

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

### Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Primär generalisierte Epilepsie)

Vom 17. Mai 2018

#### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Perampanel (Fycompa®) 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 .....	6
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4 Therapiekosten .....	7
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>12</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Perampanel wurde am 23. Juli 2012 zentral durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie zugelassen. Die Listung des Wirkstoffes in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) erfolgte erstmals am 15. September 2012.

Am 7. März 2013 (erstmaliges Inverkehrbringen) und am 6. November 2014 (Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V) hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Perampanel im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 1. Juli 2013 wurde der Wirkstoff Perampanel seitens des pharmazeutischen Unternehmers vom deutschen Markt genommen.

Am 22. Juni 2015 hat Perampanel die Zulassung für ein weiteres 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.

Aufgrund der Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes wurde der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht aufgefordert, zum Zeitpunkt des erneuten Inverkehrbringens von Perampanel in Deutschland, ein vollständiges Dossier beim G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens für das zweitugelassene Anwendungsgebiet vorzulegen.

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erneute Inverkehrbringen des Wirkstoffs Perampanel ist mit der Veröffentlichung des Arzneimittels in der Lauer-Taxe der 1. Dezember 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. November 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Perampanel 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 Perampanel (Fycompa®) gemäß Fachinformation**

Fycompa® wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ist:

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramamat, Clobazam

---

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

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

#### 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 grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Clobazam, Clonazepam, Lamotrigin, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Topiramat und Valproinsäure.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zur Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie liegt Evidenz für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramat und Clobazam vor. Eine Überlegenheit für einen dieser Wirkstoffe lässt sich anhand der Evidenz nicht ableiten.

Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen zweckmäßig ist. Im Rahmen der patientenindividuellen Zusatztherapie ist einer der folgenden fünf Wirkstoffe zu verwenden: Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramat oder Clobazam.

Eine patientenindividuelle Zusatztherapie mit Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramate oder Clobazam ist nur für jene Patienten nicht mehr angezeigt, die auf die genannten fünf Wirkstoffe entweder nicht ausreichend angesprochen haben (Pharmakoresistenz) oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Wirkstoffen besteht. Das bedeutet, dass ein Verzicht auf eine weitere Zusatztherapie nur für jene Patienten akzeptabel ist, für die aus den oben genannten Gründen die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramate und Clobazam nicht mehr infrage kommen.

Bei unzureichendem Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation auf einen dieser fünf Wirkstoffe ist eine Zusatztherapie lediglich mit diesem Wirkstoff nicht möglich. Zur Klarstellung dieses Sachverhaltes erfolgte eine redaktionelle Anpassung der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Valproinsäure für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei weiblichen Jugendlichen ab 12 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft infrage kommt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

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**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte kontrollierte Studie 332 vor. Diese Studie umfasste 164 Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Die eingeschlossenen Patienten waren zu Studienbeginn trotz der Einnahme von bis zu drei verschiedenen Antiepileptika nicht anfallsfrei. Im Rahmen der Studie erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Basistherapie entweder Perampanel oder Placebo. Eine Anpassung der antiepileptischen Basistherapie beispielsweise in Form einer Dosisanpassung oder der Hinzunahme weiterer Wirkstoffe war während der Studie und mindestens 30 Tage vor Studienbeginn nicht erlaubt. Andere Antiepileptika durften lediglich als Notfallmedikation gegeben werden.

Somit erhielten die Patienten im Kontrollarm der Studie keine patientenindividuelle Zusatztherapie nach Wahl des Arztes mit einem der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe. Des Weiteren geht aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor, dass die Patienten für eine Therapieoptimierung unter Verwendung einer der fünf genannten Wirkstoffe nicht mehr infrage gekommen wären. Sollten Patienten in die Studie eingeschlossen gewesen sein, die mit den Wirkstoffen Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramate und Clobazam nicht ausreichend therapiert werden konnten, so lässt sich dieses Patientenkollektiv im Nachhinein nicht identifizieren. Demzufolge liegen keine relevanten Daten von Perampanel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Im Stellungnahmeverfahren argumentierte der pharmazeutische Unternehmer, dass aus seiner Sicht nur jene Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, bei denen eine Pharmakoresistenz vorlag und diese daher nicht für eine weitere Therapie infrage kamen. Pharmakoresistenz definiert der pharmazeutische Unternehmer als das nicht ausreichende Ansprechen (d.h. ohne anhaltende Anfallsfreiheit) auf mindestens zwei Antiepileptika und

verweist dabei auf ein Konsensuspapier<sup>2</sup> der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE).

Dort wird die Hypothese zur Diskussion gestellt, dass eine medikamentenresistente Epilepsie dann vorliegen könnte, wenn adäquate Versuche mit zwei vertragenen, auf Grundlage von Evidenz angemessen ausgewählten und eingenommen antiepileptischen Medikamenten zu keiner Anfallsfreiheit geführt haben. Da jedoch in der klinischen Studie 332 lediglich die medikamentöse Therapie zu Studienbeginn dokumentiert wurde, liegen keine Angaben (weder zu Art und Dauer noch zu Abbruchgründen) über vorangegangene Therapien der Patienten vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die Patienten zu Studienbeginn pharmakoresistent waren. Ungeachtet der Beurteilung, ob die eingeschlossenen Patienten überhaupt der von der ILAE vorgeschlagenen Definition der Pharmakoresistenz entsprachen, existiert derzeit keine nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse allgemein gültige Definition einer Pharmakoresistenz.

Auch unter der Annahme, dass mit steigender Anzahl eingesetzter Antiepileptika die Wahrscheinlichkeit sinkt, durch die Anwendung eines weiteren Wirkstoffes eine vollständige und dauerhafte Anfallsfreiheit zu erreichen, erfolgt im Versorgungsalltag auch bei jenen Patienten noch eine Optimierung der medikamentösen Behandlung, bei denen adäquat durchgeführte Therapieversuche zu keiner Anfallsfreiheit geführt haben. Es gibt keinerlei Empfehlungen dahingehend, ab einem bestimmten Zeitpunkt auf eine Optimierung der antiepileptischen Therapie zu verzichten. Insbesondere lassen sich keine Empfehlungen ableiten, bei Patienten, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben, keine weitere Therapieanpassung durchzuführen. Auch aus der Hypothese im Konsensuspapier wird weder gefolgert, dass nach zwei frustrierten aber adäquaten Therapieversuchen davon auszugehen ist, dass weitere Therapieversuche ohne Effekt bleiben, noch wird empfohlen, auf weitere Therapieversuche zu verzichten. Eine patientenindividuelle Therapieoptimierung kann beispielsweise durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie oder durch die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums erfolgen. Auch aus diesem Grund kann der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt werden, dass Patienten mit zwei Vortherapien keine weitere Therapieoptimierung angeboten wird.

Zusammenfassend liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Bei den 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.

Die Ermittlung der Prävalenz erfolgte auf der Grundlage von Publikationen zur Prävalenz der Epilepsie in Deutschland<sup>3</sup> und einer Routinedatenanalyse zu stationären und ambulanten Epilepsiediagnosen aus dem Jahr 2013<sup>4</sup>. Der Anteil von Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie und davon der Anteil der Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wurde aus den Angaben internationaler Publikationen ermittelt.

---

<sup>2</sup> Kwan P et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-1077.

<sup>3</sup> Pfäfflin M, May T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurol Rehabil* 2000; 6(2): 77-81.

<sup>4</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brivaracetam: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-08 [online]. 12.05.2016 [Zugriff: 25.05.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 391). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-08\\_Brivaracetam\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).

Für die zulassungskonforme Anwendung von Perampanel werden gemäß Fachinformation keine Eingrenzungen zur Anzahl vorangegangener Antiepileptika-Therapien vorgenommen, weshalb eine Zusatztherapie mit Perampanel grundsätzlich bereits nach Versagen der ersten Monotherapie infrage kommt.

Aufgrund der genannten Evidenz werden für die GKV-Zielpopulation ca. 15.600 bis 50.700 Patienten ermittelt.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt mit 3.700 – 10.000 Patienten eine deutlich geringere Anzahl an Patienten an, die seiner Einschätzung nach für eine Zusatzbehandlung mit Perampanel infrage kommen. Die Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigen dabei im vorliegenden Anwendungsgebiet nur jene Patienten, bei denen trotz der Anwendung von zwei vorangegangenen Antiepileptika keine Anfallsfreiheit besteht. Da das zugelassene Anwendungsgebiet von Perampanel in der Zusatztherapie jedoch keine Eingrenzungen auf die Anzahl vorangegangener Therapien vornimmt, führt diese Eingrenzung zu einer Unterschätzung der infrage kommenden Patientengruppe.

### **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 Fycompa® (Wirkstoff: Perampanel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002434/WC500130815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf)

### **2.4 Therapiekosten**

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

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 wird der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es werden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Dosierungen für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren werden nur separat dargestellt, wenn diese gemäß Fachinformation von der Dosierung für Erwachsene abweicht bzw. von der Spanne nicht umfasst ist. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wird verzichtet, da es sich bei der antikonvulsiven Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell unterschiedlich erfolgt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Perampanel	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lamotrigin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Topiramate	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Clobazam	kontinuierlich, 1 x täglich <sup>5</sup>	kontinuierlich	365	365

<sup>5</sup> Gemäß Fachinformation von Frisium® kann die tägliche Dosis auch über den Tag verteilt eingenommen werden.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie		Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>6</sup>	Dosierung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten nach Wirkstärke)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Perampanel		8	98	8 <sup>7</sup>	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lamotrigin	ab 13 Jahren	100, 200	200	100 - 400	365 (100 mg) - 730 (200 mg)
	12- <13 Jahre	50, 200		50 - 400 <sup>8</sup>	365 (50 mg) - 730 (200 mg)
Levetiracetam <sup>9</sup>		500, 750	200	1.000 - 3 000	730 (500 mg) - 1.460 (750 mg)
Valproinsäure	ab 18 Jahren	150, 300, 600	200	1.200 - 2.100	730 (600 mg) - (730 (600 mg) + 730 (300 mg) + 730 (150 mg))
	14- <18 Jahren			600 - 1.500	730 (300 mg) - (730 (600 mg) + 730 (150 mg))
	12- <14 Jahren			600 - 1.200	730 (300 mg) - 730 (600 mg)
Topiramamat <sup>10</sup>		100, 200	200	200 - 400	730 (100 mg) - 730 (200 mg)

<sup>6</sup> Jeweils größte Packung.

<sup>7</sup> Die Behandlung mit Fycompa<sup>®</sup> sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (wöchentlich oder alle 2 Wochen) bis auf eine Erhaltungsdosis von bis zu 8 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise bis auf 12 mg/Tag erhöht werden.

<sup>8</sup> Mittleres Körpergewicht der Altersgruppe von 12 bis unter 13 Jahren gemäß Mikrozensus 2013: 46,9 kg. Aus der niedrigsten Erhaltungsdosis von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag und einer maximalen Erhaltungsdosis von 400 mg/Tag ergibt sich eine Dosisspanne von 46,9 mg – 400 mg/Tag.

<sup>9</sup> Verbrauch für Erwachsene und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht.

<sup>10</sup> Für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahre besteht gemäß Fachinformation ein eigenes Dosierungsschemata (5 bis 9 mg/kg Körpergewicht/Tag). Die Dosierung für die Altersgruppe der Jugendlichen von 12 bis unter 18 Jahren ist von der Spanne der Dosierung für Erwachsene umfasst.

Bezeichnung der Therapie		Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>6</sup>	Dosierung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten nach Wirkstärke)
Clobazam	ab 18 Jahren	20	50	20 - 80	365 (20 mg) - 1.460 (20 mg)
	12- <18 Jahren	10, 20		10 - 70 <sup>11</sup>	365 (10 mg) - (1095 (20 mg) + 365 (10 mg))

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten werden 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 wird zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke werden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Wenn die empfohlene Erhaltungsdosierung 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 werden, wird zur besseren Nachvollziehbarkeit „zwei Mal täglich“ berechnet.

<sup>11</sup> Für Kinder ab 6 Jahren ist im Allgemeinen eine Erhaltungsdosis von täglich 0,3 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht ausreichend. Bei einem mittleren Körpergewicht der Altersgruppe von 12 bis unter 13 Jahren gemäß Mikrozensus 2013 von 46,9 kg und einem mittleren Körpergewicht der Altersgruppe von 17 bis unter 18 Jahren gemäß Mikrozensus 2013 von 67,1 kg, ergibt sich für die Jugendlichen von 12 bis unter 18 Jahren eine Dosisspanne von 14,07 mg – 67,1 mg/Tag.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel <sup>12</sup>				
Perampanel 8 mg	392,25 €	1,77 €	21,11 €	369,37 €
Kombinationspartner und Vergleichstherapien <sup>12</sup>				
Lamotrigin 50 mg	36,39 € <sup>13</sup>	1,77 €	2,01 €	32,61 €
Lamotrigin 100 mg	65,41 € <sup>13</sup>	1,77 €	4,31 €	59,33 €
Lamotrigin 200 mg	126,47 € <sup>13</sup>	1,77 €	9,13 €	115,57 €
Levetiracetam 500 mg	60,96 € <sup>13</sup>	1,77 €	3,95 €	55,24 €
Levetiracetam 750 mg	89,37 € <sup>13</sup>	1,77 €	6,20 €	81,40 €
Valproinsäure 150 mg	24,55 € <sup>13</sup>	1,77 €	1,07 €	21,71 €
Valproinsäure 300 mg	33,86 € <sup>13</sup>	1,77 €	1,81 €	30,28 €
Valproinsäure 600 mg	49,75 € <sup>13</sup>	1,77 €	3,07 €	44,91 €
Topiramamat 100 mg	147,23 € <sup>13</sup>	1,77 €	10,78 €	134,68 €
Topiramamat 200 mg	267,50 € <sup>13</sup>	1,77 €	20,29 €	245,44 €
Clobazam 10 mg	18,87 € <sup>13</sup>	1,77 €	0,62 €	16,48 €
Clobazam 20 mg	23,59 € <sup>13</sup>	1,77 €	1,00 €	20,82 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2018

<sup>12</sup> Es werden die Therapiekosten des zusätzlich zur bestehenden Basistherapie gegebenen Wirkstoffes abgebildet.

<sup>13</sup> 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, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt.

Am 29. November 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Perampanel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2017 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 Perampanel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Februar 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. April 2018 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Mai 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. April 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. April 2018 2. Mai 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Mai 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken