



## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten von 4 bis <16 Jahre)**

Vom 17. Januar 2019

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
	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 Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	7
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
	2.4 Therapiekosten .....	8
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>15</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 Brivaracetam wurde am 15. Februar 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. Juli 2018 hat Brivaracetam 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 30. Juli 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Abs. 1 Nr. 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 4 Jahren mit Epilepsie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 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 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(n) 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 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 Briviact® gemäß Fachinformation**

Briviact® wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Eslicarbazepin<sup>2</sup>, Gabapentin<sup>3</sup>, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin<sup>3</sup>, Perampanel<sup>4</sup>, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid<sup>3</sup>

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.

---

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

<sup>2</sup> Zulassung für Kinder über 6 Jahre

<sup>3</sup> Zulassung für Kinder ab 6 Jahren

<sup>4</sup> Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren

### 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 der Kinder und Jugendlichen von 4 bis <16 Jahren folgende Wirkstoffe zugelassen: Clobazam, Eslicarbazepin<sup>2</sup>, Gabapentin<sup>3</sup>, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin<sup>3</sup>, Perampanel<sup>4</sup>, Tiagabin<sup>4</sup>, Topiramid, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid<sup>3</sup>.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Retigabin vom 3. Mai 2012.
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Absatz 5b Retigabin vom 15. August 2013.
  - Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Retigabin vom 3. Juli 2014.
  - Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Perampanel vom 6. November 2014.
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brivaracetam vom 4. August 2016.
  - Beschluss über die erneute Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Perampanel vom 17. Mai 2018.
- 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 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren mit Epilepsie stehen entsprechend des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes mehrere Wirkstoffe zur Verfügung. Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(en) sowie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen zweckmäßig ist, soweit diese

medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind.

Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung fokaler bzw. partieller epileptischer Anfälle (mit oder ohne Generalisierung) stehen die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin<sup>2</sup>, Gabapentin<sup>3</sup>, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin<sup>3</sup>, Perampanel<sup>4</sup>, Tiagabin<sup>4</sup>, Topiramate, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid<sup>3</sup> zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet von Brivaracetam benannt und einzeln aufgezählt. Eine Überlegenheit für einen dieser Wirkstoffe lässt sich anhand der Evidenz nicht ableiten. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass nicht alle von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe eine Zulassung für Patienten von 4 bis <16 Jahren aufweisen, ist im Rahmen der patientenindividuellen Therapie die jeweilige Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Der Wirkstoff Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Wirkstoffe Tiagabin<sup>4</sup> und Vigabatrin sind für die Zusatztherapie jeweils nicht als Wirkstoffe der ersten Wahl zugelassen und kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet in Frage. Darüber hinaus ist Tiagabin<sup>4</sup> derzeit nicht in Deutschland im Verkehr.

Die Wirkstoffe Pregabalin<sup>5</sup> und Retigabin<sup>5</sup> sind nicht für Kinder und Jugendliche von 4 bis <16 Jahren zugelassen und somit nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebietes. Darüber hinaus ist Retigabin derzeit nicht in Deutschland im Verkehr.

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

---

<sup>5</sup> Zulassung nur für Erwachsene

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brivaracetam wie folgt bewertet:

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam wurden die einarmigen Studien *N01263* und *N01266* vorgelegt.

#### *Studie N01263*

In der Studie *N01263* wurden Kinder und Jugendliche mit Epilepsie im Alter von  $\geq 1$  Monat bis <16 Jahre mit fokalen oder generalisierten oder unbestimmten (unklar, ob fokal oder generalisiert) Anfällen untersucht, die mit mindestens einem bis maximal drei Antikonvulsiva behandelt wurden. Nach einer einwöchigen Baseline-Phase erhielten die Kinder und Jugendlichen zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie Brivaracetam. Im Rahmen einer dreiwöchigen Titrationsphase wurde die Dosis von Brivaracetam schrittweise und je nach Alter (<8 Jahre bzw.  $\geq 8$  Jahre) in zwei unterschiedlichen Dosierungen gewichtsadaptiert gesteigert. Die verabreichte Brivaracetam-Dosierung wich von den Vorgaben der Fachinformation ab, die für Kinder ( $\geq 4$  Jahre) und Jugendliche mit einem Körpergewicht <50 kg eine gewichtsadaptierte Dosierung und für Kinder ( $\geq 4$  Jahre) und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $\geq 50$  kg eine gewichtsunabhängige Dosierung vorsieht. Im Anschluss an die Titrationsphase konnten die Kinder und Jugendlichen die Behandlung in der zweiten Studie *N01266* fortsetzen. Von den insgesamt 100 eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen setzten 86 die Behandlung mit Brivaracetam fort, darunter 26 Kinder und Jugendliche aus der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Altersgruppe der 4 bis <16-Jährigen. Eine Erhaltungsphase von Brivaracetam gab es in der Studie *N01263* nicht.

Aufgrund des fehlenden Vergleiches von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der fehlenden Erhaltungsphase kann die Studie *N01263* nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

#### *Studie N01266*

Die Phase III-Studie *N01266* ist eine noch laufende Langzeitstudie. Die Studie schließt zum einen Kinder und Jugendliche ein, die zuvor an anderen Studien mit Brivaracetam teilgenommen haben (z.B. die Studie *N01263* und zukünftige Studien). Zum anderen werden Kinder und Jugendliche mit fokalen epileptischen Anfällen im Alter von  $\geq 4$  bis <17 Jahren direkt eingeschlossen, wenn sie bereits mit mindestens einem Antikonvulsivum behandelt werden. Bei Kindern und Jugendlichen aus anderen Studien wird die individuelle Brivaracetam-Dosis der Vorgängerstudie fortgeführt, direkt eingeschlossene Kinder und Jugendliche erhalten in einer dreiwöchigen Titrationsphase Brivaracetam in wöchentlich steigender und an das Körpergewicht angepasster Dosis für maximal drei Wochen, bevor sie dann ebenfalls die Erhaltungsphase beginnen. Insgesamt ist eine Behandlungsdauer für mindestens drei Jahre mit Brivaracetam vorgesehen. Die Dosierung von Brivaracetam weicht dabei analog zur Studie *N01263* von den Vorgaben der Fachinformation ab.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 15. März 2017 wurden insgesamt 219 von geplanten 600 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen entsprechen 141 Patienten (davon 26 Patienten aus der Studie *N01263*) dem für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet bezüglich Alter und Anfallsart, für welche deskriptive Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorlegt wurden.

Da die Studie keine Daten für einen Vergleich von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert, kann auch diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Somit wurden insgesamt keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden zwei einarmige Studien zu Brivaracetam vorgelegt. Die Studie *N01263* umfasste nur eine dreiwöchige Dosis-Titrationsphase von Brivaracetam. Die Studie *N01266* ist eine noch laufende einarmige Phase III-Studie. Somit liegen für Brivaracetam keine vergleichenden Daten für die Zusatztherapie von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie) vor. Ein Zusatznutzen ist daher 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.

Ausgehend von der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2016 beträgt die Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von  $\geq 4$  bis <16 Jahren 8.868.733<sup>6</sup>, wobei von einem Anteil der GKV-Versicherten von 86,53 %<sup>7,8</sup> ausgegangen wird.

Die Ermittlung der Prävalenz erfolgte auf Grundlage von Publikationen zur Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie<sup>9,10</sup> sowie dem Anteil von Kindern und Jugendlichen mit fokalen Anfällen<sup>9,11</sup>.

Aus den Angaben einer Sekundärauswertung von Hamer et al.<sup>10</sup> folgt, dass der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Epilepsien, die eine Kombinationstherapie erhalten (d.h. mindestens zwei antiepileptische Wirkstoffe), 41,7 % beträgt. Da dieser Anteil jedoch nicht auf Kinder und Jugendliche mit fokalen Epilepsien beschränkt ist, sondern auch Kinder und Jugendliche mit anderen Formen der Epilepsie umfasst, sind die Angaben insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

---

<sup>6</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Indikator 2.3 des Indikatorensetzes der GBE der Länder: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; nach Alter und Geschlecht, Region, ab 1990. 2018.

<sup>7</sup> Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 01.2018 [Zugriff: 01.06.2018]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Januar\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf).

<sup>8</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Indikator 2.1 des Indikatorensetzes der GBE der Länder: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; nach Geschlecht, Region, ab 1990. 2018.

<sup>9</sup> Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12(4): 245-253.

<sup>10</sup> Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schöffski O et al. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany: a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 2012; 259(11): 2376-2384.

<sup>11</sup> Pfäfflin M. Epidemiologie der Epilepsien [online]. 2011 [Zugriff: 01.06.2018]. URL: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,4163.html>.

## 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: 10. Dezember 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/briviact-epar-product-information\\_de.pdf](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: 1. Januar 2019).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie <sup>12</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brivaracetam LSE und FTA	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eslicarbazepin SUE und TAB	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gabapentin HKP	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lacosamid SIR und FTA	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamotrigin TSE und TAB	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levetiracetam	2 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>12</sup> Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH ([https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02\\_ifa\\_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien\\_Darreichungsformen.pdf](https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf)).

FMR: Filmtabletten Magensaftresistent; FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln; LSE: Lösung zum Einnehmen; SIR: Sirup; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Bezeichnung der Therapie <sup>12</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
LSE und FTA				
Oxcarbazepin FTA	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Perampanel FTA	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Topiramamat FTA	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Valproinsäure LSE und FTA/FMR	2 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zonisamid HKP	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

### Verbrauch:

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.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“<sup>13</sup> zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 4-jährigen Kindern beträgt 18,5 kg, von 6-Jährigen 23,6 kg, von 7-Jährigen 26,6 kg, von 11-Jährigen 42,1 kg, von 12-Jährigen 47,1 kg, von 13-Jährigen 52,4 kg, von 14-Jährigen 57,3 kg und von 15-Jährigen 61,5 kg.

Sofern ein Wirkstoff in verschiedenen Darreichungsformen verfügbar ist, obliegt die Entscheidung je nach Körpergewicht und Dosis dem Arzt, welche die am besten geeignete Darreichungsform für den jeweiligen Patienten von 4 bis <16 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer Tabletten- bzw. Hartkapselformulierung 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.

Eslicarbazepin ist für Kinder zugelassen, die das sechste Lebensjahr überschritten haben. Die Wirkstoffe Gabapentin, Oxcarbazepin und Zonisamid sind gemäß Fachinformation erst

<sup>13</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 09.08.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

für Kinder ab 6 Jahren zugelassen. Der Wirkstoff Perampanel ist hingegen erst für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brivaracetam LSE	ab 4 Jahren, <50 kg	10 – 100 mg	1 - 4 mg/kg KG; 19 - 200 mg	2 x 10 mg - 2 x 100 mg	730 x 10 mg - 730 x 100 mg
	≥50 kg	25 - 100 mg	50 - 200 mg	2 x 25 mg - 2 x 100 mg	730 x 25 mg - 730 x 100 mg
Brivaracetam FTA	ab 4 Jahren, <50 kg	10 – 100 mg	1 - 4 mg/kg KG; 19 - 200 mg	2 x 10 mg - 2 x 100 mg	730 x 10 mg - 730 x 100 mg
	≥50 kg	25 - 100 mg	50 - 200 mg	2 x 25 mg – 2 x 100 mg	730 x 25 mg - 730 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eslicarba- zepin SUE	ab 7 Jahren, <60 kg	266 - 1.200 mg	10 - 30 mg/kg KG <sup>14</sup> ; 266 – 1.200 mg	1 x 270 mg - 1 x 1.200 mg	365 x 270 mg - 365 x 1.200 mg
	≥60 kg	800 - 1.200 mg	800 – 1.200 mg	1 x 800 mg - 1 x 1.200 mg	365 x 800 mg - 365 x 1.200 mg
Eslicarba- zepin TAB	ab 7 Jahren, <60 kg	266 - 1.200 mg	10 - 30 mg/kg KG <sup>14</sup> ; 266 – 1.200 mg	1 x 200 mg - (2 x 200 mg + 1 x 800 mg)	365 x 200 mg - (730 x 200 mg + 365 x 800 mg)
	≥60 kg	800 - 1.200 mg	800 – 1.200 mg	1 x 800 mg - (2 x 200 mg + 1 x 800 mg)	365 x 800 mg - (730 x 200 mg + 365 x 800 mg)
Gabapentin HKP/FTA	ab 6 Jahre	197 - 491 mg	25 - 35 mg/kg KG; 590 – 1.474 mg	6 x 100 mg - (3 x 100 mg + 3 x 400 mg)	2.190 x 100 mg- (1.095 x 100 mg + 1.095 x 400 mg)
	ab 12 Jahren	300 - 1.200 mg	900 – 3.600 mg	3 x 300 mg - (3 x 400 mg + 3 x 800 mg)	1.095 x 300 mg- (1.095 x 400 mg + 1.095 x 800 mg)
Lacosamid SIR	ab 4 Jahren, <50 kg	37 – 200 mg	4 – 12 mg/kg KG <sup>15</sup> ; 74 <sup>16</sup> – 399 mg <sup>17</sup>	(1 x 30 mg + 1 x 40 mg) - 2 x 200 mg	365 x 70 mg - 730 x 200 mg

<sup>14</sup> Die Suspension beinhaltet eine Konzentration von 50 mg/ml Eslicarbazepin. Jede Faltschachtel enthält eine skalierte 10 ml-Spritze mit 0,2 ml-Skalierungen.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	≥50 kg	100 - 200 mg	200 – 400 mg	2 x 100 mg - 2 x 200 mg	730 x 100 mg - 730 x 200 mg
Lacosamid FTA	ab 4 Jahren, <50 kg	37 – 200 mg	4 – 12 mg/kg KG <sup>15</sup> ; 74 – 399 mg	2 x 50 mg - 2 x 200 mg	730 x 50 mg - 730 x 200 mg
	≥50 kg	100 - 200 mg	200 – 400 mg	2 x 100 mg - 2 x 200 mg	730 x 100 mg - 730 x 200 mg
Lamotrigin TSE	4 Jahre	10 - 354 mg	1 – 15 mg/kg KG <sup>18,19</sup> 19 – 707 mg	4 x 5 mg - (2 x 50 mg + 2 x 100 mg + 2 x 200 mg)	1.460 x 5 mg - (730 x 50 mg + 730 x 100 mg + 730 x 200 mg)
	ab 13 Jahren	50 - 200 mg	100 – 400 mg <sup>18</sup>	2 x 50 mg - 2 x 200 mg	730 x 50 mg - 730 x 200 mg
Lamotrigin TAB	4 Jahre	10 - 354 mg	1 – 15 mg/kg KG <sup>18,19</sup> ; 19 – 707 mg	1 x 25 mg - (2 x 50 mg + 2 x 100 mg + 2 x 200 mg)	365 x 25 mg - (730 x 50 mg + 730 x 100 mg + 730 x 200 mg)
	ab 13 Jahren	50 - 200 mg	100 – 400 mg <sup>18</sup>	2x 50 mg 2 x 200 mg	730 x 50 mg - 730 x 200 mg
Levetira- cetam LSE	ab 4 Jahren, <50 kg	185 - 1.497 mg	20 – 60 mg/kg KG <sup>20</sup> ; 370 – 2.994 mg	2 x 175 mg - 2 x 1.500 mg	730 x 175 mg - 730 x 1.500 mg
	≥50 kg	500 - 1.500 mg	1.000 – 3.000 mg	2 x 500 mg - 2 x 1.500 mg	730 x 500 mg - 730 x 1.500 mg
Levetira- cetam FTA <sup>21</sup>	≥25 kg bis <50 kg	250 750 mg	500 – 1.500 mg	2 x 250 mg - 2 x 750 mg	730 x 250 mg - 730 x 750 mg
	≥ 50 kg	500 -	1.000 –	2 x 500 mg -	730 x 500 mg -

<sup>15</sup> Die Maximaldosis wird in drei Gewichtsstufen differenziert. Für Kinder von 30 bis unter 50 kg wird eine Maximaldosis von 8 mg/kg/Tag empfohlen.

<sup>16</sup> Die volle Applikationsspritze (10 ml) enthält 100 mg Lacosamid. Das kleinste entnehmbare Volumen beträgt 1 ml, entsprechend 10 mg Lacosamid.

<sup>17</sup> Jeder Messstrich (5 ml) des 30-ml-Messbechers entspricht 50 mg Lacosamid.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Wenn die berechnete Dosis von Lamotrigin nicht in ganzen Tabletten verabreicht werden kann, ist die nächst niedrigere Dosis, die in ganzen Tabletten gegeben werden kann, zu verabreichen.

<sup>20</sup> Eine Flasche zu 300 ml enthält eine skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen von 10 ml (skaliert von 0,5 ml bis 10 ml mit Skalierungsschritten von jeweils 0,25 ml).

<sup>21</sup> Zugelassen für Kinder ab 25 kg KG.

Bezeichnung der Therapie		Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
		1.500 mg	3.000 mg	(2 x 750 mg + 2 x 750 mg)	1.460 x 750 mg
Oxcarba- zepin SUE	ab 6 Jahren	354 - 1.415 mg	30 – 46 mg/kg KG <sup>22</sup> ; 708 – 2.829 mg	2 x 360 mg - 2 x 1.410 mg	730 x 360 mg - 730 x 1.410 mg
Oxcarba- zepin FTA	ab 6 Jahren	354 - 1.415 mg	30 – 46 mg/kg KG; 708 – 2.829 mg	2 x 300 mg - (2 x 150 mg + 4 x 600 mg)	730 x 300 mg - (730 x 150 mg + 1.460 x 600 mg)
Perampanel FTA	ab 12 Jahren	4 – 12 mg	4 – 12 mg	1 x 4 mg – 1 x 12 mg	365 x 4 mg – 365 x 12 mg
Topiramate FTA	ab 4 Jahren	47 - 277 mg	5 – 9 mg/kg KG; 93 – 554 mg	2 x 50 mg - (2 x 25 mg + 2 x 50 mg + 2 x 200 mg)	730 x 50 mg - (730 x 25 mg + 730 x 50 mg + 730 x 200 mg)
Valproin- säure LSE	ab 4 Jahren	278 - 786 mg	30 mg/kg KG <sup>23</sup> ; 555 – 1.572mg	2 x 278,6 mg - 2 x 782,1 mg <sup>24</sup>	730 x 278,6 mg- 730 x 782,1 mg
	ab 14 Jahren	717 - 769 mg	25 mg/kg KG <sup>23</sup> ; 1.433 -1.538 mg	2 x 717,9 mg - 2 x 771,4 mg <sup>25</sup>	730 x 717,9 mg- 730 x 771,4 mg
Valproin- säure FTA/FMR	ab 4 Jahren	278 - 786 mg	30 mg/kg KG <sup>23</sup> ; 555 – 1.572 mg	2 x 300 mg – (2 x 300 mg + 2 x 500 mg)	730 x 300 mg – (730 x 300 mg + 730 x 500 mg)
	ab 14 Jahren	717 - 769 mg	25 mg/kg KG <sup>23</sup> ; 1.433 - 1.538 mg	2 x 150 mg + 2 x 600 mg	730 x 150 mg + 730 x 600 mg
Zonisamid HKP	ab 6 Jahren, ≥20 kg	142 – 440 mg	6 – 8 mg/kg KG; 142 – 440 mg	(1 x 50 mg + 1 x 100 mg) - (1 x 50 mg + 4 x 100 mg)	(365 x 50 mg + 365 x 100 mg) - (365 x 50 mg + 1.460 x 100 mg)
	>55 kg	300 – 500 mg	300 – 500 mg	3 x 100 mg - 5 x 100 mg	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 § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der

<sup>22</sup> Die Suspension beinhaltet eine Konzentration von 60 mg/ml. Laut Fachinformation ist eine Skalierung von 0,5 ml möglich.

<sup>23</sup> Die Dosierungsangabe bezieht sich auf Natriumvalproat. 1 ml der Lösung zum Einnehmen entspricht 28 Tropfen und enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,3 mg Valproinsäure).

<sup>24</sup> Die Dosierung von 278,6 mg bzw. 782,1 mg Natriumvalproat entspricht 26 bzw. 73 Tropfen der Lösung.

<sup>25</sup> Die Dosierung von 717,9 mg bzw. 771,4 mg Natriumvalproat entspricht 67 bzw. 72 Tropfen der Lösung.

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.

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie <sup>12</sup>	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Brivaracetam LSE 10 mg/ml	300 ml	114,70 €	1,77 €	5,74 €	107,19 €
Brivaracetam FTA 10 mg	14 FTA	35,18 €	1,77 €	1,34 €	32,07 €
Brivaracetam FTA 25 mg	168 FTA	301,42 €	1,77 €	16,08 €	283,57 €
Brivaracetam FTA 100 mg	168 FTA	301,42 €	1,77 €	16,08 €	283,57 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Eslicarbazepin SUE 50 mg/ml	200 ml	104,59 €	1,77 €	5,18 €	97,64 €
Eslicarbazepin TAB 200 mg	60 TAB	113,10 €	1,77 €	5,65 €	105,68 €
Eslicarbazepin TAB 800 mg	90 TAB	623,75 €	1,77 €	33,93 €	588,05 €
Gabapentin HKP 100 mg <sup>26</sup>	200 HKP	24,78 €	1,77 €	1,09 €	21,92 €
Gabapentin HKP 300 mg <sup>26</sup>	200 HKP	56,60 €	1,77 €	3,61 €	51,22 €
Gabapentin HKP 400 mg <sup>26</sup>	200 HKP	73,35 €	1,77 €	4,93 €	66,65 €
Gabapentin FTA 800 mg <sup>26</sup>	200 FTA	143,61 €	1,77 €	10,49 €	131,35 €
Lacosamid SIR 10 mg/ml	200 ml	76,58 €	1,77 €	3,63 €	71,18 €
Lacosamid FTA 50 mg	168 FTA	354,62 €	1,77 €	108,15 €	244,70 €
Lacosamid FTA 100 mg	168 FTA	455,95 €	1,77 €	24,64 €	429,54 €
Lacosamid FTA 200 mg	168 FTA	748,65 €	1,77 €	40,84 €	706,04 €
Lamotrigin TSE 5 mg <sup>26</sup>	50 TSE	11,26 €	1,77 €	0,02 €	9,47 €
Lamotrigin TSE 50 mg <sup>26</sup>	200 TSE	36,39 €	1,77 €	2,01 €	32,61 €
Lamotrigin TSE 100 mg <sup>26</sup>	200 TSE	65,41 €	1,77 €	4,31 €	59,33 €
Lamotrigin TSE 200 mg <sup>26</sup>	100 TSE	53,30 €	1,77 €	3,35 €	48,18 €
Lamotrigin TAB 25 mg <sup>26</sup>	200 TAB	22,78 €	1,77 €	0,93 €	20,08 €
Lamotrigin TAB 50 mg <sup>26</sup>	200 TAB	36,39 €	1,77 €	2,01 €	32,61 €
Lamotrigin TAB 100 mg <sup>26</sup>	200 TAB	65,41 €	1,77 €	4,31 €	59,33 €
Lamotrigin TAB 200 mg <sup>26</sup>	100 TAB	53,30 €	1,77 €	3,35 €	48,18 €

<sup>26</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie <sup>12</sup>	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Levetiracetam LSE 100 mg/ml <sup>26</sup>	300 ml	94,43 €	1,77 €	6,60 €	86,06 €
Levetiracetam FTA 250 mg <sup>26</sup>	200 FTA	34,14 €	1,77 €	1,83 €	30,54 €
Levetiracetam FTA 500 mg <sup>26</sup>	200 FTA	60,96 €	1,77 €	3,95 €	55,24 €
Levetiracetam FTA 750 mg <sup>26</sup>	200 FTA	89,37 €	1,77 €	6,20 €	81,40 €
Oxcarbazepin SUE 60 mg/ml	250 ml	50,71 €	1,77 €	5,03 €	43,91 €
Oxcarbazepin FTA 150 mg	200 FTA	52,09 €	1,77 €	1,95 €	48,37 €
Oxcarbazepin FTA 300 mg	200 FTA	91,80 €	1,77 €	3,84 €	86,19 €
Oxcarbazepin FTA 600 mg	200 FTA	171,53 €	1,77 €	7,62 €	162,14 €
Perampanel FTA 4 mg	98 FTA	392,25 €	1,77 €	21,11 €	369,37 €
Perampanel FTA 12 mg	98 FTA	392,25 €	1,77 €	21,11 €	369,37 €
Topiramate FTA 25 mg <sup>26</sup>	200 FTA	49,42 €	1,77 €	3,04 €	44,61 €
Topiramate FTA 50 mg <sup>26</sup>	200 FTA	83,34 €	1,77 €	5,72 €	75,85 €
Topiramate FTA 200 mg <sup>26</sup>	200 FTA	267,50 €	1,77 €	20,29 €	245,44 €
Valproinsäure LSE 300 mg/ml <sup>26</sup>	100 ml	22,76 €	1,77 €	0,93 €	20,06 €
Valproinsäure FTA 150 mg <sup>26</sup>	200 FTA	24,55 €	1,77 €	1,07 €	21,71 €
Valproinsäure FTA 300 mg <sup>26</sup>	200 FTA	33,86 €	1,77 €	1,81 €	30,28 €
Valproinsäure FTA 500 mg <sup>26</sup>	200 FTA	44,80 €	1,77 €	2,67 €	40,36 €
Valproinsäure FMR 600 mg <sup>26</sup>	200 FMR	49,75 €	1,77 €	3,07 €	44,91 €
Zonisamid HKP 50 mg <sup>26</sup>	98 HKP	121,83 €	1,77 €	8,77 €	111,29 €
Zonisamid HKP 100 mg <sup>26</sup>	196 HKP	315,21 €	1,77 €	24,06 €	289,38 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2019

#### 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.

### 3. Bürokratiekosten

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

### 4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 26. September 2017, eingegangen am 26. September 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seinen Sitzungen am 12. Dezember 2017 und 23. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 18. Dezember 2017 statt.

Am 30. Juli 2018 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 30. Juli 2018 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 30. Oktober 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 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. Januar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017 23. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Dezember 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	19. Dezember 2018 3. Januar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Januar 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Januar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken