

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)

Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie mit fokalen
Anfällen, Zusatztherapie, ≥ 2 bis < 4 Jahre)

Vom 1. September 2022

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	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	7
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 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 Brivaracetam (Briviact) wurde am 15. Februar 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Februar 2022 hat Briviact die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. Februar 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Brivaracetam mit dem neuen Anwendungsgebiet (Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler

Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2022 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 vorgetragene 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 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 Fachinformation

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.09.2022):

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern von 2 bis < 4 Jahre mit Epilepsie.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brivaracetam:

- 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 Berücksichtigung der Basis- und (der) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen

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 zur Therapie bei Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahren folgende Wirkstoffe zugelassen: Carbamazepin, Clobazam, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Phenytoin, Primidon, Topiramid und Valproinsäure zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie vor.

Unabhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten liegen im Anwendungsgebiet Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Retigabin: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 3. Juli 2014 (erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). Am 19. Juli 2018 hat die europäische Kommission die Zulassung für den Wirkstoff Retigabin (Trobal) widerrufen.
- Perampanel: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 6. November 2014 (erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) und 3. Juni 2021 (neues Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche ≥ 4 bis < 12 Jahre).

- Brivaracetam: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 4. August 2016 und 17. Januar 2019 (neues Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche ≥ 4 bis < 16 Jahre).
- Vigabatrin: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 19. November 2019 (Kinder ≥ 1 Monat bis < 7 Jahre).
- Cenobamat: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 19. November 2021.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen zweckmäßig ist, soweit diese medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist.

Für die Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahren stehen entsprechend des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes die o.g. Wirkstoffe zur Verfügung.

Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie und fokalen Anfällen stark limitiert. Nach Aussage der klinischen Experten werden in Deutschland primär die Wirkstoffe Eslicarbazepin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Oxcarbazepin aufgrund der besseren Verträglichkeit im Vergleich zu älteren, eher nebenwirkungsreichen Arzneimitteln wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Valproinsäure bei Kindern mit fokalen Anfällen eingesetzt. Darüber hinaus liegen Empfehlungen zu Topiramat und Gabapentin aus einer amerikanischen Leitlinie vor, die sich auf Studien stützen, in denen die Altersgruppe des vorliegenden Anwendungsgebiets mit umfasst ist.

Die Wirkstoffe Eslicarbazepin, Gabapentin und Oxcarbazepin sind in der vorliegenden Indikation erst zur Behandlung von Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden folgende Wirkstoffe als geeignete Komparatoren erachtet: Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramat. Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung der genannten Wirkstoffe in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

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 ist nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert, in der Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde.

Daher legt der pharmazeutische Unternehmer zu Brivaracetam die nichtvergleichende 1-armige Studie N01266 vor. Diese Studie ist eine Langzeitstudie der klinischen Entwicklungsphase 3, in der unter anderem Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden, die zuvor bereits an anderen Studien mit Brivaracetam teilgenommen haben. Für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 4 bis < 17 Jahre war ein direkter Einschluss ebenfalls möglich, wenn sie bereits mit mindestens 1 Antikonvulsivum behandelt wurden. Relevante Vorläuferstudien sind hierbei die Studien N01263 und EP0065.

Bei der Studie N01263 handelt es sich um eine 1-armige Phase-2a-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 16 Jahre, die mit mindestens 1 bis maximal 3 anderen Antikonvulsiva behandelt wurden. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie Brivaracetam als Lösung zur oralen Einnahme.

Bei der Studie EP0065 handelt es sich um eine 1-armige Phase-2-Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Brivaracetam als 15-minütige Infusion und Bolusinfusion bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie. Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 16 Jahre eingeschlossen, die mit mindestens 1 Antikonvulsivum behandelt wurden. Allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde Brivaracetam intravenös über maximal 6 Tage verabreicht.

Im Anschluss an die Behandlung in der jeweiligen Studie konnten die Patientinnen und Patienten in die Studie N01266 übertreten und ihre Behandlung fortsetzen.

Patientinnen und Patienten aus anderen Studien sollten die individuelle Brivaracetam-Dosis der Vorgängerstudie fortführen, direkt eingeschlossene Patientinnen und Patienten erhielten in einer 3-wöchigen Titrationsphase Brivaracetam in wöchentlich steigender und an das Körpergewicht angepasster Dosis für maximal 3 Wochen, bevor sie ebenfalls in die Erhaltungsphase übergangen. Insgesamt sollten die Patientinnen und Patienten für mindestens 3 Jahre mit Brivaracetam behandelt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der Studie N01266 zum Datenschnitt vom 14. Juli 2020 vor. Zu diesem Zeitpunkt waren 256 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers entsprechen jedoch nur 4 Patientinnen und Patienten (aus den Studien N01263 und EP0065 übergetreten) dem für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet bezüglich Alter und Anfallsart.

Da die 1-armige Studie N01266 keinen direkten Vergleich von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, sind die Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam nicht geeignet. Hinzu kommt, dass nur 4 Patientinnen und Patienten der Studie N01266 bezüglich Alter und Anfallsart dem zu bewertenden Anwendungsgebiet entsprechen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam zur Behandlung von Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie daher legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Brivaracetam. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern von 2 bis < 4 Jahre mit Epilepsie.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA 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 Berücksichtigung der Basis- und (der) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, bestimmt. Im Rahmen einer klinischen Studie werden die Wirkstoffe Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramat als geeignete Komparatoren erachtet.

Für die Patientengruppe der Kinder von 2 bis < 4 Jahre legt der pharmazeutische Unternehmer die 1-armige Studie N01266 vor. Diese ermöglicht keinen direkten Vergleich von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem entsprechen nur 4 Patientinnen und Patienten der Studie N01266 bezüglich Alter und Anfallsart dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam zur Behandlung von Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie daher legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher 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).

Der pharmazeutische Unternehmer gibt bei der Herleitung der Patientenzahlen eine Spanne von 300 bis 900 Kindern an. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten wird insbesondere die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Obergrenze als unterschätzt eingestuft. Dies resultiert hauptsächlich aus dem vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagten Anteilswert für das Vorliegen einer fokalen Epilepsie. Unter Berücksichtigung einer Obergrenze von 69 % für das Vorliegen einer fokalen

Epilepsie auf Grundlage der Studie von Aaberg et al.² ergibt sich für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von etwa 300 bis 1 800 Patientinnen und Patienten.

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 frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Juni 2022):

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2022).

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten wurde das durchschnittliche Körpergewicht von 2-Jährigen (14,1 kg) und 3-Jährigen (16,2 kg) zugrunde gelegt.

Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für das jeweilige Kind von 2 bis < 4 Jahren darstellt. Aus diesem Grund

² Aaberg KM, Suren P, Soraas CL et al. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia* 2017; 58(11): 1880-1891. <https://dx.doi.org/10.1111/epi.13913>.

werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Tablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung, Suspension oder Sirup) abgebildet.

Wenn die empfohlene Erhaltungsdosis in Abhängigkeit des Alters als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wird 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.

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brivaracetam LSE und FTA	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^a				
Lacosamid SIR und FTA	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamotrigin TSE und TAB	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Levetiracetam LSE	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Topiramat FTA und HKP	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
^a Es werden nur für die Wirkstoffe Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat Kosten dargestellt. Neben diesen Wirkstoffen stellen auch die Arzneimittel Eslicarbazepin, Gabapentin und Oxcarbazepin geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, LSE = Lösung zum Einnehmen, SIR = Sirup, TAB = Tabletten, TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen				

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					
Brivaracetam LSE	0,5 mg/kg = 7,05 mg -	14,1 mg -	2 x 7 mg ³ -	365	730 x 7 mg -
	2,5 mg/kg = 40,5 mg	81 mg	2 x 41 mg		730 x 41 mg
Brivaracetam FTA	0,5 mg/kg = 7,05 mg -	14,1 mg -	2 x 10 mg -	365	730 x 10 mg -
	2,5 mg/kg = 40,5 mg	81 mg	8 x 10 mg		2920 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^a					
Lacosamid SIR	2 mg/kg = 28,2 mg -	56,4 mg -	2 x 30 mg ⁴ -	365	730 x 30 mg -
	6 mg/kg = 97,2 mg	194,4 mg	2 x 97,5 mg		730 x 97,5 mg
Lacosamid FTA	2 mg/kg = 28,2 mg -	56,4 mg -	- ⁵	365	-
	6 mg/kg = 97,2 mg	194,4 mg	2 x 100 mg		730 x 100 mg
Lamotrigin TSE	0,5 mg/kg = 7,05 mg -	14,1 mg -	2 x 5 mg + 2 x 2 mg ^{6,7} -	365	730 x 5 mg + 730 x 2 mg -
	7,5 mg/kg = 121,5 mg	243 mg	2 x 100 mg + 8 x 5 mg		730 x 100 mg + 2920 x 5 mg

³ Die Lösung zum Einnehmen hat eine Konzentration von 10 mg/ml. Laut Fachinformation ist eine Skalierung von 0,1 ml-Abstufungen möglich.

⁴ Der Sirup hat eine Konzentration von 10 mg/ml. Laut Fachinformation ist eine Skalierung von 0,25 ml-Abstufungen möglich.

⁵ Untergrenze nicht mit FTA verabreichbar.

⁶ Die Dosisspanne richtet sich danach, ob zusätzlich Valproat und/oder Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingenommen werden.

⁷ Wenn die berechnete Dosis von Lamotrigin nicht in ganzen Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (TSE) verabreicht werden kann, ist die nächst niedrigere Dosis, die in ganzen TSE 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
Lamotrigin TAB	1 mg/kg = 14,1 mg - 7,5 mg/kg = 121,5 mg	14,1 mg - 243 mg	0,5 x 25 mg ⁸ - 2 x 100 mg + 1 x 25 mg	365	182,5 x 25 mg - 730 x 100 mg + 365 x 25 mg
Levetiracetam LSE	10 mg/kg = 141 mg - 30 mg/kg = 486 mg	282 mg - 972 mg	2 x 140 mg ⁹ - 2 x 490 mg	365	730 x 140 mg - 730 x 490 mg
Topiramat HKP	2,5 mg/kg = 35,25 mg - 4,5 mg/kg = 72,9 mg	70,5 mg - 145,8 mg	2 x 25 mg - 2 x 50 mg + 2 x 25 mg	365	730 x 25 mg - 730 x 50 mg + 730 x 25 mg
Topiramat FTA	2,5 mg/kg = 35,25 mg - 4,5 mg/kg = 72,9 mg	70,5 mg - 145,8 mg	3 x 25 mg ¹⁰ - 2 x 50 mg + 2 x 25 mg	365	1095 x 25 mg - 730 x 50 mg + 730 x 25 mg
<p>^a Es werden nur für die Wirkstoffe Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat Kosten dargestellt. Neben diesen Wirkstoffen stellen auch die Arzneimittel Eslicarbazepin, Gabapentin und Oxcarbazepin geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.</p>					
<p>Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, LSE = Lösung zum Einnehmen, SIR = Sirup, TAB = Tabletten, TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</p>					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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 ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

⁸ 25 mg Tabletten dosisgleich teilbar in 2 x 12,5 mg Lamotrigin. Hier nur 1 x-tägliche Gabe, da kleinstmögliche Dosierung bei 2 x-täglicher Gabe zu hoch wäre.

⁹ Die Lösung zum Einnehmen hat eine Konzentration von 100 mg/ml. Laut Fachinformation ist eine Skalierung von 0,1 ml-Abstufungen möglich.

¹⁰ 25 mg Filmtabletten dosisgleich teilbar in 4 x 6,25 mg Topiramat.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brivaracetam LSE 10 mg/ml	300 ml LSE	114,45 €	1,77 €	5,71 €	106,97 €
Brivaracetam FTA 10 mg	14 FTA	35,35 €	1,77 €	1,33 €	32,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^a					
Lacosamid SIR 10 mg/ml	200 ml SIR	72,77 €	1,77 €	3,40 €	67,60 €
Lacosamid FTA 100 mg	168 FTA	424,38 €	1,77 €	22,87 €	399,74 €
Lamotrigin TSE 2 mg ¹¹	30 TSE	11,31 €	1,77 €	0,00 €	9,54 €
Lamotrigin TSE 5 mg ¹¹	60 TSE	11,53 €	1,77 €	0,02 €	9,74 €
Lamotrigin TSE 100 mg ¹¹	196 TSE	47,85 €	1,77 €	2,89 €	43,19 €
Lamotrigin TAB 25 mg ¹¹	200 TAB	19,47 €	1,77 €	0,65 €	17,05 €
Lamotrigin TAB 100 mg ¹¹	200 TAB	48,96 €	1,77 €	2,98 €	44,21 €
Levetiracetam LSE 100 mg/ml ¹¹	150 ml LSE	49,27 €	1,77 €	3,00 €	44,50 €
Topiramate HKP 25 mg ¹¹	100 HKP	30,02 €	1,77 €	1,48 €	26,77 €
Topiramate HKP 50 mg ¹¹	100 HKP	46,55 €	1,77 €	2,79 €	41,99 €
Topiramate FTA 25 mg ¹¹	200 FTA	49,72 €	1,77 €	3,04 €	44,91 €
Topiramate FTA 50 mg ¹¹	200 FTA	83,63 €	1,77 €	5,72 €	76,14 €
^a Es werden nur für die Wirkstoffe Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramate Kosten dargestellt. Neben diesen Wirkstoffen stellen auch die Arzneimittel Eslicarbazepin, Gabapentin und Oxcarbazepin geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.					
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, LSE = Lösung zum Einnehmen, SIR = Sirup, TAB = Tabletten, TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Steuer: 15. August 2022

¹¹ Festbetrag

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.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. Februar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brivaracetam beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Februar 2022 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 18. Mai 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juli 2022 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 23. August 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Juli 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Juli 2022 17. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken