 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 Cenobamat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Oktober 2021 statt.

Mit Schreiben vom 12. Oktober 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Oktober 2021 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 9. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Oktober 2021 2. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken