

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, prim.
generalisierte Anfälle, 7 bis <12 Jahre)**

Vom 3. Juni 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Perampanel (Fycompa) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

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

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der 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 (Fycompa) wurde am 15. September 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 10. November 2020 hat Perampanel 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 4. Dezember 2020, 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 Perampanel mit

dem neuen Anwendungsgebiet (Epilepsie, prim. generalisierte Anfälle, 7 bis < 12 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von 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. 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 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 (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei

- fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r)Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren.
- primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.06.2021):

Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder im Alter von 7 bis <12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Clobazam, Lamotrigin, Topiramamat, Valproinsäure²

unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung 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 Anwendungsgebiet sind die Wirkstoffe Clobazam, Clonazepam, Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Topiramamat 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 über die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Kindern im Alter von 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie vor. In der Altersgruppe ab 12 Jahren liegt der folgende Beschluss vor:

²Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Kindern im Alter von 7 bis 11 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.

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Perampanel vom 17.05.2018.

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 bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) stehen entsprechend des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes die o.g. Wirkstoffe zur Verfügung. Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(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 die Zusatzbehandlung bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) stehen die Wirkstoffe Clobazam, Clonazepam, Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Topiramamat und Valproinsäure zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet von Perampanel benannt und einzeln aufgezählt. Eine Überlegenheit für einen dieser Wirkstoffe lässt sich anhand der Evidenz nicht ableiten.

Der Wirkstoff Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis < 12 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 sind die Wirkstoffe Clonazepam, Carbamazepin, Primidon, Phenytoin und Phenobarbital nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

In Abgrenzung zur Veröffentlichung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der Nutzenbewertung wurde folgender Satz ergänzt „unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen“. Hierbei handelt es sich um eine redaktionelle Klarstellung, die keine inhaltliche Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

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 Perampanel wie folgt bewertet:

Für Kinder im Alter von 7 bis <12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel wurden die einarmigen Studien *E2007-G000-311* und *E2007-G000-232* vorgelegt.

Studie E2007-G000-311

In der Studie *E2007-G000-311* wurden 180 Kinder mit Epilepsie im Alter von 4 bis <12 Jahren mit fokalen oder generalisierten Anfällen untersucht, die trotz ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie in den 12 Wochen vor Beginn der Behandlungsphase mindestens einen fokalen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfall gehabt hatten. Von den 180 Kindern hatten 25 Kinder eine Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und waren zwischen 7 und < 12 Jahren alt. Nach einer vierwöchigen Baseline-Phase erhielten die Kinder zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie Perampanel. Im Rahmen einer 11-wöchigen Titrationsphase wurde die Dosis von Perampanel wöchentlich schrittweise in zwei unterschiedlichen Dosierungen (je nachdem ob die Basistherapie ein enzyminduzierendes Antiepileptikum enthielt) gesteigert. Die verabreichte Perampanel-Dosierung wich von den Vorgaben der Fachinformation ab, da zum einen die Dosierung nicht gewichtsadaptiert nach festen Vorgaben (< 20 kg, 20 kg bis < 30 kg und ≥ 30 kg) erfolgte und zum anderen die Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika bei den Titrationsschritten nicht über die Höhe der täglichen Dosis, sondern über den zeitlichen Abstand der Titrationsschritte berücksichtigt wurde. Zudem wurde die in der Fachinformation empfohlenen Anfangs- und Höchstdosen bei Kindern mit enzyminduzierenden Antiepileptika in der Basistherapie überschritten. Im Anschluss an die Titrationsphase folgte eine 12-wöchige Erhaltungsphase. Daran anschließend folgte entweder eine vierwöchige Nachbeobachtungsphase (ohne Behandlung mit Perampanel) oder der Wechsel in eine einarmige Anschlussstudie. Während des gesamten Studienverlaufs waren weder patientenindividuelle Dosisänderungen, noch die Hinzunahme oder das Absetzen von Wirkstoffen erlaubt. Die Dosierungen der bisherigen antiepileptischen Therapie mussten zudem bereits mindestens 4 Wochen vor Beginn der Baselinephase stabil gewesen sein. Aufgrund des fehlenden Vergleiches von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann die Studie *E2007-G000-311* nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Studie E2007-G000-232

In der Studie *E2007-G000-232* wurden Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einer diagnostizierten Epilepsie unabhängig des Subtyps untersucht, die trotz ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie in den vier Wochen vor Beginn der Behandlungsphase mindestens einen Anfall gehabt hatten. Von den 50 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern hatten 3 eine Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und waren zwischen 7 und < 12 Jahren alt. Nach einer zweiwöchigen Baseline-Phase erhielten die Kinder zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie Perampanel. Im Rahmen einer 7-wöchigen Titrationsphase wurde die Dosis von Perampanel schrittweise wöchentlich bis zum Erreichen der maximal patientenindividuell tolerierten Dosis gewichtsadaptiert gesteigert. Die verabreichte Perampanel-Dosierung wich von den Vorgaben der Fachinformation ab, die abweichend von den oben genannten Gewichtsspannen pro kg Körpergewicht erfolgte. Die

Startdosis in der Studie liegt deutlich unter der in der Fachinformation vorgegebenen, ferner soll laut Fachinformation die Dosissteigerung nur dann in wöchentlichen Schritten erfolgen, wenn gleichzeitig enzyminduzierende Antiepileptika eingenommen werden, was hier keine Berücksichtigung fand. Im Anschluss an die Titrationsphase folgte eine vierwöchige Erhaltungsphase. Daran anschließend folgte entweder eine vierwöchige Nachbeobachtungsphase oder der Wechsel in eine einarmige Anschlussstudie. Wie auch bei zuvor beschriebener Studie war während des gesamten Studienverlaufs weder patientenindividuelle Dosisänderungen, noch die Hinzunahme oder das Absetzen von Wirkstoffen erlaubt. Ebenfalls mussten die Dosierungen der bisherigen antiepileptischen Therapie bereits mindestens 4 Wochen vor Beginn der Baselinephase stabil gewesen sein. Da die Studie keine Daten für einen Vergleich von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert und zudem die vierwöchige Erhaltungsphase deutlich zu kurz ist, kann auch diese Studie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Insbesondere in der vulnerablen Patientenpopulation der Kinder im Alter von 7 bis < 12 Jahre wären vergleichende Daten – auch zur Abschätzung des Sicherheitsprofils – wünschenswert.

Auch wenn die Zulassung für Kinder von 7 bis < 12 Jahren von der EMA auf Basis einer Extrapolation von pharmakokinetischen/-dynamischen Daten erfolgt ist, kann im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine Übertragung eines Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder erfolgen, da im Nutzenbewertungsverfahren der Erwachsenen (Beschlussdatum: 17.05.2018) kein Zusatznutzen festgestellt wurde, weil keine bewertbaren Daten vorlagen.

Die Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich.

Insgesamt wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Perampanel, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Perampanel für Kinder im Alter von 7 bis <12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden die zwei einarmigen Studien *E2007-G000-311* und *E2007-G000-232* zu Perampanel vorgelegt. Die Studie *E2007-G000-232* umfasste nur eine vierwöchige Erhaltungsphase von Perampanel. Es liegen für Perampanel keine Daten für die Zusatztherapie bei Kindern im Alter von 7 bis <12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie) vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Perampanel kann für Kinder im Alter von 7 bis <12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

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 2019 beträgt die Anzahl der Kinder im Alter von 7 bis 11 Jahren 3.695.576³, wobei von einem Anteil der GKV-Versicherten von 87,84 %⁴ ausgegangen wird.

Die Ermittlung der Prävalenz erfolgte auf Grundlage von Publikationen zur Prävalenz bei Kindern mit Epilepsie⁵ sowie dem Anteil von Kindern mit idiopathisch generalisierter Epilepsie⁶ und primär generalisierten Anfällen^{7 8}.

Aus den Angaben einer Sekundärauswertung von Hamer et al.⁹ 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 mit fokalen Epilepsien beschränkt ist, sondern auch Kinder und Jugendliche (bis 18 Jahren) mit anderen Formen der Epilepsie umfasst, sind die Angaben insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fycompa (Wirkstoff: Perampanel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. März 2021):

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

3 Statistisches B. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. 2020.

4 Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.

5 Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord* 2015; 17(2): 117-123

6 Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 9): 10-14

7 Forsgren L, Beghi E, Öun A et al. The epidemiology of epilepsy in Europe – A systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12(4): 245-253.

8 Aaberg KM, Surén P, Søråas 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

9 Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2021).

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie ¹⁰	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Perampanel SUE + FTA	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Clobazam SUS + TAB	2 x täglich	365	1	365
Lamotrigin TSE + TAB	1 - 2 x täglich	365	1	365
Topiramat FTA	2 x täglich	365	1	365
Valproinsäure LSE + FTA	2 - 4 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

¹⁰ Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH (https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf). FTA: Filmtabletten; LSE: Lösung zum Einnehmen; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten

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“¹¹ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 7-Jährigen 26,6 kg und von 11-Jährigen 42,1 kg.

Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für den jeweiligen Patienten von 7 Jahren bis < 12 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Tablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung, Suspension oder Sirup) abgebildet.

Falls mehrere Behandlungsmodi in der Fachinformation angegeben waren, wurde zur besseren Nachvollziehbarkeit „zweimal 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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Perampanel SUE + FTA	4 mg -	4 mg -	1 x 4 mg -	365	365 x 4 mg -
	8 mg	8 mg	1 x 8 mg		365 x 8 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

¹¹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 28.04.2021]. URL: www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Clobazam SUS	7,98 mg - 42,1 mg	0,3 mg/kg = 7,98 mg - 1 mg/kg = 42,1 mg	1 x 8 mg - 1 x 42 mg	365	2.920 mg - 15.330 mg
Clobazam TAB	7,98 mg - 42,1 mg	0,3 mg/kg = 7,98 mg - 1 mg/kg = 42,1 mg	1 x 10 mg - 2 x 20 mg	365	365 x 10 mg - 730 x 20 mg
Lamotrigin TSE	13,3 mg - 200 mg	1 mg/kg = 26,6 mg - 400 mg ¹²	6 x 5 mg - 2 x 200 mg	365	2.190 x 5 mg - 730 x 200 mg
Lamotrigin TAB	13,3 mg - 200 mg	1 mg/kg = 26,6 mg - 400 mg ¹²	1 x 25 mg - 2 x 200 mg	365	365 x 25 mg - 730 x 200 mg
Topiramamat FTA 4 – 11 Jahre	66,5 mg - 189,45 mg	5 – 9 mg/kg KG = 133 mg - 378,9 mg	2 x 50 mg - 2 x 200 mg	365	730 x 50 mg - 730 x 200 mg
Valproinsäure LSE 4 - 11 Jahre ¹³	399 mg - 631,5 mg	30 mg/kg KG = 798 mg - 1.263 mg	2 x 396,4 mg ¹⁴ - 2 x 632,1 mg ¹⁵	365	289.372 mg - 461.433 mg
Valproinsäure FTA 4 - 11 Jahre	399 mg - 631,5 mg	30 mg/kg KG = 798 mg - 1.263 mg	2 x 300 mg - 2 x 600 mg	365 365	730 x 300 mg - 730 x 600 mg

12 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, wobei die maximale Erhaltungsdosis 400 mg/Tag beträgt.

13 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).

14 Die Dosierung von 396,4 mg Natriumvalproat entspricht 37 Tropfen der Lösung.

15 Die Dosierung von 632,1 mg Natriumvalproat entspricht 59 Tropfen der Lösung.

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Perampanel 0,5 mg/ml	340 ml SUE	84,62 €	1,77 €	4,07 €	78,78 €
Perampanel 4 mg	98 FTA	350,36 €	1,77 €	18,79 €	329,80 €
Perampanel 8 mg	98 FTA	350,36 €	1,77 €	18,79 €	329,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Clobazam 2 mg/ ml	150 ml SUE	146,00 €	1,77 €	6,41 €	137,82 €
Clobazam 10 mg ¹⁶	50 TAB	18,93 €	1,77 €	0,00 €	17,16 €
Clobazam 20 mg ¹⁶	50 TAB	23,65 €	1,77 €	0,00 €	21,88 €
Lamotrigin 5 mg ¹⁶	60 TSE	11,29 €	1,77 €	0,02 €	9,50 €
Lamotrigin 200 mg ¹⁶	100 TSE	40,00 €	1,77 €	2,29 €	35,94 €
Lamotrigin 25 mg ¹⁶	200 TAB	19,23 €	1,77 €	0,65 €	16,81 €
Lamotrigin 200 mg ¹⁶	100 TAB	40,00 €	1,77 €	2,29 €	35,94 €
Topiramamat 50 mg ¹⁶	200 FTA	83,40 €	1,77 €	5,72 €	75,91 €
Topiramamat 200 mg ¹⁶	200 FTA	267,56 €	1,77 €	20,29 €	245,50 €
Valproinsäure 300 mg/ml ¹⁶	100 ml LSE	22,82 €	1,77 €	0,93 €	20,12 €
Valproinsäure 300 mg ¹⁶	200 FTA	33,92 €	1,77 €	1,81 €	30,34 €
Valproinsäure 600 mg ¹⁶	200 FTA	49,81 €	1,77 €	3,07 €	44,97 €

16 Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; TAB = Tabletten; TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SUE = Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 4. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Perampanel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 9. Dezember 2020 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 11. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. April 2021 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 26. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Mai 2021 19. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juni 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG § 35a am 19. Mai 2021 und im Unterausschuss Arzneimittel am 26. Mai 2021 beraten und eine entsprechende Beschlussempfehlung für das Plenum erstellt.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken