

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Perampanel (Fycompa®)*

Eisai GmbH als örtlicher Vertreter des  
Zulassungsinhabers Eisai Europe Limited

### **Modul 3A**

*Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit  
oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten  
ab 12 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	21
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	36
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	38
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	82
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	84
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	91
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	93
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	97
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	97
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	109
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	110
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	123
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	125
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	125
Anhang 3-A: 3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	128
Anhang 3-A: 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	128
Anhang 3-A: 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	129
Anhang 3-A: 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	129
Anhang 3-A: 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	130
Anhang 3-A: 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	130

Anhang 3-A: 3.2	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	131
Anhang 3-A: 3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	131
Anhang 3-A: 3.2.2	Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	131
Anhang 3-A: 3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	131
Anhang 3-A: 3.2.4	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	132
Anhang 3-A: 3.2.5	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	133
Anhang 3-A: 3.2.6	Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	133
Anhang 3-A: 3.3	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	133
Anhang 3-A: 3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer .....	133
Anhang 3-A: 3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	135
Anhang 3-A: 3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	136
Anhang 3-A: 3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	156
Anhang 3-A: 3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	161
Anhang 3-A: 3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen .....	162
Anhang 3-A: 3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	162
Anhang 3-A: 3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	164
Anhang 3-A: 3.4	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	166
Anhang 3-A: 3.4.1	Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	166
Anhang 3-A: 3.4.2	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	166
Anhang 3-A: 3.4.3	Informationen zum Risk-Management-Plan.....	166
Anhang 3-A: 3.4.4	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.	167
Anhang 3-A: 3.4.5	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	167
Anhang 3-A: 3.4.6	Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	167

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	42
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	80
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	81
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	82
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	83
Tabelle 3-A: Literatursuche in Embase.....	17
Tabelle 3-B: Literatursuche in Medline .....	18
Tabelle 3-C: Literatursuche in Cochrane .....	19
Tabelle 3-D: Verfügbare Antiepileptika zur Behandlung fokaler Anfälle.....	32
Tabelle 3-E: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland .....	41
Tabelle 3-F: Literaturrecherche in Medline zur Beschreibung der Erkrankung .....	44
Tabelle 3-G: Literaturrecherche in Medline zur Therapie .....	45
Tabelle 3-H: Literaturrecherche in Medline zum therapeutischen Bedarf.....	45
Tabelle 3-I: Literaturrecherche in Embase.....	47
Tabelle 3-J: Literaturrecherche in Medline .....	47
Tabelle 3-K: Literaturrecherche in Cochrane.....	48
Tabelle 3-L: Potenzielle zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	77

Tabelle 3-M: Anwendungsgebiete von Perampanel im Vergleich zu Zonisamid, Eslicarbazepinacetat, Lacosamid und Retigabin .....	85
Tabelle 3-N: Erwartete Patientenzahl im ersten, zweiten und dritten Jahr nach Markteinführung und Anteil an der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (gemäß Abschnitt 3.2.3) .....	87
Tabelle 3-O: Jahrestherapiekosten und Anteil an den Krankheitskosten für Epilepsie von Perampanel .....	90
Tabelle 3-P: Zusammenfassung des Risikomanagementplans.....	110
Tabelle 3-Q: Potenzielle zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	158
Anhang 3-A: Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	132
Anhang 3-A: Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	133
Anhang 3-A: Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	134
Anhang 3-A: Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	135
Anhang 3-A: Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	135
Anhang 3-A: Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	136
Anhang 3-A: Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	159
Anhang 3-A: Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit: .	160
Anhang 3-A: Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	161
Anhang 3-A: Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	162

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen beim ersten epileptischen Anfall (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008).....	29
Abbildung 2: Entwicklung der Versorgungsanteile nach Produkteinführung (in Patientenanzahl) .....	87

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAN	American Academy of Neurology
AED	Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug)
AEDs	Antiepileptika (engl. antiepileptic drugs)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AV	Atrioventrikulär
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
ClKr	Kreatinin-Clearance
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP450	Cytochrom -P450
CYP3A	Cytochrom -3A
DDD	Defined Daily Dose
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ILAE	International League Against Epilepsy
ITT	Intention-To-Treat
IU	International Unit
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall

MAO	Monoaminoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
NCGC	National Clinical Guideline Centre
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
n.k.	Nicht kategorisiert
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUDEP	(engl.) Sudden Unexpected Death in Epilepsy
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZNS	Zentrales Nervensystem

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### **3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

„Als die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Perampanel in dem angegebenen Anwendungsgebiet als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren wurde vom G-BA Lamotrigin bestimmt. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde in Anspruch genommen und fand am 09.02.2012 und am 08.05.2012 mit der Vorgangsnummer 2011-B-037 jeweils in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) statt.

„Als die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Perampanel in dem angegebenen Anwendungsgebiet wurde vom G-BA Lamotrigin bestimmt. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde seitens der Geschäftsstelle anhand der Kriterien der Verfahrensordnung erläutert und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch wie folgt festgehalten: „Hinsichtlich des Kriteriums „Arzneimittelanwendung mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet“ hat sich der Unterausschuss Arzneimittel einen umfassenden Überblick über die zugelassenen Arzneimitteltherapien verschafft. Zurzeit sind Clobazam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure sowie Vigabatrin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber im Geltungsbereich des § 35a SGB V zugelassen“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

„Das zweite Kriterium „nicht-medikamentöse Behandlung“ kommt nicht in Betracht“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

„Das dritte Kriterium „Feststellung eines Nutzens durch den G-BA“ ist im vorliegenden Fall nicht anwendbar, da zu den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen bezogen auf das antragsrelevante Anwendungsgebiet keine Bewertungen des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen stattgefunden haben, sodass diesbezüglich keine Auswahl getroffen werden kann“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012). „Anhand der Evidenzrecherche wurde Lamotrigin (Topiramat in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird) als eine derzeit „dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende zweckmäßige Therapie im geplanten Anwendungsgebiet“ identifiziert. Zum Zeitpunkt der Recherche lag für die meisten der o. g. Arzneimittel mit einer Zulassung im für die zweckmäßige Vergleichstherapie maßgeblichen Anwendungsgebiet eine vergleichbare Evidenz vor“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012). Begründet wurde die Entscheidung des G-BA damit, dass nach Berücksichtigung der bereits genannten Kriterien mehrere Alternativen zur Auswahl stehen, weshalb „die wirtschaftlichere Therapie zu wählen“ ist,

„vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt“. „Lamotrigin und Topiramate sind generisch auf dem Markt verfügbar und unterliegen der Festbetragsregelung. Lamotrigin stellt die wirtschaftlichere Arzneimitteltherapie dar“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

Den Beratungsgesprächen vorausgegangen war die Anforderung einer Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 8 AM-NutzenV, für die das entsprechende Anforderungsformular einschließlich referenzierter Anhänge in elektronischer Form am 16.12.2011 in der Geschäftsstelle des G-BA eingegangen war.

In dieser Anforderung bezieht die Eisai GmbH die Position, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fycompa® stets die patientenindividuell festgelegte Therapie sein sollte, da klinische Leitlinien für Patienten im für Fycompa® erwarteten zugelassenen Anwendungsgebiet keine wirkstoffbezogenen Empfehlungen abgeben. Vielmehr zeigen sie auf, wie vielfältig die verschiedenen Therapieregime sind und belegen damit gleichzeitig, dass die Behandlung fokaler Anfälle bei Patienten mit refraktärer Epilepsie hoch individuell ist (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012). Die pivotalen plazebokontrollierten Phase-III Studien zu Perampanel bilden demnach den Nutzen ab, der zusätzlich zum individuell festgelegten, in allen Studienarmen dem „Standard of Care“ (patientenindividuell festgelegte Basismedikation) entsprechenden Vorgehen erzielt, und durch die Plazebokontrolle belegt werden kann (Eisai GmbH 2011).

Die Eisai GmbH begründet Ihre Position wie folgt: Gegenwärtig werden in Deutschland und weltweit Patienten im zu erwartenden Anwendungsgebiet von Fycompa® (Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber) individuell therapiert, sobald eine Kombinationstherapie gemäß anerkannter klinischer Leitlinien indiziert ist. Nach Maßgabe der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin belegen klinische Leitlinien, dass die Therapie fokaler Anfälle insbesondere bei mehrfach vorbehandelten, dennoch nicht anfallsfreien, also bisher refraktären Patienten mit Epilepsie individuell erfolgen muss, um so für den einzelnen Patienten den größtmöglichen medizinischen Nutzen (d.h. Verminderung der Krankheitslast, Reduktion der Anfallsrate, Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) zu erzielen. Trotz einer Vielfalt an Therapieansätzen existiert weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf, da mit den bisherigen medikamentösen Therapien immer noch ca. 30% der Patienten mit Epilepsie nicht anfallsfrei werden bzw. nicht dauerhaft anfallsfrei bleiben (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Das hat zur Folge, dass bisher refraktäre Patienten immer mit einer für sie individuell festgelegten Basismedikation, d.h. einem „Standard of Care“ entsprechenden Vorgehen, behandelt werden, bevor ein weiteres, noch nicht eingesetztes Präparat, beispielsweise mit einem neuen Wirkmechanismus, wie z. B. Perampanel, patientenindividuell hinzugefügt wird.

Dieses Vorgehen entsprach auch der klinischen Situation der Studienteilnehmer der drei pivotalen Phase-III Studien zu Perampanel (Eisai GmbH 2011).

Die Studien (Studie E2007-G000-304; Studie E2007-G000-305; Studie E2007-G000-306, 2011) haben in der Safety Population 1.480 bisher refraktäre Epilepsiepatienten mit fokalen

Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung eingeschlossen, von denen 1.038 mit Perampanel behandelt wurden (Safety Population, also Patienten, die randomisiert wurden und mindestens einmal Studienmedikation erhielten) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c).

Studienteilnehmer waren trotz des Einsatzes von zwei oder mehr Antiepileptika (AEDs) innerhalb der letzten ca. zwei Jahre (unter Monotherapie oder Kombinationstherapie) zum Einschlussdatum in die jeweilige Studie nicht anfallsfrei. Diese Patienten mit bisher refraktärer Epilepsie hatten während der sechswöchigen Prä-Randomisierungsphase weiterhin mindestens fünf Anfälle fokalen Ursprungs. Zum Studieneintritt der Teilnehmer lag die Epilepsiediagnose im Durchschnitt 21 Jahre zurück (Eisai GmbH 2011).

Diese bisher refraktären Studienteilnehmer wurden mit einer für sie patientenindividuell festgelegten Basismedikation und damit gemäß dem „Standard of Care“ entsprechenden Vorgehen behandelt. Patientenindividuell therapierte Teilnehmer der drei pivotalen Phase-III Studien (Studie E2007-G000-304; Studie E2007-G000-305; Studie E2007-G000-306, 2011) erhielten zusätzlich zu ihrer bisherigen Therapie entweder Perampanel in unterschiedlichen Dosierungen (2mg, 4mg, 8mg, 12mg) oder Placebo (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c). Die Verum- und Kontrollarme in den Phase-III Studien beinhalteten somit bereits bisher refraktäre Patienten mit der für sie individuell festgelegten, optimierten Therapiewahl (Eisai GmbH 2011). Insofern bilden die pivotalen Phase-III Studien zu Perampanel den Nutzen ab, der zusätzlich zur individuell festgelegten Basismedikation beim Vergleich von Verumarmen mit Kontrollarm auf Basis eines in allen Studienarmen zugrunde gelegten "Standard of Care" entsprechenden Vorgehens erzielt und gleichzeitig durch die Placebokontrolle belegt werden kann (Eisai GmbH 2011). Im Beratungsgespräch am 09.02.2012 wurde seitens der Eisai GmbH darüber hinaus erläutert, dass Lamotrigin seit vielen Jahren ein - und auch gemäß aktueller Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) ein bevorzugtes - Mittel der ersten Wahl zur initialen Therapie fokaler Anfälle sei, weswegen in der Studienpopulation neben ca. 30% zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit Lamotrigin behandelten Patienten sicher viele weitere Patienten dazu kämen, die in ihrer oft jahrzehntelangen Behandlungsgeschichte bereits mit unzureichendem Erfolg mit Lamotrigin behandelt worden waren (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

In dem hier vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V folgt die Eisai GmbH der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für das zu bewertende Arzneimittel Perampanel in dem angegebenen Anwendungsgebiet ist Lamotrigin. In den Fällen in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird stellt Topiramaten als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

Der G-BA stellte zudem fest, „...ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie sei aufgrund des geplanten Anwendungsgebiets für Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012). Da nur in den Fällen, in denen

Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, Topiramate die zweckmäßige Vergleichstherapie wäre, ist ein Vergleich zu Topiramate nicht zielführend und wird nicht durchgeführt. Informationen zu Topiramate werden aufgrund dessen lediglich im Anhang 3-A dargestellt und nicht weiterführend betrachtet.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationsbeschaffung der G-BA Anfrage (eingegangen beim G-BA am 16.12.2011, (Eisai GmbH 2011)) vom 28.11.2011 wurde im Rahmen der Erstellung des Dossiers aktualisiert. Am 06.06.2012 wurde eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung von fokalen Anfällen bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren in Leitliniendatenbanken und auf den Internetseiten von Leitlinienanbietern durchgeführt. Am 21.06.2012 wurde eine bibliographische Recherche in den Literaturdatenbanken Embase, Medline und den Cochrane Datenbanken durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 3-A, Tabelle 3-B und Tabelle 3-C dargestellt.

#### Recherche in Leitliniendatenbanken und Internetseiten von Leitlinienanbietern

Die Recherche nach nationalen und internationalen klinischen Leitlinien wurde in folgenden Leitliniendatenbanken durchgeführt:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)

Desweiteren wurden die Internetseiten von folgenden deutschen fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern nach nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung von fokalen Anfällen bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren durchsucht:

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Nationale Versorgungsleitlinien (NVL)
- Evidence.de
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) ([www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de))
- Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Die Suchstrategie richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Internetseiten, d.h. individuell angepassten, sensitiven Suchstrategien unter Verwendung validierter Filter (soweit verfügbar).

Es erfolgte ein erster Rechenschritt unter Verwendung des Wortes „Epilepsie“ resp. „epilepsy“ und ein anschließendes Auswahlverfahren mit folgenden Ausschlusskriterien:

- kein Bezug auf die Behandlung von fokalen Anfällen bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (z.B. andere Indikation wie generalisierte Epilepsie, traumatische Epilepsie, Status epilepticus, Lennox-Gastaut-Syndrom, Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom))
- nicht-medikamentöse Therapien (z.B. operative Verfahren)
- diagnostische Verfahren
- keine Beschreibung des gegenwärtigen Versorgungsstandards sowie
- Betrachtung von Subgruppen (z.B. Schwangere)

### **Ergebnisse der Recherche in Leitliniendatenbanken und auf Internetseiten von Leitlinienanbietern**

#### AWMF-Suche

Hier verblieb eine relevante Leitlinie, bei der es sich um eine S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zum Thema „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008) handelt.

#### G-I-N-Suche

In dieser Datenbank wurden insgesamt vier relevante Behandlungsleitlinien identifiziert: Eine gerade überarbeitete Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von Epilepsie bei Erwachsenen und Kindern in der primären und sekundären Versorgung des National Clinical Guideline Centre (NCGC) im Auftrag des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) („NICE Leitlinien“) (National Clinical Guideline Centre 2012) und eine Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von Epilepsie bei Erwachsenen des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), die sich gerade in Überarbeitung befindet (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2003). Die zwei übrigen Leitlinien aus Finnland bzw. Schottland thematisieren die Diagnose und Therapie von Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen, wobei die schottische Leitlinie gerade überarbeitet wird (Eriksson et al. 2007; Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2005). Zusätzlich konnte durch Nutzen der Quellseite der finnischen Kinderleitlinie (Eriksson et al. 2007) eine weitere Behandlungsleitlinie mit dem Fokus auf Erwachsene identifiziert werden (Kälviäinen et al. 2009).

### NGC-Suche

Mit Aktualisierung am 06.06.2012 wurde eine relevante Leitlinie identifiziert, die sich mit der Versorgung von Patienten mit Anfällen, u. a. bei Epilepsie, beschäftigt (American Association of Neuroscience Nurses 2009).

### Internetseiten von Leitlinienanbietern

Bei einer Suche auf den Internetseiten von Nationale Versorgungsleitlinien und evidence.de konnten keine Leitlinien zum Thema „Epilepsie“ identifiziert werden. Auch die Recherche bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer - ergab keine Therapieempfehlungen für Epilepsie. Die Suche beim ÄZQ unter Verwendung des Suchbegriffs „Epilepsie“ ergab zwei Leitlinien, die sich mit Kindern befassen. Diese waren aber mit denen aus der AWMF-Suche identisch (Duplikate).

### **Recherche in bibliographischen Literaturdatenbanken**

Die orientierende Recherche in bibliografischen Literaturdatenbanken der G-BA Anfrage (Eisai GmbH 2011) wurde im Rahmen der Erstellung des Dossiers modifiziert und am 21.06.2012 aktualisiert. Die orientierende Recherche erfolgte nach Leitlinien und Therapieempfehlungen bei Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen ab 12 Jahren in den Literaturdatenbanken Embase, Medline und den Cochrane Datenbanken (Eisai GmbH 2011).

Die Suchstrategie richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Datenbanken und wurde aufgrund von Unterschieden des kontrollierten Vokabulars (controlled vocabulary bzw. „Map term“-Funktion) zwischen den durchsuchten Datenbanken angepasst. Da für die Indikation keine deutschen Vokabeln vordefiniert sind, wurden ausschließlich die englischen Begriffe verwendet. Die Suchstrategie ist in Tabelle 3-A, Tabelle 3-B und Tabelle 3-C dargestellt.

Tabelle 3-A: Literatursuche in Embase

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	21.06.2012
<b>Zeitsegment</b>	1988 to 2012 Week 24
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	focal epilepsy/	11419
2	practice guideline/	202071
3	(recommendation or recommendations).ti.	22818
4	(standard or standards).ti.	40150
5	(guideline or guidelines).ti.	50251
6	consensus.ti.	14224
7	position paper.ti.	1068
8	("good clinical practice" or "clinical protocol").ti.	509
9	(Leitlinie* or Richtlinie* or Empfehlung*).ti,ot.	5041
10	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	278981
11	1 and 10	170
12	limit 11 to (english or german)	157
13	limit 12 to yr="2005-Current"	107

Tabelle 3-B: Literatursuche in Medline

<b>Datenbankname</b>	Medline (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R))
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	21.06.2012
<b>Zeitsegment</b>	1946 to Present
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Epilepsies, Partial/	6937
2	Practice Guideline/	16829
3	(recommendation or recommendations).ti.	20714
4	(standard or standards).ti.	43829
5	(guideline or guidelines).ti.	42621
6	consensus.ti.	12267
7	position paper.ti.	1117
8	("good clinical practice" or "clinical protocol").ti.	341
9	(Leitlinie* or Richtlinie* or Empfehlung*).ti,ot.	3211
10	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	123579
11	1 and 10	22
12	limit 11 to (english or german)	16
13	limit 12 to yr="2005-Current"	6

Tabelle 3-C: Literatursuche in Cochrane

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Datenbanken (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2012, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to June 2012, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 2nd Quarter 2012, EBM Reviews - Health Technology Assessment 2nd Quarter 2012)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	21.06.2012
<b>Zeitsegment</b>	2005 to June 2012
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Epilepsies, Partial/	306
2	Practice Guideline/	10
3	(recommendation or recommendations).ti.	335
4	(standard or standards).ti.	4356
5	(guideline or guidelines).ti.	1107
6	consensus.ti.	209
7	position paper.ti.	5
8	("good clinical practice" or "clinical protocol").ti.	11
9	(Leitlinie* or Richtlinie* or Empfehlung*).ti,ot.	15
10	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	5971
11	1 and 10	0

Die Auswahl der Suchtermini erfolgte entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets von Perampanel. Daraus wurden auch die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien abgeleitet.

Einschlusskriterien:

- Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen,
- Patienten ab 12 Jahren
- Veröffentlichung im Jahr 2005 oder später und somit Beschreibung des gegenwärtigen Versorgungsstandards
- Therapieempfehlungen

Ausschlusskriterien:

- andere Indikationen als das Anwendungsgebiet von Perampanel (fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren) z.B.

generalisierte Epilepsie, traumatische Epilepsie, Status epilepticus, Lennox-Gastaut-Syndrom, Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom)

- nicht-medikamentöse Therapien (z.B. operative Verfahren)
- diagnostische Verfahren
- keine Beschreibung des gegenwärtigen Versorgungsstandards
- Betrachtung von Subgruppen (z.B. Schwangere)

Zur Ergänzung der orientierenden Literaturrecherche in den genannten Datenbanken wurde mit denselben Zielkriterien eine Handrecherche durchgeführt. Diese schloss sowohl die Referenzlisten der untersuchten Leitlinien als auch eine orientierende Suche in Internetsuchmaschinen mit verschiedenen Kombinationen der bereits im Vorfeld verwendeten Suchbegriffe ein.

### **Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Literaturdatenbanken**

Die Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden von Duplikaten bereinigt und anschließend hinsichtlich der definierten Ein- und Ausschlusskriterien von einem Reviewer beurteilt. Nach der Selektion anhand von Überschriften und Abstracts wurden zwei zusätzliche Publikationen identifiziert, die alle Einschlusskriterien erfüllen: Klamer 2012 und Boon 2008 (Boon et al. 2008; Klamer et al. 2012). Beide Publikationen beschreiben Therapieempfehlungen, die im Einklang mit den in der G-BA Anfrage vom 14.12.2011 zitierten Referenzen stehen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. American Association of Neuroscience Nurses. Care of the patient with seizures. Second edition. 2009. <http://guidelines.gov/content.aspx?id=34443&search=epilepsy>. (Letzter Aufruf am 21.06.2012).
2. Boon, P., Engelborghs, S., Hauman, H., Jansen, A., Lagae, L., Legros, B., Ossemann, M., Sadzot, B., Urbain, E., van, R.K. Recommendations for the treatment of epilepsies in general practice in Belgium. *Acta Neurol Belg.*, 2008; 108, (4) 118-130.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2008. [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap\\_001.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_001.pdf). (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
4. Eisai GmbH. Anforderungsformular Anlage I zum 5. Kapitel und Anhang A-E (Data on file). 2011.
5. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-304). Clinical Study Report (Data on file). 2011a.
6. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-305). Clinical Study Report (Data on file). 2011b.
7. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-306). Clinical Study Report (Data on file). 2011c.
8. Eriksson, K., Autti-Rämö, I., Gaily, E., Liukkonen, E., Rantala, H., und Vainionpää, L. Epilepsy and febrile seizures (children). 2007. <http://www.kaypahoito.fi/khhaku/PrintArticle?tunnus=ccs00028>. (Letzter Aufruf am 06.12.2011).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-037, Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber (Data on file). 2012.
10. Kälviäinen, R., Keränen, T., Komulainen, J., Pasternack, I., Peltola, J., Vapalahti, M., und Ylinen, A. Epilepsies (adult). 2009.

<http://www.kaypahoito.fi/web/english/summaries/naytaartikkeli/tunnus/ccs00054>.  
(Letzter Aufruf am 09.05.2012).

11. Klammer, S., Weber, Y.G., Lerche, H. Epilepsie. Wichtige Therapieempfehlungen für Praxis und Klinik. *Nervenheilkunde*, 2012; 31, 263-269.
12. National Clinical Guideline Centre. The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Final. Methods, evidence and recommendations. 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12108/56847/56847.pdf>. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline. 2003. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsies in children and young people. A national clinical guideline. 2005. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf>. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Beschreibung der Erkrankung**

##### Allgemeines zum Thema Epilepsie

Die Epilepsie ist eine durch unprovizierte, wiederholt auftretende Anfälle gekennzeichnete endogene Erkrankung des Gehirns (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Der Begriff „Epilepsie“ umfasst eine Reihe von Störungen, die auf vorübergehende, plötzliche Dysfunktionen des zentralen Nervensystems zurückzuführen sind, die unterschiedliche Ursachen haben können und nicht durch die Behandlung eines temporären Zustandes eliminierbar sind (Fisher et al. 2005).

Die Diagnose einer Epilepsie kann bereits gestellt werden, wenn mindestens ein epileptischer Anfall aufgetreten ist und zusätzlich zerebrale Veränderungen auf das Risiko für weitere epileptische Anfälle hinweisen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008; Fisher et al. 2005). Den Anfällen dürfen zur Diagnosestellung keine unmittelbar provozierenden Faktoren vorangehen. Die Anfallsepidemiologie erstreckt sich von Veränderungen, die für andere unkenntlich sind (z.B. Abwesenheitszustände / Absenzen) bis hin zu tonisch-klonischen „Grand mal“- Anfällen mit extensiven Muskelkontraktionen. Pathophysiologisch beruhen epileptische Anfälle auf zwei entscheidenden Mechanismen: Zum einen die pathologische Erregung in Gruppen von Nervenzellen und zum anderen die fehlende Erregungsbegrenzung, die eine Ausbreitung der pathologischen Entladungen ermöglicht (Hacke 2010). Entweder entsteht die epileptische Erregung in der Hirnrinde oder in subkortikalen Strukturen (Hacke 2010). In der Regel dauern epileptische Anfälle nicht länger als zwei Minuten und versetzen den Patienten in den sogenannten iktalen (iktalen) Zustand (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Demgegenüber kann die einem Anfall folgende Nachphase (postiktaler / postiktaler Zustand) länger andauern, vor allem im höheren Lebensalter (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Obwohl Nervenzellen (Neurone) in der Nachphase keine exzessiven Entladungen aufweisen, kann es trotzdem zu Sprachstörungen, Lähmungen, Gedächtnisstörungen oder auch zu psychischen Störungen, wie z. B. Depression, selten zu psychotischen Episoden oder gesteigerter Aggressivität kommen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008).

## Ätiologie

Epilepsien werden differenzialätiologisch in symptomatische, idiopathische oder kryptogene Epilepsien eingeteilt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008):

- symptomatisch: Es lässt sich eine identifizierbare strukturelle Grunderkrankung im Zentralnervensystem identifizieren z.B. infolge Hypoxie, Entzündung, Tumor, Trauma oder Infarkt.
- idiopathisch: Epilepsie bei vermuteter oder nachgewiesener genetischer Veränderung, z.B. Mutationen des Gens für einen Ionenkanal. Idiopathische Epilepsien haben fokale pathophysiologische Ursachen oder entsprechen generalisierten Epilepsien.
- kryptogen: mutmaßlich symptomatische Epilepsie ohne bisherigen Nachweis der Ursache.

## Klassifikation von Anfällen

Trotz Bemühungen, die Klassifikation von Anfällen und Epilepsien entscheidend zu überarbeiten, hat sich die aktuelle Empfehlung der International League against Epilepsy (ILAE) (Berg et al. 2010) bislang noch nicht in der Breite durchgesetzt. In den verschiedenen internationalen Leitlinien (siehe Abschnitt 3.1.3), inklusive der gültigen DGN Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008), werden weiterhin die Vorgängerversionen dieser Klassifikation benutzt (International League Against Epilepsy 1981; International League Against Epilepsy 1989). Sie dienen auch als Referenzen für die zulassungsrelevanten Studien zu Perampanel und der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und werden daher auch in diesem Dokument angewendet.

Die ILAE definiert Anfälle als „ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und / oder Symptomen aufgrund abnormer exzessiver oder synchroner neuronaler Aktivität im Gehirn“ (Fisher et al. 2005; International League Against Epilepsy 1981).

Es wird prinzipiell zwischen lokalisationsbezogenen (d.h. fokalen / lokalen / partiellen) oder generalisierten (nicht lokalisationsbezogenen) Epilepsien bzw. Epilepsiesyndromen unterschieden. Es gibt aber auch Mischformen, d.h. das gleichzeitige Auftreten von generalisierten und lokalisationsbezogenen Krampfanfällen. Dazu zählen beispielsweise neonatale Krampfanfälle, eine schwere myoklonische Epilepsie im Kindesalter und das Landau-Kleffner Syndrom. Ferner gibt es Krampfanfälle, bei denen die Unterscheidung zwischen generalisiert oder fokal nicht eindeutig möglich ist, oder auch sogenannte (sog.) Spezialsyndrome, zu denen die Gelegenheitsanfälle gerechnet werden (International League Against Epilepsy 1989).

In Anlehnung an die internationale Klassifikation der ILAE nimmt die Leitlinie der DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008) folgende Untereinteilung von lokalisationsbezogenen und generalisierten Krampfanfällen vor:

- lokalisationsbezogene Anfälle:  
Im Allgemeinen werden für die lokalisationsbezogenen Anfälle die Begriffe fokal, lokal oder partiell synonym verwendet. Im Folgenden wird der Begriff „fokal“ genutzt, wenn es sich nicht um ein direktes Zitat handelt.
  - einfach-fokale Anfälle (d.h. fokal / lokal / partiell) ohne Bewusstseinsveränderungen: je nach Lokalisation motorische Symptome (Zuckungen einer Extremität oder des Gesichts), sensible Symptome (anfallsartige, auf einzelne Körperregionen bezogene Missempfindungen), vegetative Symptome (Schwitzen, Rötung einer Extremität, Tachykardie), optische Symptome (Lichtblitze, Skotome) und aphasische Symptome (Sprachhemmung / „Speech Arrest“)
  - komplex-fokale Anfälle (fokal / lokal / partiell) mit Bewusstseinsveränderungen, motorischen Symptomen (stereotype Bewegungen, szenische Handlungen, Versivbewegungen), Geruchs- und Geschmacksmissempfindungen und vegetativen Symptomen (Blässe, Speichelfluss, Tachykardie)
- sekundär generalisierte Anfälle, die durch die Ausbreitung fokal eingeleiteter Anfälle auf die andere Hirnhälfte entstehen. Alle fokalen Anfälle können prinzipiell sekundär generalisieren. Generalisierte Anfälle sind in der Regel tonisch-klonische Anfälle, immer von Bewusstseinsverlust begleitet und einhergehende motorische Symptome treten immer bilateral auf.
- primär generalisierte Anfälle, die von Anfang an die Hirnrinde beider Großhirnhemisphären erfassen. Die Phänomenologie variiert stark (tonisch, klonisch, tonisch-klonisch (Grand Mal), myoklonisch, atonisch, Absencen (Petit Mal), atypische Absencen).

## Klassifikation von Epilepsien und Epilepsiesyndromen

Die ILAE nimmt folgende Untereinteilung von Epilepsien und Epilepsiesyndromen vor (International League Against Epilepsy 1989):

### *Fokale Epilepsien oder Epilepsiesyndrome*

#### *i. symptomatische oder kryptogene fokale Epilepsien und Epilepsiesyndrome*

Zu den symptomatischen oder kryptogenen fokalen Epilepsien gehören Temporal-, Frontal-, Parietal- und Okzipitallappenepilepsien. Fokale Anfälle stellen bei symptomatischen Epilepsien Symptome einer zugrundeliegenden Hirnschädigung dar, die im Rahmen einer Syndromdiagnostik spezifiziert werden sollte.

#### *ii. idiopathische fokale Epilepsien und Epilepsiesyndrome*

Idiopathische fokale Epilepsien sind altersgebunden und überwiegend benigne Partialepilepsien des Kindes- und Jugendalters.

### *Generalisierte Epilepsien oder Epilepsiesyndrome*

#### *i. symptomatische oder kryptogene generalisierte Epilepsien und Epilepsiesyndrome*

Zu den symptomatischen oder kryptogenen generalisierten Epilepsien (mit altersgebundenem Beginn) gehören das West-Syndrom, Lennox-Gastaut Syndrom, Epilepsien mit myoklonisch-astatischen Anfällen und Epilepsien mit myoklonischen Absencen.

#### *ii. idiopathische generalisierte Epilepsien und Epilepsiesyndrome*

Zu den idiopathischen generalisierten Epilepsien und Epilepsiesyndromen gehören verschiedene Epilepsien des Neugeborenen- und Kindesalters (benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe, benigne Neugeborenenkrämpfe, benigne myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters, kindliche Absence-Epilepsie, juvenile Absence-Epilepsie, Janz-Syndrom und Aufwach-Grand-mal Epilepsie).

Desweiteren gibt es generalisierte Epilepsien mit unspezifischer Ätiologie, z. B. frühe myoklonische Enzephalopathie und frühe infantile epileptische Enzephalopathie mit Burst-suppression und spezifische Syndrome wie z.B. epileptische Anfälle als Komplikationen zahlreicher Erkrankungen.

### *Epilepsien und Syndrome, die nicht als fokal oder generalisiert eingeordnet werden können*

- mit generalisierten und fokalen Anfällen: Neugeborenenkrämpfe, schwere myoklonische Epilepsie des Säuglingsalters, Epilepsie mit kontinuierlichen Spikes und Waves im Schlaf, erworbene epileptische Aphasie (Landau-Kleffner-Syndrom)
- nicht klar zuzuordnende generalisierte oder fokale Anfälle, z.B. Schlaf-Grand mal

### *Spezielle Syndrome*

- Fieberkrämpfe
- einzelne Anfälle oder ein einzelner Status epilepticus, Anfälle bei akutem metabolischen oder toxischen Anlass

### Natürlicher Verlauf

Aufgrund des generell frühzeitigen Einsatzes (meist direkt nach dem ersten oder zweiten Anfall) von v.a. langjährig verfügbaren AEDs sind in den Industrieländern keine verlässlichen Daten zum natürlichen Verlauf der Epilepsie mit fokalen Anfällen verfügbar (Kwan und Sander 2004). Es ist bekannt, dass zwischen den ökonomisch starken und den ökonomisch schwachen Ländern Behandlungsunterschiede im Bereich Epilepsie existieren (Meinardi et al. 2001). Während Patienten in den ökonomisch starken Industrieländern sehr gut medikamentös behandelt werden, gilt das für ärmere Staaten keineswegs; dort mangelt es sowohl an diagnostischen wie therapeutischen Möglichkeiten (Meinardi et al. 2001; Meyer et al. 2010).

Kwan und Sander stellen in ihrem Review bezüglich z. B. in Haushaltsbefragungen gewonnenen Daten aus ökonomisch schwachen Ländern zusammenfassend dar, dass bei 20-30% aller Epilepsiepatienten eine Spontanremission eintritt, 20-30% aller Epilepsiepatienten eine Remission unter Behandlung erreichen und 30-40% der Epilepsiepatienten keine Anfallsfreiheit erreichen (Annegers et al. 1979; Goodridge und Shorvon 1983a; Goodridge und Shorvon 1983b; Kwan und Sander 2004).

Für den langfristigen Verlauf der Epilepsie unter Behandlung gibt es nur sehr eingeschränkte Literatur, insbesondere für sehr lange Zeiträume (Sillanpää und Schmidt 2006). In der Studie von Sillanpää und Schmidt wurden Patienten mit im Kindesalter einsetzenden Epilepsien durchschnittlich 37 Jahre lang beobachtet (Sillanpää und Schmidt 2006), von denen etwa zwei Drittel am Ende der Beobachtungszeit sowohl mit oder ohne eine medikamentöse Therapie anfallsfrei wurden. Remission mit zwischenzeitlichen Rückfällen (engl: remitting-relapsing pattern) wurde bei 19% der Patienten beobachtet. Bei 14% der Patienten wurde nach anfänglichem Therapieerfolg ein Rückfall ohne nachfolgende Remission beobachtet und 19% der Patienten waren von Beginn an unter AEDs nicht anfallsfrei. Insgesamt erhielten ein Drittel der Patienten eine langfristig schlechte Prognose.

Das Erreichen von Anfallsfreiheit unter Behandlung mit AEDs ist stark von der zugrunde liegenden Ursache der Erkrankung abhängig (Kwan und Sander 2004; Sillanpää und Schmidt 2006). Sillanpää und Schmidt stellen in der oben genannten Studie fest, dass eine symptomatische Ätiologie ein Risikofaktor für Behandlungsresistenz ist (Relatives Risiko (RR) 2.22; 95%-Konfidenzintervall (KI) [1,61; 3,05],  $p < 0,0001$ ) (Sillanpää und Schmidt 2006). Symptomatische fokale und generalisierte Epilepsien oder Epilepsiesyndrome sind

häufiger behandlungsresistent als idiopathische fokale und generalisierte Epilepsien oder Epilepsiesyndrome (Sillanpää und Schmidt 2006).

### Altersabhängige Besonderheiten

Für die Erstdiagnose der Krampfanfälle und der zu Grunde liegenden Epilepsie in Bezug auf ihre Altersabhängigkeit ergeben sich zwei Häufigkeitsgipfel („Peaks“): Der erste bei Kindern, mit einem absoluten Maximum im ersten Lebensjahr (Kotsopoulos et al. 2005; World Health Organization 2009), der zweite bei älteren Patienten (über 65 Jahre) (Banerjee et al. 2009; Werhahn 2009).

Im ersten Lebensjahr stehen generalisierte Krampfanfälle im Vordergrund (Freitag et al. 2001). Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen dagegen sind fokale und generalisierte Anfälle etwa gleich häufig; allerdings steigt der Anteil fokaler Anfälle mit dem Lebensalter. Bei den über 65-Jährigen treten fast ausschließlich fokale Anfälle auf, von denen etwa 60-70% sekundär generalisiert sind (Kotsopoulos et al. 2005). Ein Grund für die ansteigende Inzidenz symptomatischer fokaler Epilepsien in höherem Lebensalter ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens unterschiedlicher Noxe, z.B. zerebrale Gefäßprozesse, insbesondere Schlaganfälle und neuro-degenerative Erkrankungen (Fröscher 2010).

### Geschlechtsspezifische Besonderheiten

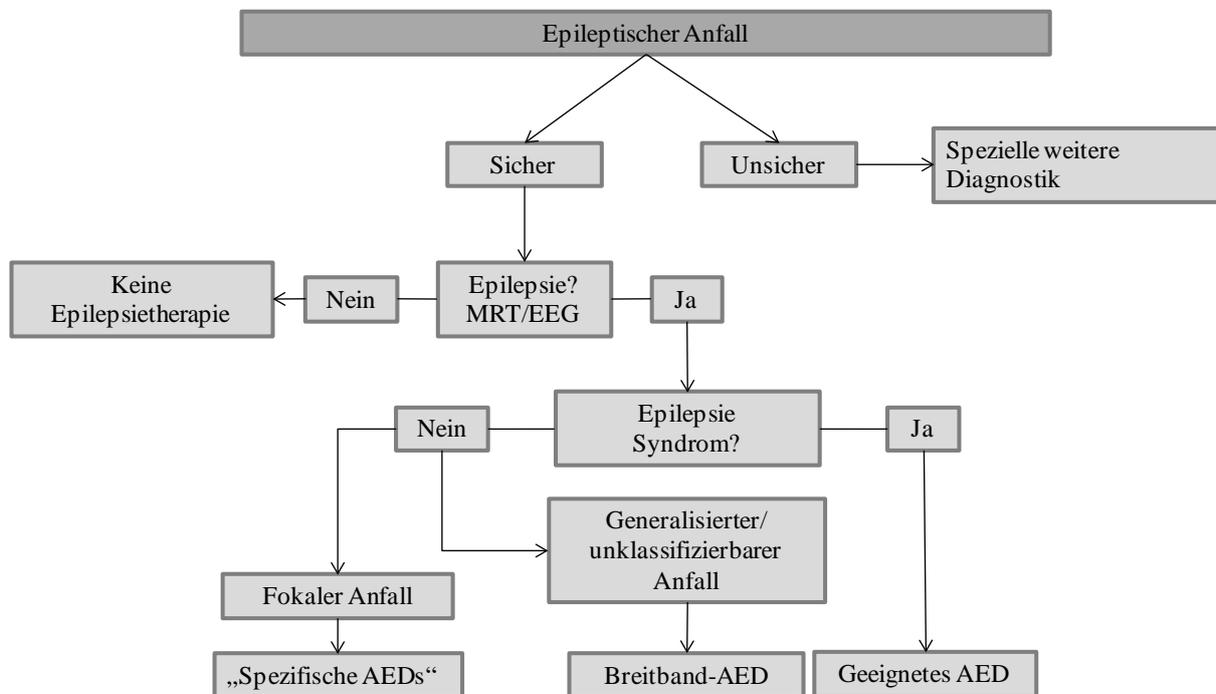
Die Neuerkrankungsrate (Inzidenz) fokaler Krampfanfälle bei Männern und Frauen aller Altersklassen ist annähernd gleich (33%-65% (Dodel et al. 2007)), d.h. es konnten bisher keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden (Banerjee et al. 2009; Hauser et al. 1996).

Allerdings zeigt sich, dass bei Frauen in der Schwangerschaft bei bis zu 17% der Patientinnen die Zahl der Anfälle zunimmt und bei etwa 16% der Patientinnen die Anfallshäufigkeit abnimmt (EURAP Study Group 2006). Es wird gegenwärtig angenommen, dass die Änderung der Anfallshäufigkeit und des Ansprechens auf AEDs v.a. auf die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, die eine Veränderung der Pharmakokinetik und -dynamik sowie der maximalen Plasmakonzentration mit sich bringt, zurückzuführen sind und dadurch ursächlich für eine mögliche Verschlechterung des Krankheitszustandes sein können (Weil et al. 2010).

### Diagnostik

Da fokale Anfälle in definierten Regionen des Gehirns entstehen, erfolgt die Bestimmung der Lokalisation im klinischen Alltag sowohl auf Basis der Phänomenologie des / der jeweiligen Anfalls bzw. Anfälle als auch mittels apparativer diagnostischer Verfahren (v.a. EEG und MRT) (Hacke 2010).

Zum Zeitpunkt des ersten Krampfanfalls empfiehlt die DGN eine besonders sorgfältige Diagnostik (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008), um abzuklären, ob ein Anfall auf eine epileptische Grunderkrankung zurückzuführen ist. Das gegenwärtig empfohlene Vorgehen ist in der folgenden Abbildung dargestellt (Abbildung 1).



AED: Antiepileptikum

AEDs: Antiepileptika

Abbildung 1: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen beim ersten epileptischen Anfall (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008)

## Therapie

Generell empfiehlt die Leitlinie der DGN, dass nach dem ersten Anfall mit einer Therapie begonnen werden kann (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Spätestens aber nach mehreren Anfällen ist eine Therapie indiziert, da von einer chronischen Anfallsdisposition ausgegangen werden muss. Dabei steht die medikamentöse Behandlung mit AEDs (siehe Abbildung 1) generell im Vordergrund (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Im Falle von Nicht-Ansprechen auf AEDs, d.h. nach dem Versagen des zweiten oder dritten Medikamentes, spätestens aber nach fünf Jahren vergeblicher Therapie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008), werden als nicht-medikamentöse Therapieoptionen auch die Epilepsiechirurgie, stimulative Verfahren (besonders die Vagus-Nerv-Stimulation) und / oder die ketogene Diät eingesetzt.

### *Behandlungsziel*

Behandlungsziel für die Epilepsie ist die vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen für die Aktivitäten des täglichen Lebens (French und Faught 2009; Kwan et al. 2010a). Wenn dies nicht erreicht werden kann, wird eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen für die Aktivitäten des täglichen Lebens angestrebt.

Die Reduktion der Anfallshäufigkeit ist ein allgemein akzeptierter und auch in den pivotalen Studien zu Perampanel verwendeter Endpunkt (European Medicines Agency 2010; Food and Drug Administration 1981). Angewendet werden dabei zwei Hauptparameter: Zum einen die Anzahl der Responder, d.h. der Anteil von Patienten, bei denen ein im Vorfeld definierter Rückgang der Anfallshäufigkeit eintrat. Die Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency, EMA) fordert hier eine Reduktion der Anfallsfrequenz von mindestens 50% (European Medicines Agency 2010). Zum anderen die prozentuale Veränderung der Häufigkeit der Krampfanfälle im Vergleich zur Situation vor Änderung des Behandlungsregimes.

### *Medikamentöse Therapie*

Bisher existiert kein AED für das eine antiepileptogene Wirkung nachgewiesen werden konnte. Der Begriff „Antiepileptika“ ist somit im Grunde nicht angebracht, da die Medikamente nicht die den Anfällen zugrunde liegende Ätiologie, sondern deren Symptome, die Anfälle (oder Konvulsionen), bekämpfen. AEDs hemmen die Entstehung und Ausbreitung pathologischer neuronaler Entladungen und wirken somit antikonvulsiv. In der Literatur werden die Begriffe Antiepileptika und Antikonvulsiva jedoch zumeist synonym verwendet. In diesem Nutzendossier werden, außer in wörtlichen Zitaten, die Begriffe Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug, AED) und Antiepileptika (engl. antiepileptic drugs, AEDs) verwendet.

Basierend auf ihrer Entwicklungshistorie werden AEDs in ältere und neuere (moderne) AEDs unterschieden oder auch als Medikamente der ersten, zweiten und dritten Generation bezeichnet (Arzimanoglou et al. 2010; Kwan et al. 2011; Löscher und Schmidt 2011).

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) klassifizieren die AEDs in drei Gruppen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008):

- Gruppe I: häufig eingesetzte AEDs
- Gruppe II: Benzodiazepine (zur Akuttherapie)
- Gruppe III: selten oder bei speziellen Indikationen eingesetzte AEDs

Diesen Kategorien folgend gibt die nachfolgende Tabelle eine Übersicht über die derzeit in Deutschland zur Behandlung von Epilepsie verfügbaren AEDs. Darin werden alle Wirkstoffe aufgeführt, welche in der DGN-Leitlinie als Medikamente zur Anfallskontrolle genannt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Nicht aufgeführt wurden Wirkstoffe, die nicht für die Behandlung fokaler Krampfanfälle eingesetzt werden. Die folgende Auflistung wurde um Wirkstoffe ergänzt, die in der DGN-Leitlinie zum Zeitpunkt der Erstellung noch nicht zugelassen waren (Eslicarbazepinacetat, Lacosamid, Retigabin).

Tabelle 3-D: Verfügbare Antiepileptika zur Behandlung fokaler Anfälle

Kategorie DGN (DGN 2008)	Substanzname	Zulassung
<b>Ältere AEDs</b>		
I	Carbamazepin	MT, FE
	Phenobarbital	MT, FE, IGE
	Phenytoin	MT, FE, +
	Valproat	MT, FE, IGE
II	Clobazam	FE, IGE
	Clonazepam	FE, IGE
III	Acetazolamid	Epilepsie (FI Diamox)
	Mesuximid	MT, IGE, FE (Add-on)
	Primidon	MT, FE, IGE
<b>Moderne (neuere) AEDs</b>		
I	Gabapentin	MT, FE, (+)
	Lamotrigin	MT, FE, IGE
	Levetiracetam	MT, FE, IGE (Add-on)
	Oxcarbazepin	MT, FE, +
	Pregabalin	Add-on, FE
	Topiramate	MT, FE, IGE
	Zonisamid	Add-on, MT, FE
III	Felbamat	MT, nur LGS
	Tiagabin	Add-on, FE
	Vigabatrin	Add-on, FE, (+)
n.k.	Eslicarbazepinacetat	Add-on, FE
	Lacosamid	Add-on, FE
	Retigabin	Add-on, FE
+: Kann Anfälle bei idiopathisch generalisierter Epilepsie provozieren AEDs: engl. antiepileptic drugs FE: Fokale Epilepsie LGS: Lennox–Gastaut-Syndrom n.k.: nicht kategorisiert MT: Monotherapie IGE: Idiopathisch Generalisierte Epilepsien		

Quelle: (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008; Eisai Limited 2012; Kwan et al. 2001), modifiziert

### *Auswahl der medikamentösen Therapie*

Die Auswahl der medikamentösen Therapie bei neu diagnostizierten Patienten mit fokalen Anfällen wird, unabhängig von der Epilepsieform, individuell für jeden Patienten getroffen. Es ist Konsens, dass als erstes eine Monotherapie eingesetzt werden sollte (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008; French und Faught 2009; Glauser et al. 2006; Sillanpää und Schmidt 2006; St.Louis 2009). Die Entscheidung, welcher Wirkstoff zur Ersttherapie eingesetzt werden wird, hängt sowohl von der antiepileptischen Wirksamkeit als auch von Faktoren wie Verträglichkeit, Sicherheit und spezifischen Patientenbedürfnissen (Komedikation, Begleiterkrankungen etc.) ab (Hacke 2010; Sillanpää und Schmidt 2006). Sowohl in Deutschland als auch international gibt es keine verbindlichen Vorgaben (siehe Abschnitt 3.1). Die Leitlinie der DGN weist lediglich darauf hin, dass bei fokalen Epilepsien mit allen Medikamenten der Gruppe I (siehe auch Modul 2 Abschnitt 2.1.2) - mit Ausnahme von Gabapentin, das als schlechter wirksam erachtet wird - eine vergleichbare Wirksamkeit bezüglich der Anfallskontrolle erzielt werden kann (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Jedoch benennt die Leitlinie der DGN u.a. Lamotrigin als ein bevorzugtes Mittel der ersten Wahl bei fokalen Epilepsien. Eine Empfehlung als Zusatztherapie wird für Lamotrigin und Topiramaten nicht gegeben (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008).

### *Vorgehen bei Therapieversagen / Therapieresistenz*

In einer aktuell veröffentlichten Studie von Brodie et al. wurden insgesamt 1.098 Patienten mit diagnostizierter Epilepsie, die nicht vorbehandelt waren, rekrutiert und über einen Zeitraum von durchschnittlich 7,5 Jahre nach Therapiebeginn beobachtet. Ziel war es, die Wahrscheinlichkeit der Anfallsfreiheit nach aufeinanderfolgenden Medikamentenregimes zu beurteilen. Am Ende der Studie waren 68% anfallsfrei, hiervon erhielten 62% eine Monotherapie. Die Patienten erhielten im Studienzeitraum bis zu neun aufeinanderfolgende Medikamentenregimes. Die Ergebnisse zeigten, dass nach dem ersten Regime 49,5% und nach dem zweiten Regime 36,7% der Patienten eine Anfallsfreiheit erreichen konnten. Der errechnete prozentuale Anteil, der nach der zweiten Monotherapie nicht anfallsfrei war, beträgt ca. 40% (vgl. Tabelle 1 in (Brodie et al. 2012)).

Wenn ein Patient das angestrebte Behandlungsziele nicht erreicht hat, sollte verifiziert werden, ob die eingesetzte Ersttherapie sowohl angemessen (engl.: „appropriate“) als auch adäquat (engl.: „adequate“) war. Angemessen bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Intervention in vorherigen, bevorzugt randomisierten, klinischen Studien geprüft wurde und dass sie den gewünschten klinischen Nutzen erbringen kann (Kwan et al. 2010a). Demgegenüber bedeutet adäquat, dass die Intervention bzgl. Dosis, Titrationsschema und Behandlungsdauer empfehlungsgemäß erfolgte (Kwan et al. 2010a).

Sofern sich herausstellt, dass eine Therapie zwar angemessen und adäquat war, aber nicht erfolgreich, sollte überprüft werden, ob die zugrunde liegende Diagnose korrekt war (St.Louis 2009). Insbesondere der Ausschluss nicht-epileptischer (z. B. psychogener) Anfälle ist hierbei wichtig und relevant (Krumholz 1999).

Sollte ein korrekt diagnostizierter Patient trotz angemessener und adäquater Behandlung die beschriebenen Behandlungsziele mit der medikamentösen Ersttherapie nicht erreichen, ist gemäß DGN Leitlinie eine Umstellung auf eine zweite Monotherapie angeraten (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Wird auch damit das Behandlungsziel nicht erreicht, kann nachfolgend auch eine Kombinationstherapie eingesetzt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008; French und Faught 2009).

Von einer arzneimittelresistenten Epilepsie wird gesprochen, wenn auch das zweite, gut tolerierte und adäquate Behandlungsregime (Mono- oder Kombinationstherapie) mit AEDs nicht zu einer Anfallsfreiheit führte (Kwan et al. 2010a).

Spätestens seit Einführung der neuen Generation von Antiepileptika mit gegenüber althergebrachten Substanzen deutlich geringerem Interaktionspotential, wird vielfach diskutiert, wie und wann bei refraktären Epilepsiepatienten eine Kombinationstherapie bestehend aus zwei oder mehr AEDs eingesetzt werden soll (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008; Ferrendelli 1995; French und Faught 2009; St.Louis 2009).

Brodie und Sills diskutieren unter anderem den Aspekt der Möglichkeit zur Kombination von AEDs im Sinne einer rationalen Polytherapie basierend auf unterschiedlichen Wirkmechanismen, konstatieren jedoch, dass überzeugende Evidenz, wann oder wie AEDs zu kombinieren seien, fehlen (Brodie und Sills 2011).

Dennoch wird in zahlreichen Quellen geschlussfolgert, dass die Kombination von AEDs auch bei Versagen der Erst- und Zweittherapie eine gute Chance auf Anfallsfreiheit bietet, wenn AEDs komplementäre Wirkansätze verwirklichen und individuell auf den Patienten abgestimmt sind (Brodie und Sills 2011; French und Faught 2009; Kwan und Brodie 2006; Luciano und Shorvon 2007).

## Charakterisierung der Zielpopulation

Perampanel (Fycompa®) ist gemäß zugelassener Fachinformation (Eisai Europe Limited 2012) angezeigt als: “Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“. Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist. Dies sind in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens zwei in Monotherapie verabreichten AEDs angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen. Diese Zielpopulation wird in den drei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III Studien zur Feststellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel als Zusatztherapie (in verschiedenen Dosierungen) abgebildet. In die Studien eingeschlossen wurden Patienten, die trotz des Einsatzes von zwei oder mehr AEDs innerhalb der letzten ca. zwei Jahre (Monotherapie oder Kombinationstherapie) zum jeweiligen Einschlussdatum einer Studie nicht anfallsfrei waren. Diese Patienten werden als bisher refraktär bzw. therapieresistent bezeichnet, da alle während der sechswöchigen Prä-Randomisierungsphase weiterhin mindestens fünf fokale Anfälle aufwiesen. Im Durchschnitt lag bei den Teilnehmern zum Zeitpunkt des Studieneintritts die Diagnose einer fokalen Epilepsie ca. 21 Jahre zurück.

Diese bisher refraktären Studienteilnehmer wurden mit einer für sie patientenindividuell festgelegten Basismedikation behandelt. Randomisiert zugeteilt wurden allen diesen patientenindividuell therapierten Teilnehmern der drei pivotalen Phase-III Studien unter Basismedikation entweder Perampanel in unterschiedlichen Dosierungen (2mg, 4mg, 8mg, 12mg) oder Plazebo (Studie E2007-G000-304, Studie E2007-G000-305, Studie E2007-G000-306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)). Die Verum- und Kontrollarme in den Phase-III Studien beinhalteten somit bisher refraktäre Patienten mit der für sie individuell festgelegten, optimierten Therapiewahl.

Analog zu den oben beschriebenen Patienten in den Perampanel Zulassungsstudien, wird in der klinischen Praxis erst spät im Behandlungszyklus ein neues AED eingesetzt, d.h. nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen. Trotz der Zulassung als Zusatztherapie zur Behandlung fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, wird daher auch Perampanel in der Praxis in den ersten Jahren nach Markteintritt nur spät in der Therapiekaskade zum Einsatz kommen. Dies zeigen auch die insgesamt langsame Marktdurchdringung und niedrigen Versorgungsanteile der zuletzt in Deutschland eingeführten AEDs (Eisai GmbH 2012).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es stehen in Deutschland AEDs zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie ab 12 Jahren zur Verfügung, deren Wirksamkeit auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruht (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Auch bei adäquater Dosierung der AEDs wird nur ein Teil der Patienten mit der ersten oder der zweiten Monotherapie, die bei fehlendem oder nicht ausreichendem Therapieerfolg eingesetzt wird, anfallsfrei (Brodie et al. 2012). Wenn eine Monotherapie nicht zum gewünschten Erfolg führt, ist frühestens nach einer zweiten Monotherapie eine Kombinationstherapie angezeigt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008).

Brodie et al. (Kwan und Brodie 2000), zeigten in der bereits in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Studie mit 1098 behandlungsnaiven Patienten, dass ca. 40% der Patienten nach der zweiten Monotherapie nicht anfallsfrei waren (Brodie et al. 2012). Etwa die Hälfte der 1098 Patienten (49,5%) wurden durch das erste AED anfallsfrei und nur etwa jeder achte Patient (13,3%) erreichte dies durch die Gabe eines zweiten Medikaments (9,2% in Monotherapie bzw. 4,0% in Kombinationstherapie mit dem ersten AED). Der Annahme von Kwan und Brodie folgend gilt, dass sofern auch durch das zweite AED keine Anfallsfreiheit erreicht werden kann, die Chancen auf Therapieerfolg beträchtlich sinken (Kwan und Brodie 2000). Dennoch deutet weitere Literatur darauf hin, dass 10-20% der Patienten durch den Einsatz v.a. neuer AEDs und zuvor erfolglosen Therapieversuchen noch eine klinisch relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit bzw. sogar Anfallsfreiheit erreichen können (Callaghan et al. 2007; Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008; Kwan et al. 2010b; Luciano und Shorvon 2007; Schiller und Najjar 2008).

Es gibt somit einen oben beschriebenen Anteil an Patienten, die mit den bisher verfügbaren AEDs nicht ausreichend wirksam behandelt sind. Dies stellt für sich einen bedeutenden therapeutischen Bedarf dar.

Es ist anzunehmen, dass insbesondere ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkmechanismus zumindest bei einem Teil der bislang therapierefraktären Patienten noch einen klinisch relevanten Effekt erzielen kann, weshalb sich zunehmend der Begriff der 'rationalen Epilepsitherapie' durchsetzt, nach der man Patienten, die auf das erste Medikament nicht ansprechen oder Nebenwirkungen entwickeln, auf ein Medikament mit einem anderen Wirkmechanismus umstellt (Brodie et al. 2012; Brodie und Sills 2011; French und Faught 2009). Deshalb ist die Entwicklung von Medikamenten mit neuen Wirkmechanismen besonders wichtig für Patienten, die auf die bisher verfügbaren Substanzen nicht ansprechen. Nachweislich wirksame Antiepileptika mit neuem Wirkungsmechanismus wie Perampanel sind in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse.

Perampanel ist ein oral aktiver, nicht-kompetitiver und hoch selektiver  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (engl.  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid - AMPA)-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie. Perampanel ist der erste Wirkstoff, der die glutamaterge Signalübertragung selektiv am AMPA-Rezeptor begrenzen und damit die Entstehung und Weiterleitung epileptiformer Aktivität unterdrücken kann. Perampanel ist damit der erste für die Epilepsitherapie zugelassene selektive, nicht-kompetitive AMPA-Rezeptor-Antagonist (siehe Modul 2).

Das National Clinical Guideline Centre (NCGC) weist in seiner aktuellen Leitlinie darauf hin, dass vollständige Anfallsfreiheit zwar Ziel einer antikonvulsiven Therapie ist, aber viel zu selten erreicht wird, weswegen eine möglichst optimale Kontrolle wiederkehrender Anfälle angestrebt werden sollte (National Clinical Guideline Centre 2012). Dies entspricht auch der Empfehlung der EMA gemäß „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“: die Beurteilung der Wirksamkeit von AEDs sollte hauptsächlich auf der Erfassung des Auftretens von Anfällen und der Bestimmung der Anfallshäufigkeiten in den verschiedenen Studienarmen beruhen (European Medicines Agency 2010). Speziell bei der antiepileptischen Zusatztherapie sollte gemäß dieser Leitlinie der Beurteilungszeitraum zur Bestimmung der Anfallshäufigkeit im Vorfeld definiert werden, z.B. Anzahl Anfälle über vier Wochen. Dabei sollten zwei entscheidende Parameter im Studienprotokoll definiert werden, nämlich die Feststellung des Anteils von Patienten mit einer sog. Response bzw. Non-Response und die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit. Response ist definiert als Rückgang der prozentualen Anfallshäufigkeit von üblicherweise mindestens 50% (European Medicines Agency 2010).

Es gibt ausreichend Evidenz, dass Häufigkeit und Schwere von Anfällen in erheblichem Maße Mortalität, Morbidität und Lebensqualität von Patienten beeinflussen (Betts et al. 2003; Chung et al. 2010; Faught et al. 2008; Faught et al. 2009; Ficker 2000; Nei und Bagla 2007; Sperling 2004; Wiebe 2006). Epilepsiepatienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Verletzungs- und Erkrankungsrisiko (erhöhtes Risiko für (Auto-) Unfälle, Knochenbrüche, Kopfverletzungen und Verbrennungen, (Nei und Bagla 2007)) sowie eine höhere Mortalität, die direkt im Zusammenhang mit Anfällen steht (Unfalltode als unmittelbare Folge eines Anfalls; SUDEP) oder indirekt mit Epilepsie oder Anfällen in Verbindung gebracht werden können (insbesondere Suizide). (Faught et al. 2008; Faught et al. 2009; Perucca et al. 2000). Daraus ist zu folgern, dass AEDs in Zusatztherapie das Mortalitätsrisiko verringern können, indem sie die Anfallshäufigkeit reduzieren und dadurch Anfälle vermeiden. Dies geht mit der allgemeinen Forderung einher, dass generell die Vermeidung von vor allem schweren Anfällen zur Reduktion der Mortalität bei Patienten mit Epilepsie angestrebt werden muss (Ficker 2000; Nei und Bagla 2007; Sperling 2004; Wiebe 2006).

Für alle Tagesdosierungen von Perampanel gepoolt betrachtet (4mg, 8mg und 12mg) sowie die gepoolten Tagesdosierungen (4mg bis 12mg) zeigte sich in den Zulassungstudien 304, 305 und 306 eine signifikante Erhöhung der Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28

Tage um  $\geq 50\%$  (Erhaltungs-Phase)) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe und damit eine klinisch relevante Anfallsreduktion, die sich insbesondere auch bei schweren Anfällen (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle) zeigt (siehe Modul 4 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)).

Die Verträglichkeit der medikamentösen Therapie von Krampfanfällen bei Epilepsie wird von unerwünschten Ereignissen (UEs) v.a. in Bezug auf das zentrale Nervensystem (ZNS), charakterisiert (Brodie 2001). Häufig treten unspezifische UEs wie Schwindel, Kopfschmerzen / Migräne, Müdigkeit und Erschöpfung bei AEDs auf, aber auch komplexere psychiatrische Symptome wie Schlafstörungen, Angst, emotionale Labilität, Depression oder Psychosen (Bazil 2004; Brodie 2001; Schmitz et al. 2010). Daneben gibt es sog. idiosynkratische Reaktionen, wie Hautausschlag, Blutdyskrasien und Hepatotoxizität, die abhängig vom Wirkstoff des AED auftreten und im Vergleich zu den o.g. unspezifischen, häufig dosisabhängigen ZNS-Nebenwirkungen seltener, aber dafür umso schwerwiegender sind (Brodie 2001).

Es ist ein wichtiges Ziel der Neuentwicklung von AEDs neben der nachgewiesenen Wirksamkeit bei bisher therapierefraktären Patienten auch ein ausgewogenes und wenig auffälliges Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu AEDs der ersten und zweiten Generation zu gewährleisten (Bazil 2004; Brodie 2001; Schmitz et al. 2010).

In der Zusammenschau von UEs, SUEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, sowie einzeln betrachteten UEs ergibt sich, dass Perampanel als Zusatztherapie als sehr verträglich angesehen werden kann.

Da die medikamentöse Therapie der Epilepsie eine chronische, zumeist lebenslange Therapie darstellt, ist eine möglichst nur einmal tägliche Einnahme eines AED anzustreben, da wissenschaftliche Untersuchungen gezeigt haben, dass dies vorteilhaft hinsichtlich der Compliance ist und von Patienten präferiert wird. (Cramer et al. 1989; Cramer et al. 2002).

Perampanel entspricht diesem Bedarf. Es wird einmal täglich eingenommen. Für die Titration und die nachweislich wirksamen Erhaltungsdosen stehen in der entsprechenden Wirkstärke Filmtabletten zur Verfügung, die es erlauben, nur einmal täglich eine Filmtablette abends vor dem Schlafengehen einzunehmen.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Weltweit leiden mehr als 50 Millionen Menschen (Erwachsene und Kinder) an einer Epilepsie (World Health Organization 2009). Während im ersten Lebensjahr Epilepsien mit generalisierten Krampfanfällen im Vordergrund stehen (Freitag et al. 2001), sind bei älteren Patienten fast ausschließlich Epilepsien mit fokalen Anfällen vorzufinden (Kotsopoulos et al. 2005; Werhahn 2009). Daher bestimmt u.a. die Altersstruktur in einer Population (neben dem System der medizinischen Versorgung) die Inzidenz und Prävalenz der unterschiedlichen Epilepsieformen (siehe Abschnitt 3.2.1 zu den unterschiedlichen Ausprägungen der Epilepsie).

## **Prävalenz und Inzidenz der Epilepsie in Deutschland**

### **Prävalenz**

#### Epilepsie

Epidemiologische Daten für Deutschland sind sehr begrenzt. In einem Informationsblatt des Informationszentrums Epilepsie der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie zur Epidemiologie der Epilepsie wird angenommen, dass zwischen 500.000 und 650.000 Menschen in Deutschland (etwa 0,6%-0,8% der Bevölkerung) an einer Form von Epilepsie erkrankt sind (Pfäfflin 2011). Ebenfalls wird angenommen, dass es keine Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Prävalenz der Epilepsie gibt (Pfäfflin 2011). Allerdings scheinen sich die Epilepsieformen hinsichtlich des Alters der Betroffenen zu unterscheiden: demnach sind bei Kindern generalisierte Epilepsieformen (50%-65%) und bei Erwachsenen fokale Epilepsieformen häufiger (65%-75%) (Pfäfflin 2011). Darüber hinaus wird geschätzt, dass etwa 5%-8% der Bevölkerung im Laufe Ihres Lebens mindestens einen epileptischen Anfall haben und die Lebenszeitprävalenz zwischen 3% und 4% liegt (Pfäfflin 2011).

Die bislang einzige repräsentative, bundesweite Studie für Deutschland von Pfäfflin ergab eine Prävalenz von 4,7 pro 1.000 Personen (95%-KI [3,7; 5,6] pro 1.000 Personen) (Pfäfflin und May 2000). Da für diese Analyse Daten aus dem Jahr 1995 genutzt wurden, die unter Umständen nicht mehr den gegenwärtigen Gegebenheiten in Deutschland entsprechen (Pfäfflin und May 2000), aber auch keine aktuelleren Studienergebnisse für Deutschland existieren, werden für die Herleitung der Prävalenz der fokalen Epilepsie in Deutschland auch internationale Studien und deren Publikationen referenziert. Allerdings besteht eine recht große Spannweite zwischen deren Ergebnissen, wonach die Prävalenz der Epilepsie in den sog. entwickelten Industrieländern zwischen 4,9 und 10 pro 1.000 Personen liegt (Forsgren et al. 2005; Ngugi et al. 2010; Picot et al. 2008; Sander 2003; Sander und Shorvon 1996). Ein aktuelles Review von Ngugi et al. zur Prävalenz der Epilepsie aus dem Jahr 2010 ergab mittels metaanalytischen Vorgehens eine Prävalenz von 4,9 pro 1.000 Personen (95%-KI: 2,3-10,3 pro 1.000 Personen) für die ökonomisch starken Industrieländer. Die Breite des Konfidenzintervalls lässt sich den Autoren zufolge auf die Heterogenität der Studien zurückführen, z.B. wiesen kleinere Studien (<1.000 Teilnehmer) wiesen eine statistisch signifikant höhere Prävalenz auf ( $p < 0,001$ ) als größere Studien.

Wegen der o.g. Heterogenität zwischen den Studien und der daraus folgenden Spannweite des entsprechenden Konfidenzintervalls bei Ngugi et al. - trotz des Einschlusses von aktuelleren Studien im Vergleich zu Pfäfflin/ May - und da die Prävalenzschätzer von Pfäfflin / May und Ngugi et al. in etwa gleich sind (4,7 vs. 4,9 pro 1.000 Personen), erfolgt die Berechnung der Anzahl der Epilepsiepatienten in Deutschland basierend auf den in Pfäfflin / May genannten Zahlen (siehe Tabelle 3-E) (Ngugi et al. 2010; Pfäfflin und May 2000). Bei einer Berechnung der Prävalenz auf Basis des 95%- KI von Ngugi et al. im Vergleich zu Pfäfflin / May würde das obere Ende des Intervalls stark überschätzt werden. Außerdem schlossen Ngugi et al. nicht die Publikation von Pfäfflin / May in ihre Meta-Analyse ein.

Unter Berücksichtigung der Pfäfflin / May Schätzung von 4,7 pro 1.000 (95%-KI [3,7; 5,6]) Personen und ausgehend von einer Bevölkerung in Deutschland im Jahre 2009 von 81.874.800 ist von ca. 343.955 (95%-KI [270.773; 409.819]) Epilepsiepatienten (über 12 Jahre) auszugehen (Pfäfflin und May 2000; Statistisches Bundesamt 2011).

### Fokale Anfälle

Umfassende Literaturrecherchen haben keine Deutschland-spezifischen Studien oder Registerdaten zur Erhebung der Prävalenz fokaler Anfälle für die Altersklasse  $\geq 12$  Jahre ermittelt. Daher wurden vorwiegend allgemeingültige Informationen aus europäischen Studien verwendet.

Der Anteil fokaler Krampfanfälle macht mit ca. 60% den Hauptteil aller Epilepsieformen aus (Forsgren et al. 2005; Hauser et al. 1991; Picot et al. 2008), wobei die Angaben in populations-basierten epidemiologischen Studien variieren (Banerjee et al. 2009). Wie bereits aus vorherigen Abschnitten bekannt, hängt die Klassifizierung eines Anfalls stark von der Genauigkeit der Anamnese, der Verfügbarkeit diagnostischer Methoden und natürlich der Altersstruktur in der Region ab. Sind weniger hochentwickelte diagnostische Verfahren verfügbar, wird gemäß der Ergebnisse von Banerjee et al. der Anteil fokaler Anfälle unterschätzt (Banerjee et al. 2009).

### **Inzidenz**

#### Epilepsie

Wie bereits zuvor beschrieben (siehe Abschnitt 3.2.1), sind in Deutschland die Neuerkrankungsraten (Inzidenz) der Epilepsie in den ersten fünf Lebensjahren (besonders im ersten Lebensjahr) und im höheren Alter größer als während der mittleren Lebensjahre (bis ca. 60 Jahre) (Freitag et al. 2001; Werhahn 2009). Durchschnittlich erkranken laut eines Schreibens des Informationszentrums Epilepsie der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie in Deutschland etwa 40-60 Patienten pro 100.000 Einwohner jährlich neu an Epilepsie, das sind rund 40.000 Personen (Pfäfflin 2011). Bei den über 60-Jährigen erkranken jährlich etwa 100-150 pro 100.000 Einwohner, dies entspricht in etwa einer Zahl von 15.000-20.000, die oft die Epilepsiediagnose im Rahmen eines Schlaganfalls oder anderer ZNS-Erkrankungen erhalten (Pfäfflin 2011).

Um diese Zahlen für Deutschland zu bestätigen, wurden internationale Studien zur weiteren Betrachtung herangezogen. Danach liegt die Inzidenz pro Jahr in Industrieländern in etwa bei 45 pro 100.000 Personen (Forsgren et al. 2005; Hauser et al. 1993; Kotsopoulos et al. 2002; Ngugi et al. 2011; Wallace et al. 1998). Auf die in Deutschland lebende Gesamtpopulation (im Jahr 2009) umgelegt bedeutet dies zwischen 32.750 und 81.875 Neuerkrankungen an Epilepsie pro Jahr (Statistisches Bundesamt 2011). Der vom Informationszentrum Epilepsie der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie angegebene ungefähre Wert von 40.000 für Deutschland liegt etwas oberhalb dieses Wertes (Pfäfflin 2011).

### Fokale Anfälle

Für die Inzidenz gibt es, wie bei der Prävalenz, keine aussagekräftigen Studien für den relevanten Altersbereich (12 Jahre und älter) für Deutschland. In einer Übersichtsarbeit wird der Anteil fokaler Anfälle in Deutschland allgemein mit 33%-65% angegeben, wobei es keine Zuordnung zu den Altersklassen gibt (Dodel et al. 2007). Diese Zahl stimmt überein mit Angaben, wie sie in einer europaweiten Analyse von Einzelstudien ermittelt wurde (Forsgren et al. 2005). In Europa liegt die Inzidenz für wiederkehrende, nicht provozierte Krampfanfälle allgemein zwischen 30 und 50 pro 100.000 Einwohnern (Forsgren et al. 2005).

Tabelle 3-E: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland

Population	Anzahl Patienten	Quelle
Bevölkerung Deutschland insgesamt (Jahresdurchschnitt 2009)	81.874.800	(Statistisches Bundesamt 2011)
davon $\geq 12$ Jahre	73.182.000	(Statistisches Bundesamt 2011)
Mediane Prävalenz "Active epilepsy" in industrialisierten Staaten: 4,7 pro 1.000 (95%-KI [3,7; 5,6])	343.955 (95%-KI [270.773; 409.819])	(Pfäfflin und May 2000)
Fokale Epilepsie: 60%	206.373 (95%-KI [162.464; 245.891])	(Forsgren et al. 2005; Picot et al. 2008)
Patienten, die mit dem ersten oder zweiten in Monotherapie eingesetzten AED nicht anfallsfrei werden: ca. 40%	82.549 (95%-KI [64.986; 98.356])	(Brodie et al. 2012)

KI: Konfidenzintervall

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **Erwartete Entwicklung in den nächsten fünf Jahren**

Die Prävalenz bei Menschen, die aufgrund von Epilepsie in ärztlicher Behandlung sind, ist zwischen 1996 und 2010 von 0,47% auf 0,57% angestiegen (Pfäfflin 2011). Dies wird vor allem auf die Verbesserung der medizinischen Versorgung und Diagnosestellung zurückgeführt, weniger auf demographische Verschiebungen. Eine Erklärung hierfür ist die fallende Inzidenz der Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen, der demographische Wandel und die höhere Lebenserwartung (de la Court et al. 1996; Jallon 2002; Sander et al. 1993).

Ausgehend von diesen Informationen sind keine wesentlichen Veränderungen in der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von Epilepsie zu erwarten und damit ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten mit refraktärer fokaler Epilepsie in den nächsten fünf Jahren stabil bleibt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).*

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	70.992 (Aufgrund der starken Unsicherheit der verfügbaren Ergebnisse hier ebenfalls das 95%-KI [55.888; 84.586])

KI: Konfidenzintervall

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.*

Innerhalb der deutschen Bevölkerung sind 70.011.508 (Jahresdurchschnitt im Jahr 2009) aller Personen gesetzlich krankenversichert (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2012), d.h. auf die Gesamtpopulation berechnet bedeutet das, dass ca. 86% der Bevölkerung in Deutschland GKV-Versicherte sind (Jahr 2009). Wird dieser Anteil auf die 82.549 (95%-KI [64.986; 98.356]) Epilepsiepatienten (Berechnungsgrundlage Tabelle 3-E) übertragen, die trotz Therapie mit dem ersten oder zweiten in Monotherapie eingesetzten AED keine Anfallsfreiheit erreichen, führt dies zu der geschätzten Anzahl von 70.992 Patienten (95%-KI [55.888; 84.586]) in der Zielpopulation.

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	erheblich	70.992

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Perampanel ist zugelassen für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (Eisai Europe Limited 2012). Wie in Tabelle 3-2 beschrieben, ist die Behandlung mit Perampanel und der damit verbundene therapeutisch bedeutsame, als erheblich einzustufende Zusatznutzen rein rechnerisch für die genannte Anzahl der Patienten in der GKV relevant. Wie allerdings bereits in den oberen Abschnitten ausgeführt, wird Perampanel in der klinischen Praxis gemäß der deutschen Leitlinien folgend erst spät in der Abfolge möglicher AEDs als Zusatztherapie zu einer bestehenden Mono- oder Kombinationstherapie zum Einsatz kommen (vgl. Abschnitt 3.1). Generell ist in der heutigen Zeit das Verordnen von neuen AEDs mit Zulassung als Zusatztherapie im ambulanten Verordnungssetting zurückhaltend vorsichtig (vgl. Umsatz- und Absatzdaten in Abschnitt der in der jüngeren Vergangenheit eingeführten neueren AEDs in Abschnitt 3.3.6. Aufgrund dessen ist die angegebene Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (Gesamtheit der GKV-Patienten in der Zielpopulation, vgl. Abschnitt 3.2.3 und Tabelle 3-1) für Perampanel eher als theoretische Rechengröße zu betrachten. Die Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile von Perampanel ist unter 3.3.6, insbesondere in Tabelle 3-N beschrieben.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben sind Informationen auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)), IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)), der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie ([www.dgfe.info](http://www.dgfe.info)) und der International League Against Epilepsy (ILAE) ([www.ilae-epilepsy.org](http://www.ilae-epilepsy.org)) sowie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ([www.who.int/topics/epilepsy/en/](http://www.who.int/topics/epilepsy/en/)), über das European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy ([www.eurap.de](http://www.eurap.de)).

Zur Bearbeitung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurde am 21.06.2012 zusätzlich eine orientierende Literaturrecherche zu einzelnen Themen (Beschreibung der Erkrankung, Therapie, therapeutischer Bedarf) in der Literaturdatenbank Medline durchgeführt. Die Suchstrategie ist in den folgenden Tabellen dargestellt (Tabelle 3-F, Tabelle 3-G, Tabelle 3-H).

Tabelle 3-F: Literaturrecherche in Medline zur Beschreibung der Erkrankung

<b>Datenbankname</b>	Medline (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R))
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	21.06.2012
<b>Zeitsegment</b>	1946 to Present
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Epilepsy/	56730
2	(terminology or definition or characteristics or classification).mp.	910473
3	1 and 2	3493
4	limit 3 to (abstracts and english language and full text and humans and yr="2000 -Current")	291

Tabelle 3-G: Literaturrecherche in Medline zur Therapie

<b>Datenbankname</b>	Medline (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R))
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	21.06.2012
<b>Zeitsegment</b>	1946 to Present
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Epilepsy/	56730
2	(treatment or therapy or guideline or path*).mp.	5123369
3	(drug or medical or antiepileptic or anti-epileptic or anticonvulsant or anticonvulsive or anti-convulsive).mp.	2599021
4	2 and 3	1018736
5	1 and 4	9770
6	limit 5 to (abstracts and english language and full text and humans and yr="2000 -Current")	524

Tabelle 3-H: Literaturrecherche in Medline zum therapeutischen Bedarf

<b>Datenbankname</b>	Medline (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R))
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	21.06.2012
<b>Zeitsegment</b>	1946 to Present
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Epilepsy/	56730
2	(unmet need or treatment gap).mp.	2317
3	(drug resistant or drug-resistant or intractable or non responsive or non-responsive or refractory).mp.	115402
4	2 or 3	117680
5	1 and 4	4766
6	limit 5 to (abstracts and english language and full text and humans and yr="2000 -Current")	386

Die durch die orientierende Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 überprüft und bei Eignung wurde der Volltext beschafft. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die neben den o.g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung
- Medikamentöse Therapie der fokalen Anfälle, insbesondere unter dem Aspekt der Zusatztherapie
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Die Dokumente aus der Recherche wurden von Duplikaten bereinigt und von einem Reviewer hinsichtlich der definierten Einschlusskriterien auf Relevanz beurteilt. Handelte es sich bei relevanten Publikationen um Übersichtsarbeiten wurden relevante Einzelpublikationen von demselben Reviewer separat gesichtet und im Volltext auf die in den Übersichtsartikeln getroffenen Aussagen geprüft. Zusätzlich wurden die Referenzlisten relevanter Artikel gesichtet um weitere relevante Publikationen zu identifizieren.

Zur Schätzung von Prävalenz und Inzidenz von Epilepsie in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) wurde am 21.06.2012 eine orientierende Recherche in den Literaturdatenbanken Embase, Medline und den Cochrane Datenbanken unter Verwendung der in Tabelle 3-I, Tabelle 3-J und Tabelle 3-K dargestellten Suchbegriffe und Kombination derselben durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Quellen, die

- sich auf Epidemiologie der Epilepsien beziehen,
- Aussagen zu Prävalenz und / oder Inzidenz in Deutschland und Europa treffen,

Aussagen zu Prävalenz und / oder Inzidenz von Epilepsie im Allgemeinen und / oder fokalen Anfällen im Besonderen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und darüber treffen.

Tabelle 3-I: Literaturrecherche in Embase

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	21.06.2012
<b>Zeitsegment</b>	1988 to 2012 Week 23
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	epilepsy/ or epilepsie.mp.	62812
2	epidemiolog*.mp.	332388
3	(incidence or inzidenz).mp.	558991
4	(prevalence or praevalenz).mp.	467419
5	(german* or europ*).mp.	519308
6	2 or 3 or 4	1189154
7	1 and 5 and 6	226
8	limit 7 to (english or german)	204

Tabelle 3-J: Literaturrecherche in Medline

<b>Datenbankname</b>	Medline (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R))
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	21.06.2012
<b>Zeitsegment</b>	1946 to Present
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	epilepsy/ or epilepsie.mp.	57147
2	epidemiolog*.mp.	282468
3	(incidence or inzidenz).mp.	526791
4	(prevalence or praevalenz).mp.	374337
5	(german* or europ*).mp.	394541
6	2 or 3 or 4	1054836
7	1 and 5 and 6	118
8	limit 7 to (english or german)	112

Tabelle 3-K: Literaturrecherche in Cochrane

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Datenbanken (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2012, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to June 2012, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 2nd Quarter 2012, EBM Reviews - Health Technology Assessment 2nd Quarter 2012)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	21.06.2012
<b>Zeitsegment</b>	2005 to June 2012
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	epilepsy/ or epilepsie.mp.	885
2	epidemiolog*.mp.	8997
3	(incidence or inzidenz).mp.	45701
4	(prevalence or praevalenz).mp.	12263
5	(german* or europ*).mp.	25386
6	2 or 3 or 4	60857
7	1 and 5 and 6	4

Die Dokumente aus der Recherche wurden von Duplikaten bereinigt und von einem Reviewer hinsichtlich der definierten Einschlusskriterien auf Relevanz beurteilt. Nach der Selektion anhand von Überschriften und Abstracts verblieben mehrere Artikel zur Volltextbewertung. Diese Publikationen enthalten Zahlen zu Prävalenz und Inzidenz von Epilepsien in Deutschland, allerdings basieren diese ausschließlich auf Schätzungen anhand von Angaben für Zentraleuropa oder beziehen sich nicht auf die durch die Indikation von Perampanel vorgegebene Patientengruppe. Daher wurde in die Suchstrategie auch „Europa“ (siehe Suchstrategie in Tabelle 3-I, Tabelle 3-J und Tabelle 3-K) aufgenommen. In den als relevant identifizierten Artikeln wurden auch die Referenzlisten eingesehen, um weitere potentiell relevante Publikationen zu identifizieren.

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Annegers, J.F., Hauser, W.A., Elveback, L.R. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 1979; 20, (6) 729-737.
2. Arzimanoglou, A., Ben-Menachem, E., Cramer, J., Glauser, T., Seeruthun, R., Harrison, M. The evolution of antiepileptic drug development and regulation. *Epileptic Disord.*, 2010; 12, (1) 3-15.
3. Banerjee, P.N., Filippi, D., Allen, H.W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res.*, 2009; 85, (1) 31-45.
4. Bazil, C.W. Comprehensive care of the epilepsy patient--control, comorbidity, and cost. *Epilepsia*, 2004; 45 Suppl 6, 3-12.
5. Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., van Emde, B.W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Mathern, G.W., Moshe, S.L., Nordli, D., Plouin, P., Scheffer, I.E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010; 51, (4) 676-685.
6. Betts, T., Yarrow, H., Greenhill, L., Barrett, M. Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study. *Seizure.*, 2003; 12, (3) 136-140.
7. Brodie, M.J. Do we need any more new antiepileptic drugs? *Epilepsy Res.*, 2001; 45, (1-3) 3-6.
8. Brodie, M.J., Barry, S.J., Bamagous, G.A., Norrie, J.D., Kwan, P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 2012; 78, (20) 1548-1554.
9. Brodie, M.J. und Sills, G.J. Combining antiepileptic drugs-rational polytherapy? *Seizure.*, 2011; 20, (5) 369-375.
10. Callaghan, B.C., Anand, K., Hesdorffer, D., Hauser, W.A., French, J.A. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann.Neurol.*, 2007; 62, (4) 382-389.
11. Chung, S., Sperling, M.R., Biton, V., Krauss, G., Hebert, D., Rudd, G.D., Doty, P. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2010; 51, (6) 958-967.
12. Cramer, J.A., Glassman, M., Rienzi, V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav.*, 2002; 3, (4) 338-342.

13. Cramer, J.A., Mattson, R.H., Prevey, M.L., Scheyer, R.D., Ouellette, V.L. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*, 1989; 261, (22) 3273-3277.
14. de la Court, A., Breteler, M.M., Meinardi, H., Hauser, W.A., Hofman, A. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam Study. *Epilepsia*, 1996; 37, (2) 141-147.
15. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2008. [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap\\_001.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_001.pdf). (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
16. Dodel, R., Rosenow, F., Hamer, H.M. Die Kosten der Epilepsie in Deutschland. *Pharm Unserer Zeit*, 2007; 36, (4) 298-305.
17. Eisai Europe Limited. Fachinformation Fycompa® (Stand: Juli 2012) (Data on file). 2012.
18. Eisai GmbH. Versorgungsanteile (Data on file). 2012.
19. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-304). Clinical Study Report (Data on file). 2011a.
20. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-305). Clinical Study Report (Data on file). 2011b.
21. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-306). Clinical Study Report (Data on file). 2011c.
22. Eisai Limited. Fachinformation Zonegran. 2012. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 17.07.2012).
23. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*, 2006; 66, (3) 354-360.
24. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070043.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf). (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
25. Faught, E., Duh, M.S., Weiner, J.R., Guerin, A., Cunnington, M.C. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*, 2008; 71, (20) 1572-1578.

26. Faught, R.E., Weiner, J.R., Guerin, A., Cunnington, M.C., Duh, M.S. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. *Epilepsia*, 2009; 50, (3) 501-509.
27. Ferrendelli, J.A. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology*, 1995; 45, (3 Suppl 2) S12-S16.
28. Ficker, D.M. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. *Epilepsia*, 2000; 41 Suppl 2, S7-12.
29. Fisher, R.S., van Emde, B.W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J., Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005; 46, (4) 470-472.
30. Food and Drug Administration. guidelines for the clinical evaluation of Antiepileptic Drugs (Adults and Children). 1981. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071582.pdf>. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
31. Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A., Sillanpaa, M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol.*, 2005; 12, (4) 245-253.
32. Freitag, C.M., May, T.W., Pfafflin, M., Konig, S., Rating, D. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia*, 2001; 42, (8) 979-985.
33. French, J.A. und Faught, E. Rational polytherapy. *Epilepsia*, 2009; 50 Suppl 8, 63-68.
34. Fröscher, W. Epilepsien im höheren Lebensalter. 2010. <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc.id,430,aid,2605.html>. (Letzter Aufruf am 26.06.2012).
35. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige in Deutschland 2009 (Data on file). 2012.
36. Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Chadwick, D., Guerreiro, C., Kalviainen, R., Mattson, R., Perucca, E., Tomson, T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2006; 47, (7) 1094-1120.
37. Goodridge, D.M. und Shorvon, S.D. Epileptic seizures in a population of 6000. I: Demography, diagnosis and classification, and role of the hospital services. *Br.Med J (Clin Res.Ed)*, 1983a; 287, (6393) 641-644.
38. Goodridge, D.M. und Shorvon, S.D. Epileptic seizures in a population of 6000. II: Treatment and prognosis. *Br.Med J (Clin Res.Ed)*, 1983b; 287, (6393) 645-647.

39. Hacke, W. "Epilepsien," In Neurologie, Springer Medizin Verlag Heidelberg, ed., 2010, pp. 363-392.
40. Hauser, W.A., Annegers, J.F., Kurland, L.T. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*, 1991; 32, (4) 429-445.
41. Hauser, W.A., Annegers, J.F., Kurland, L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 1993; 34, (3) 453-468.
42. Hauser, W.A., Annegers, J.F., Rocca, W.A. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.*, 1996; 71, (6) 576-586.
43. International League Against Epilepsy Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 1981; 22, 489-501.
44. International League Against Epilepsy Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, 1989; 30, (4) 389-399.
45. Jallon, P. Epilepsy and epileptic disorders, an epidemiological marker? Contribution of descriptive epidemiology. *Epileptic Disord.*, 2002; 4, (1) 1-13.
46. Kotsopoulos, I., de Krom, M., Kessels, F., Lodder, J., Troost, J., Twellaar, M., van, M.T., Knottnerus, A. Incidence of epilepsy and predictive factors of epileptic and non-epileptic seizures. *Seizure.*, 2005; 14, (3) 175-182.
47. Kotsopoulos, I.A., van Merode, T., Kessels, F.G., de Krom, M.C., Knottnerus, J.A. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*, 2002; 43, (11) 1402-1409.
48. Krumholz, A. Nonepileptic seizures: diagnosis and management. *Neurology*, 1999; 53, (5 Suppl 2) S76-S83.
49. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Allen, H.W., Mathern, G., Moshe, S.L., Perucca, E., Wiebe, S., French, J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010a; 51, (6) 1069-1077.
50. Kwan, P. und Brodie, M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N.Engl.J Med*, 2000; 342, (5) 314-319.
51. Kwan, P. und Brodie, M.J. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs*, 2006; 66, (14) 1817-1829.
52. Kwan, P., Lim, S.H., Chinvarun, Y., Cabral-Lim, L., Aziz, Z.A., Lo, Y.K., Tonner, F., Beh, K., Edrich, P. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled partial epilepsy: the Asia SKATE II Study. *Epilepsy Behav.*, 2010b; 18, (1-2) 100-105.

53. Kwan, P. und Sander, J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 2004; 75, (10) 1376-1381.
54. Kwan, P., Schachter, S.C., Brodie, M.J. Drug-resistant epilepsy. *N.Engl.J Med*, 2011; 365, (10) 919-926.
55. Kwan, P., Sills, G.J., Brodie, M.J. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther*, 2001; 90, (1) 21-34.
56. Löscher, W. und Schmidt, D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*, 2011; 52, (4) 657-678.
57. Luciano, A.L. und Shorvon, S.D. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann.Neurol.*, 2007; 62, (4) 375-381.
58. Meinardi, H., Scott, R.A., Reis, R., Sander, J.W. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia*, 2001; 42, (1) 136-149.
59. Meyer, A.C., Dua, T., Ma, J., Saxena, S., Birbeck, G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull.World Health Organ*, 2010; 88, (4) 260-266.
60. National Clinical Guideline Centre. The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Final. Methods, evidence and recommendations. 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12108/56847/56847.pdf>. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
61. Nei, M. und Bagla, R. Seizure-related injury and death. *Curr.Neurol Neurosci.Rep.*, 2007; 7, (4) 335-341.
62. Ngugi, A.K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J.W., Newton, C.R. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 2010; 51, (5) 883-890.
63. Ngugi, A.K., Kariuki, S.M., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J.W., Newton, C.R. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2011; 77, (10) 1005-1012.
64. Perucca, E., Beghi, E., Dulac, O., Shorvon, S., Tomson, T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res.*, 2000; 41, (2) 107-139.
65. Pfäfflin, M. Epidemiologie der Epilepsien. 2011. <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,4163.html>. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
66. Pfäfflin, M. und May, T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurol Rehabil*, 2000; 6, (2) 77-81.

67. Picot, M.C., Baldy-Moulinier, M., Daures, J.P., Dujols, P., Crespel, A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*, 2008; 49, (7) 1230-1238.
68. Sander, J.W. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr.Opin.Neurol*, 2003; 16, (2) 165-170.
69. Sander, J.W., Cockerell, O.C., Hart, Y.M., Shorvon, S.D. Is the incidence of epilepsy falling in the UK? *Lancet*, 1993; 342, (8875) 874.
70. Sander, J.W. und Shorvon, S.D. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry*, 1996; 61, (5) 433-443.
71. Schiller, Y. und Najjar, Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: Effect of past treatment history. *Neurology*, 2008; 70, (54) 54-65.
72. Schmitz, B., Montouris, G., Schauble, B., Caleo, S. Assessing the unmet treatment need in partial-onset epilepsy: looking beyond seizure control. *Epilepsia*, 2010; 51, (11) 2231-2240.
73. Sillanpää, M. und Schmidt, D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*, 2006; 129, (3) 617-624.
74. Sperling, M.R. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS Spectr.*, 2004; 9, (2) 98-109.
75. St.Louis, E.K. Truly "rational" polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects. *Curr.Neuropharmacol.*, 2009; 7, (2) 96-105.
76. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2011. 2011. <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?blob=publicationFile>. (Letzter Aufruf am 23.05.2012).
77. Wallace, H., Shorvon, S., Tallis, R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet*, 1998; 352, (9145) 1970-1973.
78. Weil, S., Deppe, C., Noachtar, S. Behandlung von Frauen mit Epilepsie. *Dtsch Ärztebl Int*, 2010; 107, (45) 787-793.
79. Werhahn, K. Altersepilepsie. *Dtsch Ärztebl Int*, 2009; 106, (9) 135-142.
80. Wiebe, S. Burden of intractable epilepsy. *Adv.Neurol*, 2006; 97, 1-4.
81. World Health Organization. Epilepsy. 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	1x täglich	Kontinuierlich	365 Tage
Lamotrigin	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	1-2x täglich	Kontinuierlich	365 Tage
<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>				
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf den Fachinformationen von Perampanel (Eisai Europe Limited 2012) und Lamotrigin (Basics 2008; Desitin Arzneimittel 2011a; GlaxoSmithKline 2011a). Der Behandlungsmodus von Lamotrigin ist unabhängig von den verfügbaren Darreichungsformen (Tablette, Kautablette, Tablette zur Herstellung einer Suspension).

Die kontinuierliche Behandlung erfolgt basierend auf der einmal täglichen oralen Einnahme von Perampanel sowie der ein- bis zweimal täglichen oralen Einnahme des Wirkstoffes Lamotrigin als der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Desitin Arzneimittel 2011b; Eisai Europe Limited 2012; GlaxoSmithKline 2011a).

Die Berechnung der erforderlichen Dosis wird in Abschnitt 3.3.2 näher beschrieben.

Ein Vergleich zu Topiramate ist nicht zielführend und wird daher in Modul 3 nicht betrachtet (siehe Abschnitt 3.1.2). Die Angaben zu Topiramate werden aufgrund dessen lediglich in Anhang 3-A dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	365 (1x täglich)
Lamotrigin	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	365 (1-2x täglich)
<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>		
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	Keine Abweichung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	DDD: 8mg 365 DDD = 2.920mg
Lamotrigin	DDD: 300mg 365 DDD = 109.500mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Wert der Defined Daily Dose (DDD) für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin wurde der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland entnommen (Wissenschaftliches Institut der AOK 2012). Weder dort noch im ATC / DDD-Index der WHO liegt bisher eine Definition der DDD für Perampanel vor (Wissenschaftliches Institut der AOK 2012; World Health Organisation 2011). Die DDD für Perampanel wurde daher anhand der Methodik von Fricke errechnet: Danach wird die mittlere Erwachsenenendosis in der Erhaltungstherapie von Perampanel als DDD verwendet (Fricke et al. 2011). Gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation von Perampanel liegt die niedrigste Erwachsenenendosis in der Erhaltungstherapie bei 4mg, die höchste bei 12mg. Dementsprechend werden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten als Durchschnittswert 8mg als DDD für Perampanel berücksichtigt (Eisai Europe Limited 2012; Fricke et al. 2011). Ein Vergleich zu Topiramamat ist nicht zielführend und wird daher in Modul 3 nicht betrachtet (siehe Abschnitt 3.1.2). Die Angaben zu Topiramamat werden aufgrund dessen lediglich in Anhang 3-A dargestellt.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	81,29 €(2mg Tabletten, 7 Stück)	72,33 €(2mg Tabletten, 7 Stück)
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	81,29 €(4mg Tabletten, 7 Stück)	72,33 €(4mg Tabletten, 7 Stück)
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	293,70 €(4mg Tabletten, 28 Stück)	257,86 €(4mg Tabletten, 28 Stück)
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	860,12 €(4mg Tabletten, 84 Stück)	752,60 €(4mg Tabletten, 84 Stück)
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	293,70 €(6mg Tabletten, 28 Stück)	257,86 €(6mg Tabletten, 28 Stück)
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	860,12 €(6mg Tabletten, 84 Stück)	752,60 €(6mg Tabletten, 84 Stück)
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	293,70 €(8mg Tabletten, 28 Stück)	257,86 €(8mg Tabletten, 28 Stück)
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	860,12 €(8mg Tabletten, 84 Stück)	752,60 €(8mg Tabletten, 84 Stück)
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	293,70 €(10mg Tabletten, 28 Stück)	257,86 €(10mg Tabletten, 28 Stück)
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	860,12 €(10mg Tabletten, 84 Stück)	752,60 €(10mg Tabletten, 84 Stück)
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	293,70 €(12mg Tabletten, 28 Stück)	257,86 €(12mg Tabletten, 28 Stück)
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	860,12 €(12mg Tabletten, 84 Stück)	752,60 €(12mg Tabletten, 84 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	10,54 €(2mg Tabletten, 30 Stück)	8,49 €(2mg Tabletten, 30 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	10,71 €(5mg Tabletten, 42 Stück)	8,66 €(5mg Tabletten, 42 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	10,77 €(5mg Tabletten, 50 Stück)	8,70 €(5mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	11,22 €(5mg Tabletten, 100 Stück)	9,11 €(5mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	12,45 €(5mg Tabletten, 200 Stück)	10,25 €(5mg Tabletten, 200 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin Festbetrag	11,66 €(25mg Tabletten, 42 Stück)	9,60 €(25mg Tabletten, 42 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	12,00 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,83 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	14,61 €(25mg Tabletten, 100 Stück)	12,23 €(25mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	22,29 €(25mg Tabletten, 200 Stück)	19,31 €(25mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	12,96 €(50mg Tabletten, 42 Stück)	10,89 €(50mg Tabletten, 42 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	13,67 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,37 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	19,37 €(50mg Tabletten, 98 Stück)	17,25 €(50mg Tabletten, 98 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	19,64 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	16,87 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	35,15 €(50mg Tabletten, 196 Stück)	32,91 €(50mg Tabletten, 196 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	35,90 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	31,84 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	17,48 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	14,88 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	30,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	26,64 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	63,33 €(100mg Tabletten, 196 Stück)	60,86 €(100mg Tabletten, 196 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	64,93 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	58,58 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	25,86 €(200mg Tabletten, 50 Stück)	23,81 €(200mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	52,81 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	47,41 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	122,62 €(200mg Tabletten, 196 Stück)	119,68 €(200mg Tabletten, 196 Stück)
Lamotrigin Festbetrag	125,99 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	114,81 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN 1A Pharma, 1 A Pharma)	10,72 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	8,67 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN 1A Pharma, 1 A Pharma)	12,69 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	10,64 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN 1A Pharma, 1 A Pharma)	16,70 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	14,65 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN 1A Pharma, 1 A Pharma)	28,27 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	26,22 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN 1A Pharma, 1 A Pharma)	15,33 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	13,28 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN 1A Pharma, 1 A Pharma)	24,23 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	22,18 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN 1A Pharma, 1 A Pharma)	48,58 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	46,53 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN 1A Pharma, 1 A Pharma)	39,85 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	37,80 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN 1A Pharma, 1 A Pharma)	91,31 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	89,26 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AAA Pharma, AAA Pharma)	12,00 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,83 €(25mg Tabletten, 50 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AAA Pharma, AAA Pharma)	13,67 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,62 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AAA Pharma, AAA Pharma)	19,64 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,59 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AAA Pharma, AAA Pharma)	35,90 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,85 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AAA Pharma, AAA Pharma)	17,48 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,43 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AAA Pharma, AAA Pharma)	30,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	28,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AAA Pharma, AAA Pharma)	64,93 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	62,88 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AAA Pharma, AAA Pharma)	52,81 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AAA Pharma, AAA Pharma)	125,99 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	123,94 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AbZ, ABZ Pharma)	16,70 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	14,65 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AbZ, ABZ Pharma)	24,23 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	22,18 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AbZ, ABZ Pharma)	48,58 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	46,53 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN acis, Acis Arzneimittel)	11,76 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,61 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN acis, Acis Arzneimittel)	14,61 €(25mg Tabletten, 100 Stück)	12,56 €(25mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN acis, Acis Arzneimittel)	13,67 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,62 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN acis, Acis Arzneimittel)	19,64 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,59 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN acis, Acis Arzneimittel)	35,90 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,85 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN acis, Acis Arzneimittel)	17,48 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,43 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN acis, Acis Arzneimittel)	30,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	28,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN acis, Acis Arzneimittel)	64,93 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	62,88 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN acis, Acis Arzneimittel)	52,81 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN acis, Acis Arzneimittel)	125,99 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	123,94 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Actavis, Actavis Deutschland)	12,00 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,74 €(25mg Tabletten, 50 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIG ISIS, Actavis Deutschland)	12,69 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	10,64 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Actavis, Actavis Deutschland)	13,67 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,62 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIG ISIS, Actavis Deutschland)	16,70 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	14,65 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Actavis, Actavis Deutschland)	19,64 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,59 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIG ISIS, Actavis Deutschland)	28,29 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	26,24 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Actavis, Actavis Deutschland)	35,90 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,85 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIG ISIS, Actavis Deutschland)	15,33 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	13,28 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Actavis, Actavis Deutschland)	17,48 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,43 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIG ISIS, Actavis Deutschland)	24,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	22,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Actavis, Actavis Deutschland)	30,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	28,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIG ISIS, Actavis Deutschland)	48,58 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	46,53 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Actavis, Actavis Deutschland)	64,93 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	62,88 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIG ISIS, Actavis Deutschland)	39,85 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	37,80 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Actavis, Actavis Deutschland)	52,81 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIG ISIS, Actavis Deutschland)	91,31 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	89,26 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Actavis, Actavis Deutschland)	125,99 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	123,94 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AL, Aluid Pharma)	10,75 €(5mg Tabletten, 50 Stück)	8,70 €(5mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AL, Aluid Pharma)	10,71 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	8,66 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AL, Aluid Pharma)	13,64 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,59 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AL, Aluid Pharma)	19,61 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,56 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AL, Aluid Pharma)	35,39 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,34 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AL, Aluid Pharma)	16,77 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	14,22 €(100mg Tabletten, 50 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AL, Aluid Pharma)	25,26 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	23,21 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AL, Aluid Pharma)	59,04 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	56,99 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AL, Aluid Pharma)	52,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,71 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN AL, Aluid Pharma)	105,62 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	103,57 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aristo, Aristo Pharma)	10,69 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	8,64 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aristo, Aristo Pharma)	14,61 €(25mg Tabletten, 100 Stück)	12,56 €(25mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aristo, Aristo Pharma)	22,29 €(25mg Tabletten, 200 Stück)	20,24 €(25mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aristo, Aristo Pharma)	12,69 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	10,64 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aristo, Aristo Pharma)	16,70 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	14,65 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aristo, Aristo Pharma)	28,27 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	26,22 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aristo, Aristo Pharma)	15,33 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	13,28 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aristo, Aristo Pharma)	24,23 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	22,18 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aristo, Aristo Pharma)	48,58 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	46,53 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aristo, Aristo Pharma)	25,70 €(200mg Tabletten, 50 Stück)	23,65 €(200mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aristo, Aristo Pharma)	39,85 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	37,80 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Aristo Pharma)	91,31 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	89,26 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Aurobindo Pharma)	10,77 €(5mg Tabletten, 50 Stück)	8,54 €(5mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Aurobindo Pharma)	10,72 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	8,67 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Aurobindo Pharma)	11,88 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	8,88 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Aurobindo Pharma)	14,18 €(25mg Tabletten, 100 Stück)	12,13 €(25mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Aurobindo Pharma)	14,61 €(25mg Tabletten, 100 Stück)	12,23 €(25mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Aurobindo Pharma)	22,06 €(25mg Tabletten, 200 Stück)	20,01 €(25mg Tabletten, 200 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Aurobindo Pharma)	22,29 €(25mg Tabletten, 200 Stück)	19,31 €(25mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Aurobindo Pharma)	12,69 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	10,64 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	13,67 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	10,85 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Aurobindo Pharma)	16,70 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	14,65 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	19,64 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	15,28 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	28,29 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	26,24 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	35,90 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	27,82 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	15,33 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	13,28 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	17,48 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	13,73 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	24,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	22,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	30,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	23,45 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	48,58 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	46,53 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	64,93 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	49,95 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	21,04 €(200mg Tabletten, 50 Stück)	18,99 €(200mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	25,86 €(200mg Tabletten, 50 Stück)	20,00 €(200mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	39,85 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	37,80 €(200mg Tabletten, 100 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	52,81 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	40,51 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	91,31 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	89,26 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Aurobindo, Aurobindo Pharma)	125,99 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	96,52 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, betapharm Arzneimittel)	11,32 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,27 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN beta, betapharm Arzneimittel)	19,56 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,51 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN beta, betapharm Arzneimittel)	35,22 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,17 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN beta, betapharm Arzneimittel)	28,26 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	26,21 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN beta, betapharm Arzneimittel)	58,91 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	56,86 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN beta, betapharm Arzneimittel)	52,68 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,63 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN beta, betapharm Arzneimittel)	125,96 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	123,91 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN biomo, biomo pharma)	13,67 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,62 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN biomo, biomo pharma)	19,56 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,51 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN biomo, biomo pharma)	35,22 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,17 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN biomo, biomo pharma)	17,45 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,40 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN biomo, biomo pharma)	28,26 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	26,21 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN biomo, biomo pharma)	59,23 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	57,18 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN biomo, biomo pharma)	52,68 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,63 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN biomo, biomo pharma)	117,44 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	115,39 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN- CT , CT Arzneimittel)	10,77 €(5mg Tabletten, 50 Stück)	8,72 €(5mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN- CT , CT Arzneimittel)	11,75 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,61 €(25mg Tabletten, 50 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN-CT , CT Arzneimittel)	13,67 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,62 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN-CT , CT Arzneimittel)	19,64 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,59 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN-CT , CT Arzneimittel)	35,90 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,85 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN-CT , CT Arzneimittel)	17,48 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,43 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN-CT , CT Arzneimittel)	30,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	28,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN-CT , CT Arzneimittel)	64,93 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	62,88 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN-CT , CT Arzneimittel)	52,81 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN-CT , CT Arzneimittel)	125,99 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	123,94 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Desitin, Desitin Arzneimittel)	23,45 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	21,40 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Desitin, Desitin Arzneimittel)	29,44 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	27,39 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Desitin, Desitin Arzneimittel)	45,89 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	43,84 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Desitin, Desitin Arzneimittel)	27,37 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	25,32 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Desitin Quadro, Desitin Arzneimittel)	15,34 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	13,29 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Desitin, Desitin Arzneimittel)	39,90 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	37,85 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Desitin Quadro, Desitin Arzneimittel)	30,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	28,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Desitin, Desitin Arzneimittel)	72,39 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	70,34 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Desitin Quadro, Desitin Arzneimittel)	64,93 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	62,88 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Desitin, Desitin Arzneimittel)	61,38 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	59,33 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Desitin, Desitin Arzneimittel)	130,84 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	128,79 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Atid, Dexcel Pharma)	11,54 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,49 €(25mg Tabletten, 50 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Atid, Dexcel Pharma)	12,72 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	10,67 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Atid, Dexcel Pharma)	16,71 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	14,66 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Atid, Dexcel Pharma)	28,29 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	26,24 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Atid, Dexcel Pharma)	15,33 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	13,28 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Atid, Dexcel Pharma)	24,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	22,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Atid, Dexcel Pharma)	48,58 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	46,53 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Atid, Dexcel Pharma)	24,31 €(200mg Tabletten, 50 Stück)	22,26 €(200mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Atid, Dexcel Pharma)	39,85 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	37,80 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Atid, Dexcel Pharma)	91,31 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	89,26 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMICTAL, GlaxoSmithKline)	10,54 €(2mg Tabletten, 30 Stück)	8,49 €(2mg Tabletten, 30 Stück)
Lamotrigin (LAMICTAL, GlaxoSmithKline)	10,71 €(5mg Tabletten, 42 Stück)	8,64 €(5mg Tabletten, 42 Stück)
Lamotrigin (LAMICTAL, GlaxoSmithKline)	11,66 €(25mg Tabletten, 42 Stück)	9,52 €(25mg Tabletten, 42 Stück)
Lamotrigin (LAMICTAL, GlaxoSmithKline)	12,96 €(50mg Tabletten, 42 Stück)	10,71 €(50mg Tabletten, 42 Stück)
Lamotrigin (LAMICTAL, GlaxoSmithKline)	19,37 €(50mg Tabletten, 98 Stück)	16,62 €(50mg Tabletten, 98 Stück)
Lamotrigin (LAMICTAL, GlaxoSmithKline)	35,15 €(50mg Tabletten, 2X98 Stück)	31,15 €(50mg Tabletten, 2X98 Stück)
Lamotrigin (LAMICTAL , GlaxoSmithKline)	63,33 €(100mg Tabletten, 2X98 Stück)	57,10 €(100mg Tabletten, 2X98 Stück)
Lamotrigin (LAMICTAL , GlaxoSmithKline)	122,62 €(200mg Tabletten, 2X98 Stück)	111,70 €(200mg Tabletten, 2X98 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heumann Arzneimittel)	10,71 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	8,66 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heumann Arzneimittel)	11,76 €(25mg Tabletten, 100 Stück)	9,71 €(25mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heumann Arzneimittel)	14,28 €(25mg Tabletten, 200 Stück)	12,23 €(25mg Tabletten, 200 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heumann Arzneimittel)	13,64 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,59 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heumann Arzneimittel)	19,58 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,53 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heumann Arzneimittel)	35,27 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,22 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heumann Arzneimittel)	17,46 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,41 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heumann Arzneimittel)	25,22 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	23,17 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heumann Arzneimittel)	58,91 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	56,86 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heumann Arzneimittel)	25,70 €(200mg Tabletten, 50 Stück)	23,65 €(200mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heumann Arzneimittel)	52,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,71 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heumann Arzneimittel)	105,62 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	103,57 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heunet Pharma)	11,52 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,47 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heunet Pharma)	11,76 €(25mg Tabletten, 100 Stück)	9,71 €(25mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heunet Pharma)	14,28 €(25mg Tabletten, 200 Stück)	12,23 €(25mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heunet Pharma)	12,69 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	10,64 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heunet Pharma)	16,70 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	14,65 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heunet Pharma)	28,27 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	26,22 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heunet Pharma)	15,33 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	13,28 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heunet Pharma)	24,23 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	22,18 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heunet Pharma)	48,58 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	46,53 €(100mg Tabletten, 200 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heunet Pharma)	25,70 €(200mg Tabletten, 50 Stück)	23,65 €(200mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heunet Pharma)	39,85 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	37,80 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Heumann, Heunet Pharma)	91,31 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	89,26 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	10,77 €(5mg Tabletten, 50 Stück)	8,72 €(5mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	11,22 €(5mg Tabletten, 100 Stück)	9,17 €(5mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	12,45 €(5mg Tabletten, 200 Stück)	10,40 €(5mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	11,64 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,50 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	14,61 €(25mg Tabletten, 100 Stück)	12,56 €(25mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	22,29 €(25mg Tabletten, 200 Stück)	20,24 €(25mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	13,67 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,62 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	19,64 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,59 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	35,90 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,85 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	17,48 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,43 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	30,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	28,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	64,93 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	62,88 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	25,86 €(200mg Tabletten, 50 Stück)	23,81 €(200mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	52,81 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN HEXAL, Hexal)	125,99 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	123,94 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Holsten, Holsten Pharma)	18,81 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	16,43 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Holsten, Holsten Pharma)	36,76 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	34,00 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Holsten, Holsten Pharma)	78,96 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	76,91 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Holsten, Holsten Pharma)	32,59 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	29,58 €(100mg Tabletten, 50 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Holsten, Holsten Pharma)	68,94 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	64,27 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Holsten, Holsten Pharma)	106,15 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	104,01 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Hormosan, Hormosan Pharma)	10,69 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	8,64 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Hormosan, Hormosan Pharma)	13,64 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,59 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Hormosan, Hormosan Pharma)	19,58 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,53 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Hormosan, Hormosan Pharma)	35,27 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,22 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Hormosan, Hormosan Pharma)	17,37 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,32 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Hormosan, Hormosan Pharma)	25,22 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	23,17 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Hormosan, Hormosan Pharma)	58,91 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	56,86 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Hormosan, Hormosan Pharma)	52,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,71 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Hormosan, Hormosan Pharma)	105,62 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	103,57 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMO Q, Juta Pharma)	12,69 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	10,64 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMO Q, Juta Pharma)	16,70 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	14,65 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMO Q, Juta Pharma)	28,27 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	26,22 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMO Q, Juta Pharma)	15,33 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	13,28 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMO Q, Juta Pharma)	24,23 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	22,18 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMO Q, Juta Pharma)	48,58 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	46,53 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMO Q, Juta Pharma)	39,85 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	37,80 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMO Q, Juta Pharma)	91,31 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	89,26 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN dura, Mylan dura)	10,72 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	8,67 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN dura, Mylan dura)	19,62 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,57 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN dura, Mylan dura)	29,10 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	27,05 €(50mg Tabletten, 200 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN dura, Mylan dura)	25,41 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	23,36 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN dura, Mylan dura)	59,23 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	57,18 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN dura, Mylan dura)	52,80 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,75 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN dura, Mylan dura)	95,10 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	93,05 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN neuraxpharm, Neuraxpharm)	14,61 €(25mg Tabletten, 100 Stück)	12,56 €(25mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN neuraxpharm, Neuraxpharm)	22,29 €(25mg Tabletten, 200 Stück)	20,24 €(25mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN neuraxpharm, Neuraxpharm)	13,67 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,62 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN neuraxpharm, Neuraxpharm)	19,64 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,59 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN neuraxpharm, Neuraxpharm)	35,90 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,85 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN neuraxpharm, Neuraxpharm)	17,48 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,43 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN neuraxpharm, Neuraxpharm)	30,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	28,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN neuraxpharm, Neuraxpharm)	63,17 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	61,12 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN neuraxpharm, Neuraxpharm)	25,86 €(200mg Tabletten, 50 Stück)	23,81 €(200mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN neuraxpharm, Neuraxpharm)	52,81 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN neuraxpharm, Neuraxpharm)	125,99 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	123,94 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN ratiopharm, ratiopharm)	10,76 €(5mg Tabletten, 50 Stück)	8,71 €(5mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN ratiopharm, ratiopharm)	11,76 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,61 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN ratiopharm, ratiopharm)	13,66 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,61 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN ratiopharm, ratiopharm)	19,62 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,57 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN ratiopharm, ratiopharm)	35,89 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,84 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN ratiopharm, ratiopharm)	17,47 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,42 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN ratiopharm, ratiopharm)	30,24 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	28,19 €(100mg Tabletten, 100 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN ratiopharm, ratiopharm)	64,91 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	62,86 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN ratiopharm, ratiopharm)	52,80 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,75 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN ratiopharm, ratiopharm)	125,97 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	123,92 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	11,76 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,61 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	13,67 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,62 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	19,64 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,59 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	35,90 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,85 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	17,48 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,43 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	30,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	28,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	64,93 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	62,88 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Sandoz Pharmaceuticals)	52,81 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Sandoz Pharmaceuticals)	125,99 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	123,94 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Stadapharm)	10,75 €(5mg Tabletten, 50 Stück)	8,70 €(5mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Stadapharm)	10,71 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	8,66 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN, Stadapharm)	13,64 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,59 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN STADA, Stadapharm)	19,61 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,56 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN STADA, Stadapharm)	35,39 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,34 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN STADA, Stadapharm)	16,77 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	14,72 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN STADA, Stadapharm)	25,26 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	23,21 €(100mg Tabletten, 100 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN STADA, Stadapharm)	59,04 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	56,99 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN STADA, Stadapharm)	52,79 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,74 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN STADA, Stadapharm)	105,70 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	103,65 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMO TAD, TAD Pharma)	12,00 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,83 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMO TAD, TAD Pharma)	19,64 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,59 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMO TAD, TAD Pharma)	35,90 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,85 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMO TAD, TAD Pharma)	30,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	28,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMO TAD, TAD Pharma)	64,93 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	62,56 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMO TAD, TAD Pharma)	52,81 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMO TAD, TAD Pharma)	125,99 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	123,94 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	10,75 €(5mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 50 Stück)	8,70 €(5mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	10,69 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	8,64 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	10,69 €(25mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 50 Stück)	8,64 €(25mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	14,60 €(25mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 100 Stück)	12,55 €(25mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	13,64 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,59 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	13,64 €(50mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 50 Stück)	11,59 €(50mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	19,58 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,53 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	19,58 €(50mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 100 Stück)	17,53 €(50mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	35,27 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,22 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	35,27 €(50mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 200 Stück)	33,22 €(50mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	17,46 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,41 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	17,46 €(100mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 50 Stück)	15,41 €(100mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 50 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	25,22 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	23,17 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	25,22 €(100mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 100 Stück)	23,17 €(100mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	58,91 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	56,86 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	58,91 €(100mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 200 Stück)	56,86 €(100mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	25,86 €(200mg Tabletten, 50 Stück)	23,81 €(200mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	25,86 €(200mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 50 Stück)	23,81 €(200mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	52,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,71 €(200mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	52,76 €(200mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 100 Stück)	50,71 €(200mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	105,62 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	103,57 €(200mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Teva, Teva)	105,62 €(200mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 200 Stück)	103,57 €(200mg T.z.Her.e.Sus.z.Ein., 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	11,32 €(25mg Tabletten, 50 Stück)	9,27 €(25mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	13,67 €(50mg Tabletten, 50 Stück)	11,62 €(50mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	19,64 €(50mg Tabletten, 100 Stück)	17,59 €(50mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	35,90 €(50mg Tabletten, 200 Stück)	33,85 €(50mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	17,48 €(100mg Tabletten, 50 Stück)	15,43 €(100mg Tabletten, 50 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	30,25 €(100mg Tabletten, 100 Stück)	28,20 €(100mg Tabletten, 100 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	64,93 €(100mg Tabletten, 200 Stück)	62,88 €(100mg Tabletten, 200 Stück)
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	52,81 €(200mg Tabletten, 100 Stück)	50,76 €(200mg Tabletten, 100 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lamotrigin (LAMOTRIGIN Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	125,99 €(200mg Tabletten, 200 Stück)	123,94 €(200mg Tabletten, 200 Stück)

Quelle: (Lauer-Fischer 2012) Preis- und Produktstand: 15.07.2012

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-6 sind die Apothekenabgabepreise sowie die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Perampanel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin dargestellt. Für Lamotrigin sind zusätzlich zu den Apothekenabgabepreisen die verfügbaren Festbeträge für alle Wirkstärken und Packungsgrößen dargestellt. Diese werden später zur Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. Die Apothekenabgabepreise und Festbeträge wurden der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 15.07.2012 entnommen (Lauer-Fischer 2012).

Die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten wurden anhand des Apothekenabgabepreises nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe §130 und §130a SGB V mit Ausnahme der in §130a Absatz 8 genannten Rabatte) berechnet. Die entsprechenden Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen (Lauer-Fischer 2012).

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird zunächst anhand der DDD die passende Kombination an Wirkstärken gewählt. Für die passende Kombination an Wirkstärken erfolgt die Kostenberechnung für Perampanel anhand des Apothekenabgabepreises bzw. für Lamotrigin anhand des Festbetrages. Zur Berechnung wurde jeweils die günstigste Packungsgröße (GKV-relevante Kosten pro Gabe) angesetzt. Für das zu bewertende Arzneimittel Perampanel wird die größte Packung (84 Filmtabletten) in der Wirkstärke 8mg verwendet. Bei der Berechnung wird von einer einmal täglichen Gabe ausgegangen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin werden die Kosten von drei Tabletten mit einer Wirkstärke von 100mg pro Behandlungstag berücksichtigt. Die alternative Kombination einer 100mg Tablette und einer 200mg Tablette birgt aufgrund der unterschiedlichen Wirkstärken die Gefahr von Über- oder Unterdosierungen in der täglichen Anwendung. Für diese Dosierung ergeben sich die niedrigsten GKV-relevanten Kosten (Festbetrags) pro Gabe bei der Packungsgröße von 100 Tabletten. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird von einer einmal täglichen Gabe ausgegangen.

Ein Vergleich zu Topiramate ist nicht zielführend und wird daher in Modul 3 nicht betrachtet (siehe Abschnitt 3.1.2). Die Angaben zu Topiramate werden aufgrund dessen lediglich in Anhang 3-A dargestellt.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fach- und Gebrauchsinformation für Perampanel sowie alle verfügbaren Fachinformationen für Lamotrigin auf Vorgaben und Empfehlungen des jeweiligen Herstellers hin untersucht, die zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation erfordern. Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden solche Vorgaben und Empfehlungen betrachtet, die die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV nach sich ziehen.

Im Vergleich hat sich gezeigt, dass die Vorgaben und Empfehlungen der einzelnen Fachinformationen von Lamotrigin inhaltlich soweit übereinstimmen, dass sich die Bandbreite aller Vorgaben und Empfehlungen für die beiden Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand folgender Fachinformationen vollständig darstellen lässt:

- Lamotrigin (Handelsname, Darreichungsform, Hersteller):
  - Lamictal, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bzw. Kautabletten, GlaxoSmithKline (GlaxoSmithKline 2011a)
  - Lamotrigin Desitin, Tabletten, Desitin (Desitin Arzneimittel 2008)

Die Fachinformation von Desitin wird zusätzlich zur Fachinformation des Originalherstellers von Lamotrigin (GlaxoSmithKline) angeführt, weil sie detailliertere Informationen zu

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung in einer speziellen Patientengruppe (Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen) beinhaltet (Desitin Arzneimittel 2008; GlaxoSmithKline 2011a).

Ein Vergleich zu Topiramate ist nicht zielführend und wird daher in Modul 3 nicht betrachtet (siehe Abschnitt 3.1.2). Die Angaben zu Topiramate werden aufgrund dessen lediglich in Anhang 3-A dargestellt.

Tabelle 3-L: Potenzielle zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Betrachteter Wirkstoff	Betreffende Patientengruppe (sofern Einschränkungen der Population getroffen werden)	Potenzielle zusätzlich notwendige GKV-Leistung	Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-induzierenden Antiepileptika	Überwachung des Ansprechens der Patienten auf Perampanel	Bei Umstellung gleichzeitig angewandeter nicht-enzyminduzierender AEDs auf enzyminduzierende AEDs oder umgekehrt
	Patienten mit sonstigen gleichzeitig angewendeten (nicht zu den Antiepileptika gehörenden) CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren	Engmaschige Überwachung der Patienten hinsichtlich Verträglichkeit und klinischem Ansprechen (Perampanel-Plasmaspiegel)	Bei Beginn oder Absetzen von CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren
Lamotrigin	Kinder	Gewichtsüberwachung	Kontinuierlich
	Patientinnen, die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin und keine Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen	Messung der Serumkonzentration von Lamotrigin	Vor und nach Beginn / Beendigung der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva
	Patienten, die gleichzeitig Atazanavir / Ritonavir oder Lopinavir / Ritonavir einnehmen	Kontrolle des Plasmaspiegels von Lamotrigin vor und nach Beginn der Einnahme von Atazanavir / Ritonavir oder Lopinavir / Ritonavir	Vor und innerhalb von zwei Wochen nach dem Beginn der Einnahme oder dem Absetzen von Atazanavir / Ritonavir oder Lopinavir / Ritonavir

Quellen: (Desitin Arzneimittel 2008; Eisai Europe Limited 2012; GlaxoSmithKline 2011a)

Die in Tabelle 3-L dargestellten potenziell zusätzlich notwendigen Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Perampanel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin erfordern den Fachinformationen zufolge die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung zusätzlicher Leistungen (Desitin Arzneimittel 2008; Eisai Europe Limited 2012; GlaxoSmithKline 2011a). Dabei ist zu klären, inwieweit diese zusätzlichen Leistungen finanziell zu Lasten der GKV gehen und ob regelhafte Unterschiede bei der Inanspruchnahme ebendieser Leistungen bestehen.

### Therapie mit Perampanel

Die Therapie mit Perampanel ist als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren angezeigt. Bei der Kombinationstherapie von Perampanel mit enzyminduzierenden AEDs sollte laut Fachinformation bei Umstellungen von bzw. bei der gleichzeitigen Anwendung enzyminduzierender AEDs das Ansprechen der Patienten auf Perampanel überwacht werden (Eisai Europe Limited 2012). Die Umstellung der Therapie und der damit assoziierte Überwachungsaufwand können jedoch nicht als regelhafte Leistung im Rahmen der Epilepsitherapie angesehen werden.

Die Behandlung mit Perampanel in Verbindung mit enzyminduzierenden nicht zu den Antiepileptika gehörenden Arzneimitteln erfordert laut Fachinformation eine engmaschige Überwachung der Patienten hinsichtlich Verträglichkeit und klinischem Ansprechen (Eisai Europe Limited 2012). Daraus resultierende Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur engmaschigen Überwachung des Ansprechens und der Verträglichkeit im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Perampanel nicht berücksichtigt.

### Therapie mit Lamotrigin

Im Rahmen einer Therapie mit Lamotrigin ist bei der Behandlung von Kindern die Kontrolle des Körpergewichts erforderlich (Desitin Arzneimittel 2008; GlaxoSmithKline 2011a). Im Rahmen der klinischen Praxis der Epilepsiebehandlung von Kindern sind die Gewichtskontrolle und die daraus folgende Dosisanpassung routinemäßig durchzuführen. Aufgrund der expliziten Nennung der Kontrolle des Körpergewichts von Kindern in den Fachinformationen von Lamotrigin, stellt dies im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten dennoch eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung dar.

Im Rahmen einer Therapie mit Lamotrigin werden bei Frauen vor und nach Beginn bzw. Beendigung der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva Messungen der Serumkonzentration von Lamotrigin als Verordnung sonstiger Leistung vorgegeben. Zudem kann bei der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei der „Beendigung der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva bei Patientinnen die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin und keine Induktoren der Glucoronidierung von Lamotrigin einnehmen“, ist in den meisten Fällen wiederum eine Reduzierung der Erhaltungsdosis um bis zu 50% erforderlich (Desitin Arzneimittel 2008; GlaxoSmithKline 2011a).

Die Notwendigkeit dieser Leistungen steht allerdings nicht primär mit der Behandlung von Lamotrigin in Zusammenhang, sondern vielmehr mit der zusätzlichen Einnahme hormoneller Kontrazeptiva durch einen Teil der Zielpopulation. Die Messung des Plasmaspiegels von Lamotrigin und die Dosisanpassung werden somit der zusätzlichen Einnahme hormoneller

Kontrazeptiva zugerechnet und stellen daher keinen regelhaften Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Deshalb werden diese bei der Berechnung der Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht weiter betrachtet.

Die Fachinformationen von Lamotrigin schreiben die Kontrolle des Plasmaspiegels von Lamotrigin bei Beginn oder Absetzen von gleichzeitiger Atazanavir-/ Ritonavir- bzw. Lopinavir-/ Ritonavir-Gabe vor. Atazanavir/ Ritonavir bzw. Lopinavir/ Ritonavir sind indiziert für die Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern. Von einem regelhaften Auftreten dieser Komorbidität kann nicht ausgegangen werden. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Lamotrigin und Atazanavir/ Ritonavir bzw. Lamotrigin und Lopinavir/ Ritonavir nicht für die Quantifizierung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Lamotrigin berücksichtigt (Desitin Arzneimittel 2008; GlaxoSmithKline 2011a).

Somit ist für die Behandlung mit Lamotrigin nur die Gewichtsüberwachung bei Kindern als zusätzlich notwendige Leistung anzusehen.

Es bestehen keine Abweichungen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Lamotrigin	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	Gewichtsüberwachung bei Kindern	kontinuierlich	In Fachinformation nicht spezifiziert
<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>				
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	Keine Abweichungen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Bei der Behandlung mit Perampanel bestehen keine regelhaften zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist ausschließlich das Gewicht der Patienten zu überwachen. Bei Behandlung mit Lamotrigin betrifft dies explizit nur Kinder, allerdings ohne genaue Spezifikation des Alters (Desitin Arzneimittel 2008; GlaxoSmithKline 2011a). Daher wird davon ausgegangen, dass die Gewichtskontrolle für Patienten bis zum Alter von einschließlich 17 Jahren erforderlich ist.

Die in Tabelle 3-L und Tabelle 3-7 gemachten Angaben wurden den Fachinformationen von Perampanel (Eisai Europe Limited 2012) und Lamotrigin (Desitin Arzneimittel 2008; GlaxoSmithKline 2011a) entnommen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro</b>
Gewichtsüberwachung bei Kindern	0 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Gewichtsüberwachung muss bei der Behandlung von Kindern mit Lamotrigin durchgeführt werden. Diese Leistung ist für Kinder im Rahmen der Grund- bzw. Versichertenpauschale je Quartal bereits abgegolten (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2012). Bei Kindern mit Epilepsie ist davon auszugehen, dass unabhängig von der gewählten Medikation mindestens ein Arztbesuch je Quartal zur Routinekontrolle erfolgt. Daher wird angenommen, dass die Gewichtsüberwachung bei Kindern im Rahmen dieser Routinekontrolle erfolgt und die Routinekontrolle nicht primär zur Gewichtsüberwachung durchgeführt wird. Somit entstehen durch die Gewichtsüberwachung bei Kindern keine zusätzlichen Kosten.

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Lamotrigin	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	Gewichtsüberwachung bei Kindern	0€	0€
<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>				
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	Keine Abweichungen der Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	3.270,23 €	232.159.897,71 € (Untergrenze: 182.766.401,33 € Obergrenze: 276.615.352,55 €) <sup>1</sup>
Lamotrigin	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	291,71 €	20.708.934,34 € (Untergrenze: 16.302.976,70 € Obergrenze: 24.674.412,89 €) <sup>1</sup>
<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>			
Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	3.270,23 €	232.159.897,71 € (Untergrenze: 182.766.401,33 € Obergrenze: 276.615.352,55 €) <sup>1</sup>
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

<sup>1</sup> Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden zunächst für den Basiswert der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Zusätzlich wurden die Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt anhand des in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Konfidenzintervalls ermittelt.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten (Tabelle 3-10) wird zunächst anhand der DDD die passende Kombination an Wirkstärken gewählt. Für die passende Kombination an Wirkstärken erfolgt die Kostenberechnung für Perampanel anhand des Apothekenabgabepreises bzw. für Lamotrigin anhand des Festbetrages. Zur Berechnung wurde jeweils die günstigste Packungsgröße (GKV-relevante Kosten pro Gabe) angesetzt. Für das zu bewertende Arzneimittel Perampanel wird die größte Packung (84 Filmtabletten) in der Wirkstärke 8mg verwendet. Bei der Berechnung wird von einer einmal täglichen Gabe ausgegangen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin werden die Kosten von drei Tabletten mit einer Wirkstärke von 100mg pro Behandlungstag berücksichtigt. Die alternative Kombination einer 100mg Tablette und einer 200mg Tablette birgt aufgrund der unterschiedlichen Wirkstärken die Gefahr von Über- oder Unterdosierungen in der täglichen Anwendung. Für diese Dosierung ergeben sich die niedrigsten GKV-relevanten Kosten (Festbetrags) pro Gabe bei der Packungsgröße von

100 Tabletten. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird von einer einmal täglichen Gabe ausgegangen.

Ein Vergleich zu Topiramate ist nicht zielführend und wird daher in Modul 3 nicht betrachtet (siehe Abschnitt 3.1.2). Die Angaben zu Topiramate werden aufgrund dessen lediglich in Anhang 3-A dargestellt.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Versorgungssituation

Bei der Markteinführung eines neuen AED zur Zusatztherapie zeigen Erfahrungen aus der klinischen Praxis, dass neue Produkte im Therapieverlauf in der Regel erst nach dem Versagen etablierter Zusatztherapien eingesetzt werden. Dieses Anwendungsmuster vorausgesetzt, ist bei der Markteinführung eines neuen AED zunächst kein hoher Versorgungsanteil zu erwarten (siehe Abbildung 2). Erst im Falle einer sukzessiven Etablierung am Markt steigt der Versorgungsanteil langsam an.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin wurde 1993 als zweites neues AED eingeführt (Schwabe 2011). Die damalige Wettbewerbssituation von Lamotrigin ist nicht mit der Wettbewerbssituation für Perampanel vergleichbar (siehe Modul 2, Abbildung 2). Daher ist eine Ableitung der erwarteten Versorgungsanteile von Perampanel anhand der Daten von Lamotrigin nicht zielführend. Dies gilt sowohl für die kurzfristig zu erwartenden Versorgungsanteile, aber auch für die mittel- und langfristigen Versorgungsanteile von Perampanel. Zudem gehen die verschiedenen Anwendungsgebiete von Lamotrigin über das von Perampanel hinaus. Dies betrifft sowohl die Art der Anfälle und die Altersgruppe in der Zusatztherapie als auch die Anwendung in der Monotherapie von epileptischen Anfällen sowie der Behandlung bipolarer Störung (GlaxoSmithKline 2011a). Die zur Verfügung stehenden Verordnungsdaten (Schwabe 2011) differenzieren nicht nach Anwendungsgebieten, nach Monotherapie oder Zusatztherapie bzw. nach Anfallsart oder Altersgruppe und geben daher keinen Aufschluss über den relevanten Anteil von Patienten,

die Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren erhalten.

Die Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile von Perampanel wird deswegen auf Basis der entsprechenden Anteile der zuletzt in ähnlichen Anwendungsgebieten eingeführten AEDs vorgenommen. Die letzten seit 2005 für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten zugelassenen Wirkstoffe sind in Tabelle 3-M dargestellt. Zusätzlich sind die Unterschiede zum Anwendungsgebiet von Perampanel dargestellt. Diese beschränken sich, neben dem Wortlaut des Anwendungsgebietes auf das zugelassene Alter der Patienten zur Behandlung mit dem jeweiligen Wirkstoff. Für Zonisamid (Zonegran®) wurde das Anwendungsgebiet aktuell (Juni 2012) um die Monotherapie erweitert (Eisai Limited 2012). Für die Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile des zu bewertenden Arzneimittels im Zeitraum von drei Jahren kann Zonisamid (Zonegran®) dennoch herangezogen werden, da das Anwendungsgebiet von Zonisamid (Zonegran®) in den ersten drei Jahren nach dem Markteintritt ein mit Perampanel vergleichbares Anwendungsgebiet aufwies. Perampanel ist bereits ab 12 Jahren zur Behandlung zugelassen, während die restlichen Wirkstoffe mit Ausnahme von Lacosamid (ab 16 Jahren) erst ab 18 Jahren zugelassen sind.

Tabelle 3-M: Anwendungsgebiete von Perampanel im Vergleich zu Zonisamid, Eslicarbazepinacetat, Lacosamid und Retigabin

Wirkstoff (Produktname)	Anwendungsgebiet	Unterschiede der Anwendungsgebiete
Perampanel (Fycompa®)	Fycompa ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	ab 12 Jahren
Zonisamid (Zonegran®)	Zonegran ist indiziert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie (siehe Abschnitt 5.1);</li> <li>- Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen.</li> </ul>	Erwachsene
Eslicarbazepinacetat (Zebinix®)	Zebinix® wird zur Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung angewendet.	Erwachsene
Lacosamid (Vimpat®)	Vimpat ist indiziert zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren.	ab 16 Jahren
Retigabin (Trobalt®)	Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.	ab 18 Jahren

Quelle: (BIAL 2012; Eisai Europe Limited 2012; Eisai Limited 2012; GlaxoSmithKline 2011b; UCB 2012)

Die Versorgungssituation der ausgewählten Wirkstoffe wird für die ersten drei Jahre nach der Markteinführung dargestellt, bzw. bis zu dem Zeitpunkt, für den Umsatz- und Absatzdaten vorliegen (Datenbasis: IMS Der Pharmazeutische Markt (DPM) Daten, (IMS Health 2012)).

Anhand der Anzahl der abgesetzten Packungen werden die insgesamt abgesetzten Milligrammmengen und die entsprechende Anzahl an DDD für jedes der vier AEDs errechnet. Daraus ergibt sich eine Schätzung der jeweils im ersten, zweiten bzw. dritten Jahr nach Markteinführung behandelten Patientenzahl: basierend auf der Annahme einer kontinuierlichen Therapie wird die Anzahl der im jeweiligen Jahr nach Markteinführung abgesetzten DDD durch 365 (Tage) dividiert (Eisai GmbH 2012).

Die erwarteten Versorgungsanteile für Perampanel werden in zwei Szenarien geschätzt. Szenario 1 stellt eine optimistische Schätzung dar und Szenario 2 entspricht einem konservativen Ansatz. Dabei befindet sich der Versorgungsanteil in Szenario 1 im ersten Jahr nach der Markteinführung auf dem Niveau von Eslicarbazepinacetat (Zebinix®) und in Szenario 2 auf dem Niveau von Retigabin (Trobalt®). Für die Entwicklung des Versorgungsanteils im zweiten und dritten Jahr wird jeweils von der gleichen prozentualen Entwicklung wie bei dem ebenfalls durch die Eisai GmbH in Deutschland vermarkteten Zonisamid (Zonegran®) ausgegangen. Für beide Szenarien werden dieselben Steigerungsraten angenommen (Jahr 2: Steigerung von 135% gegenüber Jahr 1; Jahr 3: Steigerung von 15% gegenüber Jahr 2).

Die geschätzten Patientenzahlen beider Szenarien für Perampanel sind in Abbildung 2 gegenüber den vier neuen AEDs grafisch dargestellt. Zusätzlich stellt Tabelle 3-N die geschätzten Patientenzahlen für Perampanel, deren Anteil an der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.3) sowie die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten für die GKV dar.

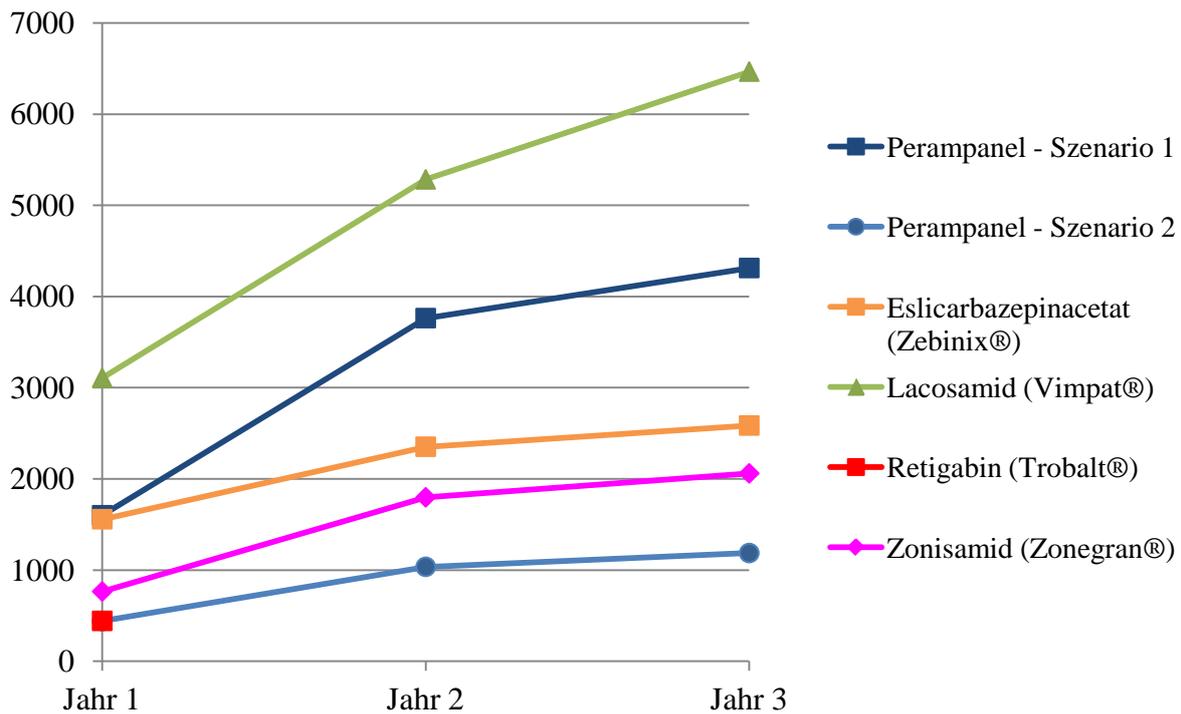


Abbildung 2: Entwicklung der Versorgungsanteile nach Produkteinführung (in Patientenzahl)

Anmerkung: Die dargestellten Angaben für Eslicarbazepinacetat (Zebinix®) im Jahr 3 nach der Markteinführung basieren auf einer Hochrechnung von Umsatz- und Absatzdaten bis einschließlich Mai 2012.  
Quelle: (Eisai GmbH 2012)

Tabelle 3-N: Erwartete Patientenzahl im ersten, zweiten und dritten Jahr nach Markteinführung und Anteil an der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (gemäß Abschnitt 3.2.3)

		1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr
<b>Szenario 1: optimistischer Ansatz</b>	Patientenzahl und Anteil an der Zielpopulation (Basisfall der Zielpopulation)	1600 (2,3%)	3763 (5,3%)	4312 (6,1%)
	Jahrestherapiekosten (GKV-Perspektive)	5.232.361,90 €	12.305.861,15 €	14.101.215,33 €
<b>Szenario 2: konservativer Ansatz</b>	Patientenzahl und Anteil an der Zielpopulation (Basisfall der Zielpopulation)	440 (0,6%)	1035 (1,5%)	1186 (1,7%)
	Jahrestherapiekosten (GKV-Perspektive)	1.438.899,52 €	3.384.684,11 €	3.878.488,26 €

Zusätzlich zu den in Tabelle 3-M beschriebenen Abweichungen der Anwendungsgebiete der vier neuen AEDs von Perampanel bestehen weitere Einschränkungen der Übertragbarkeit wegen unvollständiger Datenverfügbarkeit. Dies betrifft:

- Eslicarbazepinacetat (Zebinix®):
  - Für Eslicarbazepinacetat (Zebinix®). Für das dritte Jahr
    - für Jahr 3 liegen die Umsatz- und Absatzdaten nicht für den vollständigen Dreijahreszeitraum vor. Für dieses Jahr wurde eine Hochrechnung der Daten der vorhandenen acht Monate (bis einschließlich Mai 2012) auf das gesamte Jahr vorgenommen. Dafür wurden die insgesamt abgesetzten DDD dieses Achtmonatszeitraums durch acht dividiert und auf 12 Monate hochgerechnet (multipliziert) (Eisai GmbH 2012). Die Berechnung der behandelten Patientenzahl erfolgte anschließend analog.
- Retigabin (Trobalt®):
  - nur für Jahr 1 ist ein Wert verfügbar, da Jahr 2 und Jahr 3 in der Zukunft liegen
  - Retigabin (Trobalt®) wurde zum 1. Juli 2012 nach etwas mehr als einem Jahr vom (deutschen) Markt genommen

Längerfristige Schätzungen der Versorgungsanteile, die über den Zeitraum des dritten Jahres nach Markteinführung hinaus gehen, sind aufgrund fehlender Vergleichsprodukte, die in einer ähnlichen Wettbewerbssituation eingeführt wurden, nicht zielführend.

### **Kontraindikation**

Es bestehen keine Kontraindikationen gegen Perampanel, die über Unverträglichkeit des Wirkstoffs oder eines sonstigen Bestandteils von Perampanel hinausgehen (Eisai Europe Limited 2012).

### **Therapieabbrüche**

Informationen zu Studien- bzw. Therapieabbrüchen ergeben sich aus den in Modul 4 zur Darstellung der klinischen Effektivität und Sicherheit herangezogenen Zulassungsstudien. Dabei zeigen sich für die klinisch untersuchten Dosierungen 2mg, 4mg, 8mg und 12mg folgende Therapieabbruchraten:

- 2mg: 26 Patienten (14,4%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)
- 4mg: 14 Patienten (8,1%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)
- 8mg: 19 Patienten (14,3%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a), 21 Patienten (16,3%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b), 24 Patienten (14,2%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

- 12mg: 34 Patienten (25,4%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a), 28 (23,1%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

### **Patientenpräferenzen**

Die Einnahme von Perampanel erfolgt einmal täglich. Aufgrund des kontinuierlichen Charakters der Epilepsitherapie ist davon auszugehen, dass Patienten Wirkstoffe mit niedriger Einnahmefrequenz bevorzugen. Verglichen mit den hier herangezogenen vier zuletzt zugelassenen AEDs, deren Einnahmefrequenz in der Erhaltungsphase zwischen ein- und dreimal täglich liegt (Zonisamid: ein- bis zweimal täglich, Eslicarbazepinacetat: einmal täglich, Lacosamid: zweimal täglich, Retigabin: dreimal täglich) (BIAL 2012; Eisai Europe Limited 2012; Eisai Limited 2012; GlaxoSmithKline 2011a; UCB 2012), liegt die Einnahmehäufigkeit von Perampanel mit auf dem niedrigsten Niveau eines der Vergleichswirkstoffe. Gegenüber der Zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin mit ein- bis zweimal täglicher Einnahme erwartet Eisai eine Patientenpräferenz zugunsten von Perampanel.

Wissenschaftliche Untersuchungen zu Patientenpräferenzen bei der Epilepsitherapie zeigen, dass die einmalige Einnahmehäufigkeit von Perampanel gegenüber häufiger einzunehmenden AEDs als Vorteil im Hinblick auf erhöhte Compliance zu sehen ist (Cramer et al. 1989; Cramer et al. 2002).

Darüber hinaus sind Patientenpräferenzen zu Gunsten von Perampanel aus dem in Modul 4 dargestellten Zusatznutzen zu erwarten.

### **Versorgungsanteile im ambulanten bzw. stationären Sektor**

Die Versorgung mit Perampanel erfolgt voraussichtlich fast ausschließlich im ambulanten Bereich. Die stationäre Behandlung mit Perampanel ist in Einzelfällen im Rahmen der Titration möglich. Dieser Fall stellt jedoch nicht den Regelfall einer dauerhaften Therapie dar und wird im Rahmen der Versorgungsanteile daher nicht berücksichtigt.

In besonders schweren Fällen ist die stationäre Epilepsitherapie über die Titration hinaus denkbar. Auf Grund mangelnder Datenverfügbarkeit lässt sich die Häufigkeit dieser Fälle jedoch nicht abschätzen. Pfäfflin benennt beispielsweise den Anteil an Patienten, die von Neurologen an Epilepsiezentren überwiesen werden, mit 4%. Daraus geht jedoch nicht hervor, ob die Patienten in den Zentren ambulant oder stationär bzw. medikamentös oder operativ behandelt werden. Gleiches gilt für die nicht bezifferten Überweisungen von Kinderärzten an Universitätskliniken oder Epilepsiezentren (Pfäfflin 2000).

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aus den beschriebenen geschätzten Patientenzahlen und den Berechnungen im Abschnitt 3.2.3 und 3.3.5 ergeben sich aus den Versorgungsanteilen Jahrestherapiekosten wie in Tabelle 3-O dargestellt. Zusätzlich ist der Anteil der Jahrestherapiekosten an den Krankheitskosten für Epilepsie (Statistisches Bundesamt 2010) in der Darstellung enthalten. Dieser Berechnung liegt die Annahme konstanter Krankheitskosten von 1,36 Mrd. €pro Jahr ab 2008 zugrunde.

Aus den dargestellten Informationen ergibt sich ein maximaler Versorgungsanteil von Perampanel von 4,4% der Zielpopulation. Dies entspricht 1,04% der Krankheitskosten für Epilepsie.

Tabelle 3-O: Jahrestherapiekosten und Anteil an den Krankheitskosten für Epilepsie von Perampanel

		<b>1. Jahr</b>	<b>2. Jahr</b>	<b>3.Jahr</b>
<b>Szenario 1: optimistischer Ansatz</b>	Jahrestherapiekosten (GKV-Perspektive)	5.232.361,90 €	12.305.861,15 €	14.101.215,33 €
	Anteil an den Krankheitskosten für Epilepsie (Stand 2010)	0,38%	0,90%	1,04%
<b>Szenario 2: konservativer Ansatz</b>	Jahrestherapiekosten (GKV-Perspektive)	1.438.899,52 €	3.384.684,11 €	3.878.488,26 €
	Anteil an den Krankheitskosten für Epilepsie (Stand 2010)	0,11%	0,25%	0,29%

Quelle: (Statistisches Bundesamt 2010)

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Pfäfflin (2000) entstammt der orientierenden Recherche aus Abschnitt 3.2 (Pfäfflin 2000).

Die Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin wurden auf drei Wegen beschafft:

- Die Informationen wurden dabei zunächst über [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) oder direkt auf den Internetseiten der Hersteller heruntergeladen. Stünden im Internet keine Fachinformationen zur Verfügung, wurden die Hersteller direkt kontaktiert.
- über die Internetseite [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (AbZ Pharma 2009; ALIUD Pharma 2010; Aristo Pharma 2011; CT Arzneimittel 2010; Esparma 2008; GlaxoSmithKline 2011a; Heumann Pharma 2009; Heumann Pharma 2011; Hormosan Pharma 2011; Mylan dura 2008; ratiopharm GmbH 2010; STADapharm 2011; TEVA 2011a; TEVA 2011b)
- Download auf den Internetseiten der Hersteller (1 A Pharma 2009; AAA Pharma 2005; Acis Arzneimittel 2011; Actavis Deutschland 2007; Basics 2008; Betapharm Arzneimittel 2011; Desitin Arzneimittel 2008; Desitin Arzneimittel 2011a; Desitin Arzneimittel 2011b; Holsten Pharma 2008; Juta Pharma 2011; Neuraxpharm Arzneimittel 2010; Sandoz Pharmaceuticals 2010; TAD Pharma 2011; Winthrop Arzneimittel 2011)
- auf Anfrage bei den jeweiligen Herstellern (Aurobindo Pharma 2012; Axcourt Generika 2008a; Axcourt Generika 2008b; Axcourt Generika 2008c; biomo pharma 2011; Dexcel Pharma 2011; HEXAL 2010; Kohlpharma 2008)

Die Daten zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.3.2) wurden dem amtlichen ATC-Index für Deutschland entnommen (Wissenschaftliches Institut der AOK 2012). Zusätzlich wurde der ATC-Index der WHO herangezogen (World Health Organisation 2011).

Die Methodik zur Ermittlung der DDD von Perampanel wurde dem Methodenpapier zur Berechnung der DDD entnommen. Danach wird die mittlere Erwachsenenendosis in der Erhaltungstherapie von Perampanel als DDD verwendet (Fricke et al. 2011).

Die Preis- und Rabattinformationen (Abschnitt 3.3.3) wurden der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 15.07.2012 entnommen (Lauer-Fischer 2012). Zur Berechnung der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.4) wurde der einheitliche Bewertungsmaßstab herangezogen (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2012).

Im Abschnitt 3.3.6 wird auf zwei Quellen über den Zusammenhang zwischen der Einnahmehäufigkeit und der Compliance der Epilepsitherapie verwiesen. Die entsprechenden Publikationen

Weitere Dokumente, die dem pharmazeutischen Unternehmer vorliegen, sind:

- Verordnungsdaten zur Berechnung der erwarteten Versorgungsanteile hat der pharmazeutische Unternehmer auf Basis von IMS DPM Daten ausgewiesen.
- Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (Eisai Europe Limited 2012).
- Studienberichte der Zulassungsstudien (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c).
- Die Beschreibung der Methodik der Datenerhebung bzw. Verarbeitung der IMS DPM Daten stammen vom Anbieter dieser Daten (IMS Health 2012).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard).

1. 1 A Pharma. Fachinformation Lamotrigin 1 A Pharma. 2009. [www.1apharma.de](http://www.1apharma.de). (Letzter Aufruf am 21.03.2012).
2. AAA Pharma. Fachinformation Lamotrigin AAA Pharma®. 2005. [www.aaa-pharma.de](http://www.aaa-pharma.de). (Letzter Aufruf am 21.03.2012).
3. AbZ Pharma. Fachinformation Lamotrigin AbZ. 2009. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2012).
4. Acis Arzneimittel. Fachinformation Lamotrigin acis®. 2011.
5. Actavis Deutschland. Fachinformation Lamotrigin-ISIS®. 2007. [www.actavis.de](http://www.actavis.de). (Letzter Aufruf am 21.03.2012).
6. ALIUD Pharma. Fachinformation Lamotrigin AL. 2010. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2011).
7. Aristo Pharma. Fachinformation Lamotrigin Aristo®. 2011. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2011).
8. Aurobindo Pharma. Fachinformation Lamotrigin aurobindo. 2012.
9. Axcount Generika. Fachinformation Lamotrigin axcount 100 mg. 2008a. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 17.07.2012a).
10. Axcount Generika. Fachinformation Lamotrigin axcount 200 mg. 2008b. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 17.07.2012b).
11. Axcount Generika. Fachinformation Lamotrigin axcount 50 mg. 2008c. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 17.07.2012c).
12. Basics. Fachinformation Lamotrigin Basics. 2008. [http://www.basics.de/fachinformation/lamotrigin\\_basics\\_50\\_mg\\_fachinformation.pdf](http://www.basics.de/fachinformation/lamotrigin_basics_50_mg_fachinformation.pdf). (Letzter Aufruf am 15.05.2012).
13. Betapharm Arzneimittel. Fachinformation Lamotrigin beta. 2011. [www.betapharm.de](http://www.betapharm.de). (Letzter Aufruf am 28.03.2012).
14. BIAL. Fachinformation Zebinix®. 2012. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 17.07.2012).
15. biomo pharma. Fachinformation Lamotrigin-biomo®. 2011. [www.biomopharma.de](http://www.biomopharma.de). (Letzter Aufruf am 28.03.2012).

16. Cramer, J.A., Glassman, M., Rienzi, V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav.*, 2002; 3, (4) 338-342.
17. Cramer, J.A., Mattson, R.H., Prevey, M.L., Scheyer, R.D., Ouellette, V.L. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*, 1989; 261, (22) 3273-3277.
18. CT Arzneimittel. Fachinformation Lamotrigin-CT. 2010. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2011).
19. Desitin Arzneimittel. Fachinformation Lamotrigin Desitin 100 mg. 2008. [www.desitin.de](http://www.desitin.de). (Letzter Aufruf am 02.03.2012).
20. Desitin Arzneimittel. Fachinformation Lamotrigin Desitin. 2011a. [www.desitin.de](http://www.desitin.de). (Letzter Aufruf am 02.03.2012a).
21. Desitin Arzneimittel. Fachinformation Lamotrigin Desitin quadro 100 mg. 2011b. [www.desitin.de](http://www.desitin.de). (Letzter Aufruf am 02.03.2012b).
22. Dexcel Pharma. Fachinformation Lamotrigin Atid<sup>®</sup>. 2011.
23. Eisai Europe Limited. Fachinformation Fycompa<sup>®</sup> (Stand: Juli 2012) (Data on file). 2012.
24. Eisai GmbH. Versorgungsanteile (Data on file). 2012.
25. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-304). Clinical Study Report (Data on file). 2011a.
26. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-305). Clinical Study Report (Data on file). 2011b.
27. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-306). Clinical Study Report (Data on file). 2011c.
28. Eisai Limited. Fachinformation Zonegran. 2012. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 17.07.2012).
29. Esparma. Fachinformation espa-trigin. 2008. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2011).
30. Fricke, U., Günter, J., Zawinell, A., & Zeidan, R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. 2011.

31. GlaxoSmithKline. Fachinformation Lamictal<sup>®</sup>. 2011a. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 24.11.2011a).
32. GlaxoSmithKline. Fachinformation Trobalt<sup>®</sup>. 2011b. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 05.06.2012b).
33. Heumann Pharma. Fachinformation Lamotrigin Heumann dispers. 2009. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2011).
34. Heumann Pharma. Fachinformation Lamotrigin Heumann. 2011. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2011).
35. HEXAL. Fachinformation Lamotrigin HEXAL<sup>®</sup>. 2010. [www.hexal.de](http://www.hexal.de). (Letzter Aufruf am 21.03.2012).
36. Holsten Pharma. Fachinformation Lamotrigin Holsten. 2008. [www.holstenpharma.de](http://www.holstenpharma.de). (Letzter Aufruf am 21.03.2012).
37. Hormosan Pharma. Fachinformation Lamotrigin-Hormosan<sup>®</sup>. 2011. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2011).
38. IMS Health. Der Pharmazeutische Markt (Data on file). 2012.
39. Juta Pharma. Fachinformation Lamo-Q<sup>®</sup>. 2011. [www.jutapharma.de](http://www.jutapharma.de). (Letzter Aufruf am 21.03.2011).
40. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2012.
41. Kohlpharma. Fachinformation Lamictal. 2008. 04.04.2012.
42. Lauer-Fischer. WINAPO Lauer-Taxe (Preis- und Produktstand: 15.07.2012). 2012.
43. Mylan dura. Fachinformation Lamotrigin dura<sup>®</sup>. 2008. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2011).
44. Neuraxpharm Arzneimittel. Fachinformation Lamotrigin-neuraxpharm<sup>®</sup>. 2010. [www.neuraxpharm.de](http://www.neuraxpharm.de). (Letzter Aufruf am 21.03.2012).
45. Pfäfflin, M. Zur Entwicklung der Versorgung von Menschen mit Epilepsie in der GKV. 2000.
46. ratiopharm GmbH. Fachinformation Lamotrigin-ratiopharm<sup>®</sup>. 2010. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2011).
47. Sandoz Pharmaceuticals. Fachinformation Lamotrigin Sandoz<sup>®</sup>. 2010. [www.sandoz.de](http://www.sandoz.de). (Letzter Aufruf am 28.03.2012).
48. Schwabe, U. "Antiepileptika," In Arzneiverordnungs-Report 2011, U. Schwabe & D. Pfaffrath, eds., 2011, pp. 385-400.

49. STADApharm. Fachinformation Lamotrigin STADA<sup>®</sup>. 2011. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2011).
50. Statistisches Bundesamt. Gesundheit - Krankheitskosten 2002, 2004, 2006 und 2008. 2010. [http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc\\_show\\_pdf?p\\_id=13548&p\\_sprache=d&p\\_uid=&p\\_aid=&p\\_lfd\\_nr=1](http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13548&p_sprache=d&p_uid=&p_aid=&p_lfd_nr=1). (Letzter Aufruf am 12.06.2012).
51. TAD Pharma. Fachinformation Lamo TAD<sup>®</sup>. 2011. [www.tad.de](http://www.tad.de). (Letzter Aufruf am 21.03.2012).
52. TEVA. Fachinformation Lamotrigin-Teva<sup>®</sup> (Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen). 2011a. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2011a).
53. TEVA. Fachinformation Lamotrigin-Teva<sup>®</sup> (Tabletten). 2011b. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 25.11.2011b).
54. UCB. Fachinformation Vimpat<sup>®</sup>. 2012. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 24.07.2012).
55. Winthrop Arzneimittel. Fachinformation Lamotrigin Winthrop<sup>®</sup>. 2011. [www.winthrop.de](http://www.winthrop.de). (Letzter Aufruf am 21.03.2012).
56. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. 2012.
57. World Health Organisation. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. 2011. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N03AX22](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX22). (Letzter Aufruf am 16.05.2012).

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels. Die Fach- und Gebrauchsinformation von Perampanel enthält keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Es sind weder kurz- noch langfristige Überwachungsmaßnahmen angezeigt. Weiterhin bedarf es keiner speziellen Notfallmaßnahmen bzw. einer dafür erforderlichen Ausrüstung. Wechselwirkungen mit Lebensmitteln bestehen nicht (Eisai Europe Limited 2012).

Es kann zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln kommen. Es besteht die Möglichkeit, dass Perampanel die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva, die Progesteron enthalten reduziert. Zusätzlich kommt es zur Reduktion der Perampanel-Konzentration bei gleichzeitiger Einnahme von enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin). Auch bei gleichzeitiger Einnahme von Topiramaten ist die Clearance von Perampanel vermindert (Eisai Europe Limited 2012).

Der Einfluss von Perampanel auf die Konzentration anderer Antiepileptika (Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramaten, Zonisamid, Carbamazepin, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure) ist nicht klinisch relevant. Die Clearance von Oxcarbazepin wird durch Perampanel vermindert (Eisai Europe Limited 2012).

Perampanel wird unabhängig von anderen AEDs entsprechend der klinischen Wirkung dosiert (Eisai Europe Limited 2012).

## „4.1 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### *Erwachsene und Jugendliche*

Fycompa muss entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten titriert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

Perampanel sollte einmal täglich abends vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Perampanel ist in der Behandlung fokaler Anfälle in Dosen von 4mg/Tag bis 12mg/Tag nachweislich wirksam.

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2mg/Tag bis auf eine Erhaltungsdosis von 4mg/Tag bis 8mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 2mg/Tag bis auf 12mg/Tag erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

Beim Absetzen von Fycompa sollte die Dosis schrittweise reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einmalig vergessener Einnahme sollte der Patient warten und seine nächste Dosis wie vorgesehen einnehmen, da Perampanel eine lange Halbwertszeit besitzt.

Wenn mehr als eine Dosis über einen zusammenhängenden Zeitraum von weniger als 5 Halbwertszeiten vergessen wurde (3 Wochen bei Patienten, die keine den Perampanel-Metabolismus induzierenden Antiepileptika einnehmen, 1 Woche bei Patienten, die den Perampanel-Metabolismus induzierende Antiepileptika einnehmen (siehe Abschnitt 4.5), ist zu erwägen, die Behandlung von der letzten Dosisstufe ausgehend neu zu beginnen.

Wenn ein Patient Perampanel über einen zusammenhängenden Zeitraum von mehr als 5 Halbwertszeiten nicht mehr eingenommen hat, wird empfohlen, die weiter oben für die Behandlungseinleitung gegebenen Empfehlungen zu befolgen.

#### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

In klinischen Studien mit Fycompa bei Epilepsie wurde keine ausreichende Anzahl von Patienten ab 65 Jahren eingeschlossen, um feststellen zu können, ob diese anders als jüngere Patienten ansprechen. Eine Auswertung von Sicherheitsdaten zu 905 mit Perampanel behandelten älteren Patienten (in Doppelblindstudien, die in anderen Anwendungsgebieten als Epilepsie durchgeführt wurden) ergab keine altersbedingten Unterschiede im Hinblick auf das Sicherheitsprofil. Zusammen mit der Abwesenheit eines altersbedingten Unterschieds bei der

Exposition gegenüber Perampanel weisen die Ergebnisse darauf hin, dass bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist. Perampanel sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden, wobei bei polymedizierten Patienten das Potential für Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen ist (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Hämodialysepatienten wird nicht empfohlen.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollten Dosiserhöhungen anhand des klinischen Ansprechens und der Verträglichkeit vorgenommen werden. Die Behandlung kann mit 2mg begonnen und sollte in Dosisstufen von 2mg jeweils im Abstand von mindestens 2 Wochen je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit auftitriert werden.

Die Perampanel-Dosis sollte bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion 8mg nicht überschreiten.

Die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perampanel bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Fycompa sollte als orale Einzeldosis vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Es kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette ist ganz mit einem Glas Wasser einzunehmen. Sie sollte weder zerkaut, noch zerstoßen oder geteilt werden. Die Filmtabletten können nicht genau geteilt werden, da keine Bruchkerbe vorhanden ist. Um zu gewährleisten, dass der Patient die gesamte Dosis erhält, sollten die Filmtabletten ganz geschluckt und weder zerkaut noch zerstoßen werden.

## 4.2 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## 4.3 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Perampanel nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

### Erkrankungen des Nervensystems

Perampanel kann Schwindel und Somnolenz hervorrufen und deshalb die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.7).

### Orale Kontrazeptiva

In der Dosierung von 12mg/Tag kann Fycompa die Wirksamkeit gestagenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva vermindern; unter diesen Umständen werden bei Anwendung von Fycompa zusätzliche nicht-hormonelle Formen der Empfängnisverhütung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### Behandlungsende

Zur Minimierung der möglichen Gefahr von Rebound-Anfällen wird ein ausschleichendes Absetzen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund seiner langen Halbwertszeit und des nachfolgend langsamen Rückgangs der Plasmakonzentrationen kann Perampanel jedoch auch abrupt abgesetzt werden, falls dies absolut notwendig ist.

### Stürze

Es scheint ein erhöhtes Sturzrisiko zu bestehen, insbesondere bei älteren Patienten; die Ursache ist unklar.

### Aggression

Über Fälle von Aggression wurde berichtet, wobei eine Dosisabhängigkeit vorliegt, da unter höheren Dosen häufiger darüber berichtet wurde. Die meisten dieser Ereignisse waren leicht oder mäßig ausgeprägt und bildeten sich entweder spontan oder nach Dosisanpassung wieder zurück. In manchen Fällen wurde jedoch über eine stark ausgeprägte Aggression berichtet, die zum Therapieabbruch führte. Daher sollte die Dosistitration befolgt werden (siehe

Abschnitt 4.2), und bei anhaltender Aggressionssymptomatik ist eine Dosisreduktion zu erwägen.

#### Missbrauchspotential

Bei Patienten mit Suchtmittelabusus in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten, und der Patient sollte auf Symptome eines Missbrauchs von Perampanel überwacht werden.

#### Gleichzeitige Anwendung von CYP 3A-induzierenden Antiepileptika

Die Ansprechraten nach zusätzlicher Gabe von Perampanel in fixen Dosen waren geringer, wenn die Patienten gleichzeitig CYP 3A-induzierende Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) erhielten, als bei Patienten, die gleichzeitig mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt wurden. Die 50%-Responderraten in den 4-mg-, 8-mg- und 12-mg-Gruppen betragen bei Kombination mit enzyminduzierenden Antiepileptika 23,0%, 31,5% bzw. 30,0% gegenüber 33,3%, 46,5% bzw. 50,0%, wenn Perampanel zusammen mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika gegeben wurde. Das Ansprechen der Patienten ist zu überwachen, wenn diese von gleichzeitig angewendeten nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika auf enzyminduzierende Substanzen oder umgekehrt umgestellt werden. Je nach individuellem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann die Dosis um jeweils 2mg erhöht oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Sonstige gleichzeitig angewendete (nicht zu den Antiepileptika gehörende) Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren

Wenn Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren zusätzlich angewendet oder abgesetzt werden, sollten die Patienten hinsichtlich Verträglichkeit und klinischem Ansprechen engmaschig überwacht werden, da die Perampanel-Plasmaspiegel abfallen bzw. ansteigen können; die Perampanel-Dosis ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen.

#### Monotherapie

Zwei bis 6,5% der Patienten, die in den klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, erreichten in den letzten 28 Behandlungstagen Anfallsfreiheit, gegenüber 0% bis 1,7% unter Placebo. Zu den Auswirkungen des Absetzens gleichzeitig angewendeter Antiepileptika zur Erreichung einer Perampanel-Monotherapie liegen keine Daten vor.

Fycompa enthält Lactose, deshalb sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### 4.4 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fycompa gilt nicht als starker Induktor oder Inhibitor von Cytochrom-P450- oder UGT-Enzymen (siehe Abschnitt 5.2).

##### Orale Kontrazeptiva

Bei gesunden Frauen bewirkte Fycompa bei Gabe von 12mg (jedoch nicht bei 4 oder 8mg/Tag) über 21 Tage zusammen mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum nachweislich eine Abnahme der Levonorgestrel-Exposition (die mittleren  $C_{max}$ - und AUC-Werte nahmen um jeweils 40% ab). Die AUC-Werte von Ethinylestradiol wurden von Fycompa 12mg nicht beeinflusst, während die  $C_{max}$  um 18% abnahm. Daher ist die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit gestagenhaltiger oraler Kontrazeptiva bei Frauen, die Fycompa 12mg/Tag benötigen, zu berücksichtigen und eine zusätzliche zuverlässige Verhütungsmethode (Intrauterinpessar (IUP), Kondom) anzuwenden (siehe 4.4).

##### Wechselwirkungen zwischen Fycompa und anderen Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Fycompa (bis zu 12mg einmal täglich) und anderen Antiepileptika (AED) wurden in klinischen Studien untersucht und in der populationspharmakokinetischen Analyse von drei gepoolten Phase-3-Studien beurteilt. Die Auswirkungen dieser Wechselwirkungen auf die durchschnittliche Steady-State-Konzentration werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

<b>Gleichzeitig angewendetes AED</b>	<b>Einfluss des AED auf die Fycompa-Konzentration</b>	<b>Einfluss von Fycompa auf die AED-Konzentration</b>
Carbamazepin	Abnahme auf ein Drittel	<10%ige Abnahme
Clobazam	Kein Einfluss	<10%ige Abnahme
Clonazepam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Lamotrigin	Kein Einfluss	<10%ige Abnahme
Levetiracetam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Oxcarbazepin	Abnahme auf die Hälfte	35%ige Zunahme <sup>1)</sup>
Phenobarbital	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Phenytoin	Abnahme auf die Hälfte	Kein Einfluss
Topiramamat	20%ige Abnahme	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	<10%ige Abnahme
Zonisamid	Kein Einfluss	Kein Einfluss

1) Der aktive Metabolit Monohydroxycarbamazepin wurde nicht untersucht.

Für einige als Enzyminduktoren bekannte Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) wurde gezeigt, dass sie die Perampanel-Clearance erhöhen und folglich die Plasmakonzentrationen von Perampanel vermindern.

Carbamazepin, ein bekanntermaßen potenter Enzyminduktor, führte in einer bei gesunden Probanden durchgeführten Studie zu einer Abnahme der Perampanelspiegel um zwei Drittel.

Ein ähnliches Ergebnis fand sich in einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12mg/Tag erhielten. Die Gesamtclearance von Fycompa war erhöht, wenn es zusammen mit Carbamazepin (3-fach), Phenytoin (2-fach) und Oxcarbazepin (2-fach), bekannte Induktoren von Metabolisierungsenzymen, angewendet wurde (siehe Abschnitt 5.2). Dieser Effekt ist bei der zusätzlichen Anwendung bzw. beim Absetzen dieser Antiepileptika im Rahmen des Therapieschemas eines Patienten zu berücksichtigen und bei der Therapieführung zu beachten.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12mg/Tag erhielten, hatte Fycompa in der höchsten untersuchten Perampaneldosis (12mg/Tag) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramat, Zonisamid, Carbamazepin, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure.

Die an der Epilepsie-Patientenpopulation durchgeführte pharmakokinetische Analyse zeigte, dass Perampanel die Clearance von Oxcarbazepin um 26% vermindert. Oxcarbazepin wird von der zytosolischen Reduktase rasch in den aktiven Metaboliten Monohydroxycarbazepin umgewandelt. Der Einfluss von Perampanel auf die Monohydroxycarbazepin-Konzentrationen ist nicht bekannt.

Perampanel wird unabhängig von anderen AED entsprechend der klinischen Wirkung dosiert.

#### Einfluss von Perampanel auf CYP3A-Substrate

Bei gesunden Probanden bewirkte Fycompa (6mg einmal täglich über 20 Tage) eine Abnahme der AUC von Midazolam um 13%. Eine größere Abnahme der Exposition gegenüber Midazolam (oder anderen sensitiven CYP3A-Substraten) kann bei höheren Fycompa-Dosen nicht ausgeschlossen werden.

#### Einfluss von Cytochrom P450-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel

Bei starken Induktoren von Cytochrom P450 wie Rifampicin und Hypericum ist mit einer Abnahme der Perampanel-Konzentrationen zu rechnen. Felbamat vermindert nachweislich die Konzentrationen bestimmter Arzneistoffe und könnte auch die Perampanel-Konzentrationen vermindern.

#### Einfluss von Cytochrom P450-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel

Bei gesunden Probanden erhöhte der CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400mg einmal täglich über 10 Tage) die AUC von Perampanel um 20% und verlängerte die Halbwertszeit von Perampanel um 15% (67,8h gegenüber 58,4h). Stärkere Wirkungen können nicht ausgeschlossen werden, wenn Perampanel mit einem CYP3A-Inhibitor mit längerer Halbwertszeit als Ketoconazol kombiniert wird oder wenn der Inhibitor über eine längere

Behandlungsdauer angewendet wird. Starke Inhibitoren anderer Cytochrom P450-Isoformen könnten die Perampanel-Konzentrationen möglicherweise ebenfalls erhöhen.

*Levodopa.* Bei gesunden Probanden hatte Fycompa (4mg einmal täglich über 19 Tage) keinen Einfluss auf die  $C_{max}$  oder die AUC von Levodopa.

#### Alkohol

Die Wirkungen von Perampanel auf Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit und Vigilanz erfordern, wie z. B. die aktive Teilnahme am Straßenverkehr, waren in einer pharmakodynamischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden zu den Eigenwirkungen von Alkohol additiv oder supraadditiv. Die wiederholte Gabe von Perampanel 12mg/Tag verstärkte Wutgefühle, Verwirrtheit und Depression, erhoben anhand der 5-Punkte-Rating-Skala, Profile of Mood State‘ (siehe Abschnitt 5.1). Diese Wirkungen können unter Umständen auch beobachtet werden, wenn Fycompa in Kombination mit anderen Substanzen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfen, angewendet wird.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. In einer populationspharmakokinetischen Analyse jugendlicher Patienten in den klinischen Studien der Phase 3 bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen diesem Kollektiv und dem Gesamtkollektiv.

#### **4.5 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter und Kontrazeption bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Fycompa bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn, die Behandlung ist eindeutig erforderlich.

##### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschafts-Ausgänge) mit der Anwendung von Perampanel bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen bei Ratten oder Kaninchen, jedoch wurde bei Ratten bei Gabe maternaltoxischer Dosen Embryotoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Fycompa während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

##### Stillzeit

Untersuchungen an laktierenden Ratten haben die Ausscheidung von Perampanel und/oder seinen Metaboliten in die Muttermilch gezeigt (Einzelheiten siehe 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Perampanel in die menschliche Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fycompa verzichtet werden soll / die Behandlung mit Fycompa zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

##### Fertilität

In der Fertilitätsstudie bei Ratten wurden bei weiblichen Tieren in hoher Dosis (30mg/kg) verlängerte und unregelmäßige Östruszzyklen beobachtet; allerdings hatten diese Veränderungen auf Fertilität und frühembryonale Entwicklung keinen Einfluss. Auswirkungen auf die männliche Fertilität lagen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3). Der Einfluss von Perampanel auf die menschliche Fertilität ist nicht gesichert.

#### **4.6 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Fycompa hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Perampanel kann Schwindel und Somnolenz hervorrufen und deshalb die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Die Patienten sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen, keine komplexen Maschinen zu bedienen und keine sonstigen potentiell gefährlichen Tätigkeiten zu verrichten, bis bekannt ist, ob Perampanel ihre Fähigkeit zur Verrichtung dieser Tätigkeiten beeinflusst (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### **4.7 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In allen kontrollierten und unkontrollierten Studien bei Patienten mit fokalen Anfällen erhielten insgesamt 1.639 Patienten Perampanel, von denen 1.174 über 6 Monate und 703 länger als 12 Monate behandelt wurden.

Zum Therapieabbruch führende Nebenwirkungen: In kontrollierten klinischen Studien der Phase 3 lag die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate bei Patienten, die auf Perampanel in den empfohlenen Dosierungen von 4mg, 8mg und 12mg/Tag randomisiert wurden, bei 1,7%, 4,2% bzw. 13,7% und bei den auf Placebo randomisierten Patienten bei 1,4%. Die am häufigsten ( $\geq 1\%$  im Perampanel-Gesamtkollektiv und häufiger als unter Placebo) zum Therapieabbruch führenden Nebenwirkungen waren Schwindel und Somnolenz.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der untenstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen, die bei einer Analyse des gesamten Datenbestands zur Sicherheit aus den klinischen Studien mit Fycompa identifiziert wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Bei der initialen Erfassung wurden alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (TEAE) der doppelblinden Phase-3-Epilepsiestudien berücksichtigt, die bei  $\geq 2\%$  der Patienten im Fycompa-Gesamtkollektiv auftraten. Ebenfalls berücksichtigt wurden Inzidenzraten, die höher als unter Placebo waren; Schweregrad, Einstufung als schwerwiegend und Abbruchraten aufgrund der Ereignisse; Analysen der Exposition und der Dosis-Wirkungs-Beziehung; sowie Konsistenz mit der Pharmakologie von Fycompa. TEAE, die mit geringerer Häufigkeit auftraten und dieselben Kriterien wie für die häufigeren TEAE erfüllten, wurden ebenfalls berücksichtigt. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

Die Dosierung 2mg/Tag wurde bei dieser Analyse nicht mitberücksichtigt, da sie als nicht wirksam angesehen wird und da die TEAE-Raten in dieser Dosisgruppe im Allgemeinen mit denen in der Placebogruppe vergleichbar oder niedriger waren.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Verminderter Appetit Erhöhter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Aggressivität Wutgefühle Angst Verwirrtheit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel Somnolenz	Ataxie Dysarthrie Gleichgewichtsstörung Reizbarkeit
<b>Augenerkrankungen</b>		Diplopie Verschwommenes Sehen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		Vertigo
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Übelkeit
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Rückenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen</b>		Gangstörung Müdigkeit
<b>Untersuchungen</b>		Gewichtszunahme
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		Sturz

### Kinder und Jugendliche

Auf der Grundlage des Datenbestands zu 143 Jugendlichen aus den klinischen Studien ist davon auszugehen, dass die Nebenwirkungen bei Jugendlichen hinsichtlich Häufigkeit, Art und Schweregrad mit denjenigen bei Erwachsenen vergleichbar sind.

#### 4.8 Überdosierung

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen zu einer Perampanel-Überdosierung beim Menschen vor. In einem Bericht über eine beabsichtigte Überdosierung, bei der eventuell bis zu 264mg eingenommen wurden, kam es bei dem Patienten zu Erscheinungen eines veränderten geistigen Zustands, Agitiertheit und aggressivem Verhalten; der Patient konnte ohne Folgeerscheinungen wiederhergestellt werden. Gegen die Wirkungen von Perampanel steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Eine allgemein-supportive Behandlung des Patienten, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Status des Patienten, ist angezeigt. Angesichts seiner langen Halbwertszeit könnten die von Perampanel verursachten Wirkungen länger anhalten. Wegen der geringen renalen Clearance sind spezielle Interventionen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion wenig erfolgversprechend.“ (Eisai Europe Limited 2012).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der vorliegende Assessment Report enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind. Somit ergeben sich daraus keine Anforderungen für Perampanel (European Medicines Agency 2012).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im Assessment Report veröffentlicht sind, sind in Tabelle 3-P dargestellt.

Tabelle 3-P: Zusammenfassung des Risikomanagementplans

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
Schwindel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u> “Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen mit Bewertung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Fycompa (Perampanel) als Zusatztherapie bei Epilepsie-Patienten”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweis in Abschnitt 4.4 und Hinweis in Abschnitt 4.7, Perampanel kann Schwindel und Somnolenz hervorrufen und daher die Fähigkeit zum Lenken eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.7)</li> <li>• Zusätzliche Informationen in Abschnitt 4.7, dass Perampanel Schwindel und Somnolenz hervorrufen und daher die Fähigkeit zum Lenken eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann. Patientensind anzuweisen, sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs zu setzen, keine komplexen Maschinen zu bedienen oder andere potenziell gefährliche Tätigkeiten auszuüben, bis feststeht, ob Perampanel ihre Fähigkeit zur Ausübung dieser Tätigkeiten beeinträchtigt oder nicht (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).</li> <li>• Hinweis in Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen, der Fachinformation (SmPC), dass in allen kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Prüfungen an Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen, 1.639 Patienten Perampanel erhielten, wovon 1.174 Patienten 6 Monate lang und 703 länger als 12 Monate behandelt wurden.</li> </ul> <p>Nebenwirkungen, die zum Behandlungsabbruch führten: In kontrollierten klinischen Prüfungen der</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		<p>Phase 3 lag die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate bei 1,7%, 4,2% bzw. 13,7% bei Patienten, die auf Perampanel in den empfohlenen Dosierungen von 4mg, 8mg und 12mg/Tag randomisiert wurden, und 1,4% bei den auf Placebo randomisierten Patienten i Die häufigsten Nebenwirkungen (<math>\geq 1\%</math> in der gesamten Perampanel-Gruppe und höher als unter Placebo), die zum Therapiesabbruch führten, waren Schwindel und Somnolenz.</p> <p>In klinischen Studien wurde Schwindel als eine sehr häufige unerwünschte Wirkung gemeldet.</p> <p>• In der Gebrauchsinformation beschrieben.</p>
Somnolenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	<p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 und Hinweis in Abschnitt 4.7, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, der Fachinformation, dass Perampanel Schwindel und Somnolenz hervorrufen und daher die Fähigkeit zum Lenken eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann (siehe Abschnitt 4.7).</p> <p>• Zusätzliche Informationen in Abschnitt 4.7, dass Perampanel Schwindel und Somnolenz hervorrufen und daher die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann. Patientensind anzuweisen, sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs zu setzen, keine komplexen Maschinen zu bedienen oder andere potenziell gefährliche Tätigkeiten auszuüben, bis feststeht, ob Perampanel ihre Fähigkeit zur Ausübung dieser Tätigkeiten beeinträchtigt oder nicht (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).</p> <p>• Hinweis in Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen, der Fachinformation, dass in allen kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Prüfungen an Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen, 1.639 Patienten Perampanel erhielten, wovon 1.174 Patienten 6 Monate lang und 703 länger als 12 Monate behandelt wurden.</p> <p>Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten: In kontrollierten</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		<p>klinischen Prüfungen der Phase 3 lag die Abbruchrate auf Grund einer Nebenwirkung bei 1,7%, 4,2% bzw. 13,7% bei Patienten, die auf eine Behandlung mit Perampanel in den empfohlenen Dosen von 4mg, 8mg bzw. 12mg/Tag randomisiert worden waren, und bei 1,4% bei Patienten, die auf Placebo randomisiert waren. Die häufigsten Nebenwirkungen (<math>\geq 1\%</math> in der gesamten Perampanel-Gruppe und höher als unter Placebo), die zum Therapieabbruch führten, waren Schwindel und Somnolenz.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben.</li> </ul>
Aggressionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweis in Abschnitt 4.4, dass Fälle von Aggressionen gemeldet wurden; diese sind dosisabhängig, da sie unter höheren Dosen häufiger gemeldet wurden. Die meisten dieser Ereignisse waren entweder leicht oder mittelschwer und bildeten sich entweder spontan oder nach Dosisanpassung wieder zurück. In einigen Fällen traten jedoch schwere Aggressionen auf, die zum Absetzen der Behandlung führten. Deshalb sollte die Dosisescalation eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine Dosisreduktion erwogen werden, falls die Aggressionssymptome persistieren.</li> <li>• Hinweis in Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen, der Fachinformation, dass in klinischen Prüfungen Aggressionen als häufige unerwünschte Wirkung gemeldet wurden.</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben.</li> </ul>
Gleichgewichtsstörungen, Ataxie und Stürze (insbesondere bei älteren Patienten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, dass ein erhöhtes Sturzrisiko zu bestehen scheint; der Grund dafür ist unklar.</li> <li>• Hinweis in Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen, der Fachinformation, dass Gleichgewichtsstörungen, Ataxie und Stürze häufig als unerwünschte Wirkungen gemeldet wurden.</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben.</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
Wechselwirkung mit Levonorgestrel enthaltenden Kontrazeptiva und ungewollte Schwangerschaftsexpositionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, dass Perampanel in einer Dosierung von 12mg/Tag die Wirksamkeit von progestative Substanzen enthaltenden hormonellen Kontrazeptiva herabsetzen kann; in diesem Fall werden zusätzlich nicht-hormonelle Formen der Kontrazeption empfohlen.</li> <li>• Hinweis in Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, der Fachinformation, dass bei gesunden Frauen, die 21 Tage lang mit 12mg (jedoch nicht mit 4 oder 8mg/Tag) zusätzlich zu einem kombinierten oralen Kontrazeptivum behandelt wurden, Perampanel eine Abnahme der Levonorgestrel-Exposition bewirkte (die mittleren C<sub>max</sub>- und AUC-Werte wurden jeweils um 40% reduziert). Die AUC von Ethinylestradiol wurde durch 12mg Perampanel nicht beeinflusst, während die C<sub>max</sub> um 18% gesenkt wurde. Daher sollte die Möglichkeit, dass die Wirksamkeit von progestative Substanzen enthaltenden oralen Kontrazeptiva bei Frauen herabgesetzt ist, die eine Behandlung mit 12mg Perampanel pro Tag benötigen, berücksichtigt werden und es sollte eine zusätzliche zuverlässige Kontrazeptionsmethode (Intrauterinpressar, Kondom) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben.</li> </ul>
Gewichtszunahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	<p>Dies wird in der Fachinformation erwähnt:</p> <p>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen: In klinischen Prüfungen wurde Gewichtszunahme als eine häufige unerwünschte Wirkung gemeldet.</p> <p>Dies ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.</p>
Verschwommenes Sehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	<p>Dies wird in der Fachinformation aufgegriffen:</p> <p>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen: In klinischen Prüfungen wurde verschwommenes Sehen als häufige unerwünschte Wirkung gemeldet.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		Dies ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.
<b>Bedeutende potenzielle Risiken</b>		
Selbstmordneigung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• Implementierung von Standardbewertungen der Selbstmordneigung durch Eisai entsprechend den Leitlinien der FDA (USA) für alle klinischen Studien mit Perampanel.</li> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, dass Selbstmordgedanken und -verhalten bei Patienten unter einer Behandlung mit Antiepileptika auf Grund von unterschiedlichen Indikationen beobachtet wurden. Eine Metaanalyse von randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen mit Antiepileptika hat auch ein leicht erhöhtes Risiko für Selbstmordgedanken und -verhalten gezeigt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei Perampanel nicht aus. Daher sollte eine Überwachung der Patienten auf Anzeichen für Selbstmordgedanken und -verhalten und eine geeignete Behandlung erwogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sich Anzeichen für Selbstmordgedanken oder Selbstmordverhalten abzeichnen.</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben.</li> </ul>
Drogenmissbrauch, missbräuchliche Verwendung, Abhängigkeit und Entzug	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	<p>Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, dass bei Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte Vorsicht geboten ist, und dass diese Patienten auf Symptome für einen Missbrauch von Perampanel zu beobachten sind.</p> <p>Dies ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.</p>
Zulassungsschreitende Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	Die Fachinformation und die Gebrauchsinformation enthalten klare Informationen und Hinweise zu der zugelassenen Indikation für die Patientenzielgruppe.
Lichtempfindlichkeit der Haut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	Aus den aktuell vorliegenden Erfahrungen ergeben sich keine Punkte, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation zu erwähnen sind.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei Patienten <12 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Pädiatrische Studie E2007-G000-232</u>: „Offene Studie zur Bewertung der PK, Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel bei pädiatrischen Patienten mit Epilepsie im Alter von 2 bis 11 Jahren”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erklärung in Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung, der Fachinformation, aus der hervorgeht, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Perampanel bei Kindern unter 12 Jahren noch nicht feststeht. Es sind keine Daten verfügbar.</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben.</li> </ul>
Auswirkung auf Kognition und Wachstum in der pädiatrischen Population.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Studie an Jugendlichen E2007-G000-235</u>: „Eine randomisierte placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit Parallelgruppen mit offener Verlängerungsphase zur Bewertung der Wirkung auf Kognition, Wachstum, Sicherheit, Verträglichkeit und PK bei Anwendung als Zusatztherapie bei Jugendlichen (12 bis unter 18 Jahre) mit inadäquater Kontrolle von fokalen epileptischen Anfällen”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erklärung in Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung, der Fachinformation, aus der hervorgeht, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Perampanel bei Kindern unter 12 Jahren noch nicht feststeht. Es sind keine Daten verfügbar.</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben.</li> </ul>
Langzeitsicherheit bei Jugendlichen und Erwachsenen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• <u>Verlängerungsstudie E2007-A001-207</u>: „Offene Verlängerungsphase der doppelblinden, placebo-kontrollierten Dosissteigerungs-Studie mit Parallelgruppen von E2007 (Perampanel) als Zusatztherapie bei Patienten mit refraktären fokalen epileptischen Anfällen”</li> <li>• <u>Studie an Jugendlichen E2007-G000-235</u></li> </ul>	Die aktuell vorliegenden Erfahrungen lassen keine Punkte erkennen, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation zu erwähnen sind.

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="544 365 898 696">• <u>Verlängerungsstudie E2007-G000-307</u>: „Offene Verlängerungsphase der doppelblinden, placebo-kontrollierten Dosissteigerungs-Studie mit Parallelgruppen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von E2007 (Perampanel) als Zusatztherapie bei Patienten mit refraktären fokalen epileptischen Anfällen“</li> <li data-bbox="544 775 820 860">• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li></ul>	

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</li> <li>• Schwangerschaftsregister</li> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erklärungen in Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, der Fachinformation, mit folgendem Inhalt: <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Frauen im gebärfähigen Alter und Kontrazeption bei Männern und Frauen</u> Die Anwendung von Perampanel bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, wird nur empfohlen, wenn es absolut erforderlich ist.</li> <li><u>Schwangerschaft</u> Es liegen nur begrenzte Daten (weniger als 300 Schwangerschafts-Ausgänge) mit der Anwendung von Perampanel bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen bei Ratten oder Kaninchen, aber bei Ratten wurde unter Dosen, die für Muttertiere toxisch waren, eine Embryotoxizität beobachtet. Perampanel wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.</li> <li><u>Stillzeit</u> Es ist nicht bekannt, ob Perampanel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestillt werden muss oder ob die Perampanel-Therapie abgesetzt werden oder vermieden werden soll. Dabei sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter abzuwägen.</li> <li><u>Fertilität</u> In der Fertilitätsstudie an Ratten wurden unter hohen Dosen (30mg/kg) verlängerte und unregelmäßige Östruszyklen beobachtet. Diese Veränderungen hatten jedoch keinen Einfluss auf die Fertilität und die Entwicklung des Embryos im Frühstadium. Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Eine Wirkung von Perampanel auf die menschliche Fertilität ist nicht gesichert.</li> </ul> </li> <li>Dies ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
Langzeitwirkungen der Perampanel-Bindung an Elastin, Melanin und Leberzellen	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten	Die aktuell vorliegenden Erfahrungen lassen keine Punkte erkennen, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation zu erwähnen sind.
Anwendung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Hypertonie, Stauungsinsuffizienz, Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Anzeichen für Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten  • <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u>	Die aktuell vorliegenden Erfahrungen lassen keine Punkte erkennen, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation zu erwähnen sind.
Anwendung bei Patienten mit einer Vorgeschichte von psychotischen Störungen oder Selbstmordverhalten in den vorausgegangenen 2 Jahren	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten  • <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u>	Die aktuell vorliegenden Erfahrungen lassen keine Punkte erkennen, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation zu erwähnen sind.
Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz, unabhängig davon, ob dieser Umstand durch Begleitmedikamente oder durch eine zugrunde liegende Lebererkrankung bedingt ist	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung und Art der Anwendung: Eingeschränkte Leberfunktion Dosissteigerungen bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion sollten sich auf das klinische Ansprechen und die Verträglichkeit stützen. Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion kann die Dosierung bei 2mg beginnen. Die Patienten sollten in 2-mg-Schritten und nicht schneller als in 2-wöchigen Abständen auftitriert werden, je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit. Die Dosierung von Perampanel bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Funktionseinschränkung sollte 8mg nicht überschreiten.</li> <li>Die Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wird nicht empfohlen.</li> <li>Zusätzliche Hinweise in Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften</li> <li>Besondere Patientengruppen</li> <li>Leberfunktionsstörungen Die Pharmakokinetik von Perampanel nach einer Einzeldosis von 1mg wurde bei 12</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		<p>Patienten mit leicht und mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A bzw. B) im Vergleich zu der von 12 gesunden Probanden mit gleichen demographischen Merkmalen untersucht. Die durchschnittliche scheinbare Clearance von ungebundenem Perampanel bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion betrug 188 ml/min vs. 338 ml/min bei merkmalsgleichen Kontrollen, und bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion 120 ml/min vs. 392 ml/min bei merkmalsgleichen Kontrollen. Die t<sub>1/2</sub> war bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (306 Std. vs. 125 Std.) und bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (295 Std. vs. 139 Std.) länger als bei merkmalsgleichen gesunden Probanden.</p> <p>Dies ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.</p>
Anwendung bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Missbrauchspotenzial Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Substanzmissbrauch; der Patient soll auf Symptome für den Missbrauch von Perampanel überwacht werden.</li> </ul> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Alkohol</u> Die Wirkungen von Perampanel auf Tätigkeiten, die Wachsamkeit und Aufmerksamkeit erfordern, wie das Lenken eines Fahrzeugs, traten additiv oder supra-additiv zu den Wirkungen von Alkohol auf, wie eine Studie zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen an gesunden Probanden zeigte. Mehrfache Gaben von 12mg Perampanel pro Tag erhöhten die Intensität von Wut, Verwirrtheit und Depression laut Beurteilung mit der 5 Punkte umfassenden Bewertungsskala Profile of Mood State (siehe Abschnitt 5.1). Diese Wirkungen können auch beobachtet werden, wenn</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		<p>Perampanel in Kombination mit anderen Substanzen angewendet wird, die eine dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS) haben.</p> <p>Zusätzliche Hinweise in Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Psychomotorische Leistungsfähigkeit. Einzel- und Mehrfachdosen von 8mg und 12mg beeinträchtigten die psychomotorische Leistungsfähigkeit bei gesunden Probanden in dosisabhängiger Weise. Die Wirkungen von Perampanel auf komplexe Tätigkeiten, wie das Lenken eines Fahrzeugs, waren additiv oder supra-additiv zu den beeinträchtigenden Wirkungen von Alkohol. Tests zeigten eine Rückkehr der psychomotorischen Leistungsfähigkeit zum Ausgangsniveau innerhalb von 2 Wochen nach dem Absetzen der Perampanel-Therapie.</p> <p>Wachheit und psychische Stimmung. Die Wachheit (Erregung) nahm bei gesunden Probanden nach Gabe von 4 bis 12mg Perampanel pro Tag in dosisabhängiger Weise ab. Die psychische Stimmung verschlechterte sich nur nach Gabe von 12mg/Tag. Die Stimmungsschwankungen waren gering und spiegelten allgemein eine Abnahme der Wachheit wieder. Die mehrmalige Gabe von 12mg/Tag Perampanel verstärkte auch die Wirkungen von Alkohol auf die Aufmerksamkeit und Wachheit und steigerte Wut, Verwirrtheit und Depression, wie eine Beurteilung anhand der 5 Punkte umfassenden Bewertungsskala Profile of Mood gezeigt hat.</p>
Anwendung bei Patienten, die Vigabatrin einnehmen	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	Die aktuell vorliegenden Erfahrungen lassen keine Punkte erkennen, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation zu erwähnen sind.
Anwendung bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Atemwegserkrankungen	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung und Art der Anwendung:</li> </ul> <p>Eingeschränkte Nierenfunktion</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		<p>Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung bei Patienten mit mittelschwer oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder bei dialysepflichtigen Patienten wird nicht empfohlen.</p> <p>Zusätzlicher Hinweis in Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Eingeschränkte Nierenfunktion Die Pharmakokinetik von Perampanel wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bisher nicht formal untersucht. Perampanel wird fast ausschließlich über den Stoffwechsel eliminiert, woran sich eine rasche Ausscheidung der Metaboliten anschließt. Im Plasma sind nur Spuren von Perampanel-Metaboliten zu beobachten. In einer populations-pharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen und einer Creatinin-Clearance von 39 bis 160 ml/min und Einnahme von bis zu 12mg/Tag Perampanel in placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen wurde die Clearance von Perampanel nicht durch die Creatinin-Clearance beeinflusst.</p> <p>Dies ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.</p> <p>Die aktuell vorliegenden Erfahrungen lassen keine Punkte erkennen, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation in Bezug auf die Anwendung bei Patienten mit Atemwegserkrankungen zu erwähnen sind.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
<p>Anwendung bei älteren Menschen mit Epilepsie mit Überwachung insbesondere auf Schwindel, Gleichgewichtsstörungen und Stürze</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung und Art der Anwendung: Ältere Patienten (65 Jahre und älter) Klinische Studien zu Perampanel bei Epilepsie schlossen keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ein, um feststellen zu können, ob sie auf die Behandlung anders ansprechen als jüngere Patienten. Eine Analyse von Sicherheitsinformationen von 905 älteren Patienten, die mit Perampanel behandelt wurden (im Rahmen von Doppelblindstudien mit anderen Indikationen als Epilepsie) zeigte keine altersabhängigen Unterschiede in Bezug auf das Sicherheitsprofil. In Verbindung mit dem Fehlen altersabhängiger Unterschiede in der Exposition gegenüber Perampanel zeigen die Ergebnisse, dass eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht erforderlich ist. Perampanel sollte bei älteren Patienten in Anbetracht des Risikos für Arzneimittelwechselwirkungen durch die Einnahme mehrerer Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul> <p>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, enthält zusätzlich folgenden Hinweis:</p> <p><u>Stürze</u> Es scheint ein erhöhtes Sturzrisiko zu bestehen, insbesondere bei älteren Patienten. Die Ursache dafür ist unklar.</p> <p>Dies ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.</p>
<p>Idiosynkratische Reaktionen in Verbindung mit reaktionsfähigen Zwischenprodukten</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</p>	<p>Die aktuell vorliegenden Erfahrungen lassen keine Punkte erkennen, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation zu erwähnen sind.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
Nicht CYP3A bedingte Arzneimittelwechselwirkungen	<u>Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten</u> <u>Experimente, die nach der Zulassung durchgeführt werden</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenzieller Beitrag der Studie zur Nicht-CYP-Metabolisierung</li> <li>• Potenzieller Beitrag der In-vitro-Studie zu CYP-Isoformen</li> <li>• Computersimulationen und Modelle von potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen</li> <li>• In-vivo-Studien (falls notwendig)</li> </ul>	<p>Hinweis in Abschnitt 4.5, Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:  Wirkung von Cytochrom P450-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel  Starke Induktoren von Cytochrom P450, wie z. B. Rifampicin und Hypericum, sollen die Perampanel-Konzentrationen erwartungsgemäß senken. Es wurde gezeigt, dass Felbamat die Konzentrationen einiger Arzneimittel herabsetzt und auch die Konzentration von Perampanel senken könnte.</p> <p><u>Wirkung von Cytochrom-P450-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel</u>  Bei gesunden Probanden erhöhte der CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400mg einmal täglich für 10 Tage) die AUC von Perampanel um 20% und verlängerte die Halbwertszeit um 15% (67,8 Std. vs. 58,4 Std.). Größere Wirkungen können nicht ausgeschlossen werden, wenn Perampanel mit einem CYP3A-Inhibitor kombiniert wird, der eine längere Halbwertszeit hat als Ketoconazol oder wenn der Inhibitor für eine längere Dauer verabreicht wird.  Starke Inhibitoren von anderen Cytochrom-P450-Isoformen könnten potenziell auch zu einem Anstieg der Perampanel-Konzentrationen führen.</p> <p>Dies ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.</p>

SmPC = Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels / Fachinformation.

Quelle: (European Medicines Agency 2012)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere*

*bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Perampanel ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Fachinformation sowie der CHMP Assessment Report liegen dem pharmazeutischen Hersteller vor (Eisai Europe Limited 2012; European Medicines Agency 2012).

### 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Eisai Europe Limited. Fachinformation Fycompa® (Stand: Juli 2012) (Data on file). 2012.
2. European Medicines Agency. Assesment report Fycompa. 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002434/WC500130839.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002434/WC500130839.pdf). (Letzter Aufruf am 11.09.2012).

Aufgrund der vorgegebenen Ordnerstruktur für Modul 5 werden die in „Anhang 3-A Referenzliste für Abschnitt 3.3“ (siehe Anhang 3-A: 3.3.8) aufgeführten Referenzen in der Referenzliste für Abschnitt 3.4 (3.4.6) mit aufgeführt. Die Volltexte von Anhang 3-A werden in Modul 5 entsprechend im Ordner zu Abschnitt 3.4 abgelegt.

3. AAA Pharma. Fachinformation Topiramate AAA Pharma®. 2009. [www.aaa-pharma.de](http://www.aaa-pharma.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
4. Actavis Deutschland. Fachinformation Topiramate-Actavis . 2010. [www.actavis.de](http://www.actavis.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
5. ALIUD Pharma. Fachinformation Topiramate AL Filmtabletten. 2010. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
6. AxiCorp Pharma. Fachinformation Topamax 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg Filmtabletten; 25 mg, 50 mg Hartkapseln. 2011. [www.axicorp.de](http://www.axicorp.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
7. Betapharm Arzneimittel. Fachinformation Topiramate beta. 2011. [www.betapharm.de](http://www.betapharm.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
8. CT Arzneimittel. Fachinformation Topiramate CT-Filmtabletten. 2009. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
9. Desitin Arzneimittel. Fachinformation Topiramate Desitin 100 mg/quadro 200 mg Filmtabletten. 2010a. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012a).

10. Desitin Arzneimittel. Fachinformation Topiramate Desitin 25 mg/50 mg Filmtabletten. 2010b. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012b).
11. EurimPharm Arzneimittel. Fachinformation Topamax Filmtabletten. 2011. [www.eurim.de](http://www.eurim.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
12. Fricke, U., Günter, J., Zawinell, A., & Zeidan, R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. 2011.
13. Heumann Pharma. Fachinformation Topiramate Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg/- 400 mg Filmtabletten. 2011. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
14. Hormosan Pharma. Fachinformation Topiramate-Hormosan<sup>®</sup>. 2011. [www.hormosan.com](http://www.hormosan.com). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
15. Janssen-Cilag. Fachinformation TOPAMAX<sup>®</sup> 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten TOPAMAX<sup>®</sup> 25 mg/- 50 mg Hartkapseln. 2011a. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012a).
16. Janssen-Cilag. Fachinformation TOPIRAMAT-JANSSEN<sup>®</sup> 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten. 2011b. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012b).
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2012.
18. Lauer-Fischer. WINAPO Lauer-Taxe (Preis- und Produktstand: 15.07.2012). 2012.
19. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Topiramed<sup>®</sup> 25/50/100/200 mg Filmtabletten. 2009. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
20. Mylan dura. Fachinformation Topiramate dura<sup>®</sup>. 2011. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
21. Neuraxpharm Arzneimittel. Fachinformation Topiramate-neuraxpharm<sup>®</sup>. 2009. [www.neuraxpharm.de](http://www.neuraxpharm.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
22. Pharma Gerke. Fachinformation TOPAMAX 200 mg. 2011a. 03.04.2012a.
23. Pharma Gerke. TOPAMAX 25 mg 50 mg 100 mg Filmtabletten. 2011b. 03.04.2012b.
24. ratiopharm GmbH. Fachinformation Topiramate-ratiopharm<sup>®</sup> Filmtabletten. 2009. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
25. Sandoz Pharmaceuticals. Fachinformation Topiramate Sandoz<sup>®</sup> Filmtabletten. 2009. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
26. STADAPharm. Fachinformation Topiramate STADA<sup>®</sup> 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten. 2010. [www.stada.de](http://www.stada.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).

27. TAD Pharma. Fachinformation Topiramat TAD<sup>®</sup> 25 mg/-50 mg/-100 mg Filmtabletten. 2009. [www.tad.de](http://www.tad.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
28. Winthrop Arzneimittel. Fachinformation Topiramat Winthrop. 2009. [www.winthrop.de](http://www.winthrop.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
29. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. 2012.
30. World Health Organisation. WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. 2011. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N03AX22](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX22). (Letzter Aufruf am 16.05.2012).
31. WÖRWAG PHARMA. Fachinformation Topiragamma<sup>®</sup>. 2010. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

**Anhang 3-A Allgemeine Informationen zu Topiramate****Anhang 3-A: 3 Modul 3 – allgemeine Informationen**

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt Anhang 3-A: 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt Anhang 3-A: 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt Anhang 3-A: 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt Anhang 3-A: 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

**Anhang 3-A: 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### **Anhang 3-A: 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Der Anhang enthält zur Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

### **Anhang 3-A: 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der*

*Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Der Anhang enthält zur Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Anhang enthält zur Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

### **Anhang 3-A: 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Der Anhang enthält zur Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

### **Anhang 3-A: 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

Der Anhang enthält zur Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

**Anhang 3-A: 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen****Anhang 3-A: 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Anhang enthält zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

**Anhang 3-A: 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Anhang enthält zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

**Anhang 3-A: 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Anhang enthält zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Anhang enthält zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

*Geben Sie in der nachfolgenden Anhang 3-A: Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).*

Anhang 3-A: Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>

*Begründen Sie die Angaben in Anhang 3-A: Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.*

Der Anhang enthält zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

#### **Anhang 3-A: 3.2.4      Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Anhang 3-A: Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Anhang 3-A: Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV

*Begründen Sie die Angaben in Anhang 3-A: Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Der Anhang enthält zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

#### **Anhang 3-A: 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Der Anhang enthält zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

#### **Anhang 3-A: 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

Der Anhang enthält zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

#### **Anhang 3-A: 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

##### **Anhang 3-A: 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer**

*Geben Sie in der nachfolgenden Anhang 3-A: Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende*

Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Anhang 3-A: Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Topiramate	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	2x täglich	Kontinuierlich	365 Tage

Begründen Sie die Angaben in Anhang 3-A: Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Anhang 3-A: Tabelle 3-3 basieren auf der Fachinformation Topiramate (Janssen-Cilag 2011a).

Die kontinuierliche Behandlung erfolgt basierend auf der zweimal täglichen oralen Einnahme des Wirkstoffes Topiramate (Janssen-Cilag 2011a). Die Berechnung der erforderlichen Dosis wird in Abschnitt Anhang 3-A: 3.3.2 des Anhangs 3-A näher beschrieben.

Geben Sie in der nachfolgenden Anhang 3-A: Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Anhang 3-A: Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Anhang 3-A: Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Topiramate	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	365 (2x täglich)

### Anhang 3-A: 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Anhang 3-A: Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Anhang 3-A: Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Topiramate	DDD: 300mg 365 DDD = 109.500mg

Begründen Sie die Angaben in Anhang 3-A: Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Werte der Defined Daily Dose (DDD) für Topiramate wurden der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland entnommen (Wissenschaftliches Institut der AOK 2012).

### Anhang 3-A: 3.3.3      **Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Geben Sie in Anhang 3-A: Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Anhang 3-A: Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate Festbetrag	17,56 €(15mg Hartkapseln, 50 Stück)	14,95 €(15mg Hartkapseln, 50 Stück)
Topiramate Festbetrag	24,62 €(15mg Hartkapseln, 100 Stück)	21,45 €(15mg Hartkapseln, 100 Stück)
Topiramate Festbetrag	16,64 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	14,10 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramate Festbetrag	17,08 €(25mg Filmtabletten, 30 Stück)	14,51 €(25mg Filmtabletten, 30 Stück)
Topiramate Festbetrag	21,46 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	18,54 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate Festbetrag	30,23 €(25mg Filmtabletten, 90 Stück)	26,62 €(25mg Filmtabletten, 90 Stück)
Topiramate Festbetrag	32,43 €(25mg Hartkapseln, 100 Stück)	28,65 €(25mg Hartkapseln, 100 Stück)
Topiramate Festbetrag	49,93 €(25mg Filmtabletten, 180 Stück)	44,76 €(25mg Filmtabletten, 180 Stück)
Topiramate Festbetrag	54,31 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	48,79 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate Festbetrag	30,42 €(50mg Hartkapseln, 50 Stück)	26,99 €(50mg Hartkapseln, 50 Stück)
Topiramate Festbetrag	46,33 €(50mg Filmtabletten, 90 Stück)	41,45 €(50mg Filmtabletten, 90 Stück)
Topiramate Festbetrag	50,30 €(50mg Hartkapseln, 100 Stück)	45,57 €(50mg Hartkapseln, 100 Stück)
Topiramate Festbetrag	82,10 €(50mg Filmtabletten, 180 Stück)	74,42 €(50mg Filmtabletten, 180 Stück)
Topiramate Festbetrag	90,06 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	81,72 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate Festbetrag	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	41,75 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate Festbetrag	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	75,01 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramat Festbetrag	140,54 €(100mg Filmtabletten, 180 Stück)	128,20 €(100mg Filmtabletten, 180 Stück)
Topiramat Festbetrag	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	141,51 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat Festbetrag	76,16 €(200mg Filmtabletten, 50 Stück)	68,92 €(200mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat Festbetrag	128,63 €(200mg Filmtabletten, 90 Stück)	117,24 €(200mg Filmtabletten, 90 Stück)
Topiramat Festbetrag	141,74 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	129,31 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat Festbetrag	246,64 €(200mg Filmtabletten, 180 Stück)	225,91 €(200mg Filmtabletten, 180 Stück)
Topiramat Festbetrag	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	250,07 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	17,56 €(15mg Hartkapseln, 50 Stück)	15,51 €(15mg Hartkapseln, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	24,62 €(15mg Hartkapseln, 100 Stück)	22,57 €(15mg Hartkapseln, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	14,27 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	12,22 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	21,46 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,41 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	21,46 €(25mg Hartkapseln, 50 Stück)	19,41 €(25mg Hartkapseln, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	26,50 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	24,45 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	32,43 €(25mg Hartkapseln, 100 Stück)	30,38 €(25mg Hartkapseln, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	46,78 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	44,73 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	27,98 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	25,93 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	30,42 €(50mg Hartkapseln, 50 Stück)	28,37 €(50mg Hartkapseln, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	44,43 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	42,38 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	50,30 €(50mg Hartkapseln, 100 Stück)	48,25 €(50mg Hartkapseln, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	77,71 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	75,66 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	46,37 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,32 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	82,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,68 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	153,70 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	151,65 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	76,16 €(200mg Filmtabletten, 50 Stück)	74,11 €(200mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	139,97 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	137,92 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT 1A Pharma, 1 A Pharma)	271,93 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	269,88 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT AAA, AAA Pharma)	21,46 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,41 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT AAA, AAA Pharma)	32,43 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	30,38 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT AAA, AAA Pharma)	54,31 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	52,26 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT AAA, AAA Pharma)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,37 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT AAA, AAA Pharma)	50,30 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	48,25 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT AAA, AAA Pharma)	90,06 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	88,01 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT AAA, AAA Pharma)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,61 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT AAA, AAA Pharma)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT AAA, AAA Pharma)	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,94 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT AAA, AAA Pharma)	141,74 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,69 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT AAA, AAA Pharma)	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,82 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPAMAC, ACA)	98,94 €(25mg Filmtabletten, 120 Stück)	96,89 €(25mg Filmtabletten, 120 Stück)
Topiramat (TOPAMAC, ACA)	88,86 €(50mg Filmtabletten, 60 Stück)	86,81 €(50mg Filmtabletten, 60 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, ACA)	165,26 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	150,97 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAC, ACA)	171,71 €(50mg Filmtabletten, 120 Stück)	169,66 €(50mg Filmtabletten, 120 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, ACA)	332,41 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	304,90 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT acis, Acis Arzneimittel)	16,20 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	14,15 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT acis, Acis Arzneimittel)	32,43 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	30,38 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT acis, Acis Arzneimittel)	54,31 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	52,26 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate (TOPIRAMAT acis, Acis Arzneimittel)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,37 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT acis, Acis Arzneimittel)	50,30 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	48,25 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT acis, Acis Arzneimittel)	90,06 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	88,01 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT acis, Acis Arzneimittel)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,61 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT acis, Acis Arzneimittel)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT acis, Acis Arzneimittel)	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,94 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT acis, Acis Arzneimittel)	141,74 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,69 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT acis, Acis Arzneimittel)	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,82 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Actavis, Actavis Deutschland)	14,28 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	12,23 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Actavis, Actavis Deutschland)	21,46 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,41 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Actavis, Actavis Deutschland)	26,54 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	24,49 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Actavis, Actavis Deutschland)	54,31 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	52,26 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Actavis, Actavis Deutschland)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,37 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Actavis, Actavis Deutschland)	50,30 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	48,25 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Actavis, Actavis Deutschland)	90,06 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	88,01 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Actavis, Actavis Deutschland)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,61 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Actavis, Actavis Deutschland)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Actavis, Actavis Deutschland)	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,94 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Actavis, Actavis Deutschland)	141,74 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,69 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Actavis, Actavis Deutschland)	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,82 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	14,24 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	12,19 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	14,24 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	12,19 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	21,46 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,41 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	26,43 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	24,38 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	26,43 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	24,38 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	46,70 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	44,65 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	27,93 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	25,88 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	27,93 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	25,88 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	44,34 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	42,29 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	44,34 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	42,29 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	77,64 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	75,59 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,61 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,94 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	141,74 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,69 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT AL, Aluid Pharma)	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,82 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, axicorp Pharma)	168,54 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	153,99 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, axicorp Pharma)	335,28 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	307,54 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, axicorp Pharma)	146,60 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	133,78 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, axicorp Pharma)	271,72 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	249,01 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, axicorp Pharma)	575,26 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	528,54 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, axicorp Pharma)	477,32 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	438,35 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, axicorp Pharma)	891,33 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	819,61 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Basics, Basics Pharma)	14,22 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	12,17 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate (TOPIRAMAT Basics, Basics Pharma)	26,42 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	24,37 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Basics, Basics Pharma)	44,34 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	42,29 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Basics, Basics Pharma)	46,40 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,35 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Basics, Basics Pharma)	140,00 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	137,95 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Basics, Basics Pharma)	271,95 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	269,90 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Beragena Arzneimittel)	34,00 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	31,95 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Beragena Arzneimittel)	89,36 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	81,07 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAC, Beragena Arzneimittel)	95,28 €(25mg Filmtabletten, 120 Stück)	93,23 €(25mg Filmtabletten, 120 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Beragena Arzneimittel)	84,10 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	76,23 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPAMAC, Beragena Arzneimittel)	80,57 €(50mg Filmtabletten, 60 Stück)	78,52 €(50mg Filmtabletten, 60 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Beragena Arzneimittel)	168,53 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	153,98 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAC, Beragena Arzneimittel)	163,20 €(50mg Filmtabletten, 120 Stück)	161,15 €(50mg Filmtabletten, 120 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Beragena Arzneimittel)	335,39 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	307,64 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Beragena Arzneimittel)	146,62 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	133,80 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPAMAC, Beragena Arzneimittel)	131,61 €(100mg Filmtabletten, 60 Stück)	129,56 €(100mg Filmtabletten, 60 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Beragena Arzneimittel)	271,76 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	249,05 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAC, Beragena Arzneimittel)	253,40 €(100mg Filmtabletten, 120 Stück)	251,35 €(100mg Filmtabletten, 120 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Beragena Arzneimittel)	575,28 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	528,56 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Beragena Arzneimittel)	475,96 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	437,09 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Beragena Arzneimittel)	920,00 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	846,01 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	14,65 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	12,60 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	21,46 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,41 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	29,58 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	27,53 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	48,72 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	46,67 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,37 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	47,25 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	45,20 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	83,65 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	81,60 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,61 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,94 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	76,16 €(200mg Filmtabletten, 50 Stück)	74,11 €(200mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	141,74 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,69 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT beta, betapharm Arzneimittel)	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,82 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT biomo, biomo pharma)	17,08 €(25mg Filmtabletten, 30 Stück)	15,03 €(25mg Filmtabletten, 30 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT biomo, biomo pharma)	21,38 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,33 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT biomo, biomo pharma)	25,99 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	23,94 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT biomo, biomo pharma)	46,29 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	44,24 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT biomo, biomo pharma)	27,58 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	25,53 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT biomo, biomo pharma)	43,78 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	41,73 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT biomo, biomo pharma)	76,98 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	74,93 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT biomo, biomo pharma)	46,22 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,17 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT biomo, biomo pharma)	82,59 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,54 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT biomo, biomo pharma)	153,53 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	151,48 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	17,56 €(15mg Filmtabletten, 50 Stück)	15,51 €(15mg Filmtabletten, 50 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	24,62 €(15mg Filmtabletten, 100 Stück)	22,57 €(15mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	16,64 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	14,59 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	32,43 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	30,38 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	54,31 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	52,26 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,37 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	50,30 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	48,25 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	90,06 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	88,01 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,61 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,94 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	141,74 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,69 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT-CT, CT Arzneimittel)	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,82 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Desitin, Desitin Arzneimittel)	16,64 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	14,59 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Desitin, Desitin Arzneimittel)	30,23 €(25mg Filmtabletten, 90 Stück)	28,18 €(25mg Filmtabletten, 90 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Desitin, Desitin Arzneimittel)	49,93 €(25mg Filmtabletten, 180 Stück)	47,88 €(25mg Filmtabletten, 180 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Desitin, Desitin Arzneimittel)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,37 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Desitin, Desitin Arzneimittel)	46,33 €(50mg Filmtabletten, 90 Stück)	44,28 €(50mg Filmtabletten, 90 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Desitin, Desitin Arzneimittel)	82,10 €(50mg Filmtabletten, 180 Stück)	80,05 €(50mg Filmtabletten, 180 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Desitin, Desitin Arzneimittel)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,61 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Desitin, Desitin Arzneimittel)	75,55 €(100mg Filmtabletten, 90 Stück)	73,50 €(100mg Filmtabletten, 90 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Desitin, Desitin Arzneimittel)	140,54 €(100mg Filmtabletten, 180 Stück)	138,49 €(100mg Filmtabletten, 180 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Desitin, Desitin Arzneimittel)	128,63 €(200mg Filmtabletten, 90 Stück)	126,58 €(200mg Filmtabletten, 90 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramamat (TOPIRAMAT Desitin, Desitin Arzneimittel)	246,64 €(200mg Filmtabletten, 180 Stück)	244,59 €(200mg Filmtabletten, 180 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, Docpharm)	46,03 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	43,98 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, Docpharm)	76,45 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	74,40 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, Docpharm)	150,34 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	148,29 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, Docpharm)	137,47 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	135,42 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, Docpharm)	264,67 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	262,62 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EmraMed)	21,46 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,41 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EmraMed)	29,80 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	27,75 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EmraMed)	52,86 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	50,81 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EmraMed)	29,77 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	26,19 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EmraMed)	48,91 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	43,82 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EmraMed)	88,80 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	86,75 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EmraMed)	46,03 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	41,17 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramamat (TOPAMAC, EmraMed)	48,55 €(100mg Filmtabletten, 60 Stück)	46,50 €(100mg Filmtabletten, 60 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EmraMed)	76,46 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	69,19 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramamat (TOPAMAC, EmraMed)	84,45 €(100mg Filmtabletten, 120 Stück)	82,40 €(100mg Filmtabletten, 120 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EmraMed)	153,72 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	151,67 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EmraMed)	140,48 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	128,15 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EmraMed)	271,61 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	248,91 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EurimPharm)	21,46 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,41 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramamat (TOPAMAX, EurimPharm)	32,09 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	28,33 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramamat (TOPAMAC, EurimPharm)	98,96 €(25mg Filmtabletten, 120 Stück)	89,91 €(25mg Filmtabletten, 120 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramat (TOPAMAX, EurimPharm)	50,81 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	48,76 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, EurimPharm)	30,11 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	26,51 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPAMAC, EurimPharm)	30,40 €(50mg Filmtabletten, 60 Stück)	28,35 €(50mg Filmtabletten, 60 Stück)
Topiramat (TOPAMAC, EurimPharm)	173,00 €(50mg Filmtabletten, 120 Stück)	158,10 €(50mg Filmtabletten, 120 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, EurimPharm)	76,01 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	73,96 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAC, EurimPharm)	96,99 €(100mg Filmtabletten, 120 Stück)	94,94 €(100mg Filmtabletten, 120 Stück)
Topiramat (TOPAMAC, EurimPharm)	266,94 €(200mg Filmtabletten, 60 Stück)	244,61 €(200mg Filmtabletten, 60 Stück)
Topiramat (TOPAMAC, EurimPharm)	532,77 €(200mg Filmtabletten, 120 Stück)	489,41 €(200mg Filmtabletten, 120 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Glenmark, Glenmark Arzneimittel)	26,17 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	22,88 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Glenmark, Glenmark Arzneimittel)	43,92 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	39,23 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Glenmark, Glenmark Arzneimittel)	82,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	74,97 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Glenmark, Glenmark Arzneimittel)	139,99 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	127,70 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	17,08 €(25mg Filmtabletten, 30 Stück)	15,03 €(25mg Filmtabletten, 30 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	19,19 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	16,45 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	26,14 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	24,09 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	46,40 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	44,35 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	27,70 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	25,65 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	43,90 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	41,85 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	77,18 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	75,13 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	46,36 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,31 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	82,72 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,67 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	153,69 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	151,64 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	76,16 €(200mg Filmtabletten, 50 Stück)	74,11 €(200mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	139,97 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	137,92 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Heumann, Heumann Arzneimittel)	271,93 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	269,88 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	17,56 €(15mg Hartkapseln, 50 Stück)	15,51 €(15mg Hartkapseln, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	24,62 €(15mg Hartkapseln, 100 Stück)	22,57 €(15mg Hartkapseln, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	16,64 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	14,59 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	21,46 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,41 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	21,46 €(25mg Hartkapseln, 50 Stück)	19,41 €(25mg Hartkapseln, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	32,43 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	30,38 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	32,43 €(25mg Hartkapseln, 100 Stück)	30,38 €(25mg Hartkapseln, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	54,31 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	52,26 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	30,42 €(50mg Hartkapseln, 50 Stück)	28,37 €(50mg Hartkapseln, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,37 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	50,30 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	48,25 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	90,06 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	88,01 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	50,30 €(50mg Hartkapseln, 100 Stück)	48,25 €(50mg Hartkapseln, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,61 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,94 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	76,16 €(200mg Filmtabletten, 50 Stück)	74,11 €(200mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	141,74 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,69 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT HEXAL, Hexal)	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,82 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Hormosan, Hormosan Pharma)	14,14 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	12,09 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Hormosan, Hormosan Pharma)	26,14 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	24,09 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Hormosan, Hormosan Pharma)	46,40 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	44,35 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Hormosan, Hormosan Pharma)	27,70 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	25,65 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Hormosan, Hormosan Pharma)	43,90 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	41,85 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Hormosan, Hormosan Pharma)	77,18 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	75,13 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Hormosan, Hormosan Pharma)	46,36 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,31 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Hormosan, Hormosan Pharma)	82,72 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,67 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Hormosan, Hormosan Pharma)	153,69 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	151,64 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Hormosan, Hormosan Pharma)	154,63 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	152,58 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Hormosan, Hormosan Pharma)	279,58 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	277,53 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Janssen Cilag)	16,64 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	14,10 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Janssen, Janssen Cilag)	16,64 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	14,59 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramat (TOPAMAX, Janssen Cilag)	32,43 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	28,65 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Janssen Cilag)	32,43 €(25mg Hartkapseln, 100 Stück)	28,65 €(25mg Hartkapseln, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Janssen, Janssen Cilag)	32,43 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	30,38 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Janssen Cilag)	54,31 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	48,79 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Janssen, Janssen Cilag)	54,31 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	52,26 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Janssen Cilag)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	26,79 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Janssen, Janssen Cilag)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,37 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Janssen Cilag)	50,30 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	45,10 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Janssen Cilag)	50,30 €(50mg Hartkapseln, 100 Stück)	45,10 €(50mg Hartkapseln, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Janssen, Janssen Cilag)	50,30 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	48,25 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Janssen Cilag)	90,06 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	81,72 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Janssen, Janssen Cilag)	90,06 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	88,01 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Janssen Cilag)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	41,75 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Janssen, Janssen Cilag)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,61 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Janssen Cilag)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	75,01 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Janssen, Janssen Cilag)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Janssen Cilag)	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	141,51 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Janssen, Janssen Cilag)	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,94 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Janssen Cilag)	141,74 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	129,31 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Janssen, Janssen Cilag)	141,74 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,69 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Janssen Cilag)	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	250,07 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Janssen, Janssen Cilag)	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,82 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramat (TOPAMAX, Kohlpharma)	32,09 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	28,33 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Kohlpharma)	50,81 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	48,76 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Kohlpharma)	30,11 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	26,51 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Kohlpharma)	49,78 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	44,62 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Kohlpharma)	83,75 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	81,70 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Kohlpharma)	46,20 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	41,33 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Kohlpharma)	81,96 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	74,26 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Kohlpharma)	153,90 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	140,51 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Kohlpharma)	140,98 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	128,61 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, Kohlpharma)	272,00 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	249,27 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, mevita)	138,35 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	134,79 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, mevita)	271,88 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	269,02 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, mevita)	547,64 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	533,08 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, mevita)	489,34 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	449,42 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPAMAX, mevita)	932,14 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	857,19 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMED, Mibe Arzneimittel)	16,20 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	14,15 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramat (TOPIRAMED, Mibe Arzneimittel)	32,43 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	30,38 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMED, Mibe Arzneimittel)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,37 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMED, Mibe Arzneimittel)	50,30 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	48,25 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMED, Mibe Arzneimittel)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,61 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMED, Mibe Arzneimittel)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT dura, Mylan dura)	16,34 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	14,29 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate (TOPIRAMAT dura, Mylan dura)	32,42 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	30,37 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT dura, Mylan dura)	54,30 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	52,25 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT dura, Mylan dura)	30,40 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,35 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT dura, Mylan dura)	50,28 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	48,23 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT dura, Mylan dura)	90,05 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	88,00 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT dura, Mylan dura)	46,65 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,60 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT dura, Mylan dura)	82,76 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,71 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT dura, Mylan dura)	154,97 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,92 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT dura, Mylan dura)	141,73 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,68 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT dura, Mylan dura)	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,82 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT neuraxpharm, Neuraxpharm)	21,44 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,39 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT neuraxpharm, Neuraxpharm)	26,14 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	24,09 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT neuraxpharm, Neuraxpharm)	46,40 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	44,35 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT neuraxpharm, Neuraxpharm)	27,70 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	25,65 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT neuraxpharm, Neuraxpharm)	43,90 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	41,85 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT neuraxpharm, Neuraxpharm)	77,18 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	75,13 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT neuraxpharm, Neuraxpharm)	46,36 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,31 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT neuraxpharm, Neuraxpharm)	82,72 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,67 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT neuraxpharm, Neuraxpharm)	153,69 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	151,64 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT neuraxpharm, Neuraxpharm)	76,15 €(200mg Filmtabletten, 50 Stück)	74,10 €(200mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT neuraxpharm, Neuraxpharm)	139,97 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	137,92 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT neuraxpharm, Neuraxpharm)	271,93 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	269,88 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate (TOPAMAX, Pharma Gerke)	29,38 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	27,33 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Pharma Gerke)	48,35 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	46,30 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Pharma Gerke)	29,50 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	27,45 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Pharma Gerke)	44,55 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	42,50 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Pharma Gerke)	82,47 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	80,42 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Pharma Gerke)	76,20 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	74,15 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Pharma Gerke)	142,55 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	140,50 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Pharma Gerke)	137,48 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	125,39 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Pharma Gerke)	264,68 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	242,52 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT ratiopharm, ratiopharm)	16,62 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	14,57 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT ratiopharm, ratiopharm)	32,42 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	30,37 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT ratiopharm, ratiopharm)	54,30 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	52,25 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT ratiopharm, ratiopharm)	30,40 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,35 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT ratiopharm, ratiopharm)	50,28 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	48,23 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT ratiopharm, ratiopharm)	90,05 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	88,00 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT ratiopharm, ratiopharm)	46,65 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,60 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT ratiopharm, ratiopharm)	82,76 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,71 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT ratiopharm, ratiopharm)	154,97 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,92 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT ratiopharm, ratiopharm)	141,73 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,68 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT ratiopharm, ratiopharm)	272,86 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,81 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	32,43 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	30,38 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate (TOPIRAMAT Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	54,31 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	52,26 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,37 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	50,30 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	48,25 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	90,06 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	88,01 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,61 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Sandoz, Sandoz Pharmaceuticals)	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,94 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT STADA, Stadapharm)	14,24 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	12,19 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT STADA, Stadapharm)	21,44 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,39 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT STADA, Stadapharm)	26,42 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	24,37 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT STADA, Stadapharm)	46,68 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	44,63 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT STADA, Stadapharm)	27,93 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	25,88 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT STADA, Stadapharm)	44,34 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	42,29 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT STADA, Stadapharm)	77,61 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	75,56 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT STADA, Stadapharm)	46,65 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,60 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT STADA, Stadapharm)	82,76 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,71 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT STADA, Stadapharm)	154,97 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,92 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT STADA, Stadapharm)	141,73 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,68 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT STADA, Stadapharm)	272,84 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,79 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate (TOPIRAMAT TAD, TAD Pharma)	33,26 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	31,21 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Teva, Teva)	21,46 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,41 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Teva, Teva)	26,17 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	24,12 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Teva, Teva)	27,72 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	25,67 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Teva, Teva)	43,92 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	41,87 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Teva, Teva)	77,21 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	75,16 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Teva, Teva)	46,37 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,32 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Teva, Teva)	82,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,68 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Teva, Teva)	153,70 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	151,65 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Teva, Teva)	139,98 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	137,93 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Teva, Teva)	271,94 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	269,89 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Westen Ph.)	23,07 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	21,02 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Westen Ph.)	43,30 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	41,25 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Westen Ph.)	23,07 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	21,02 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Westen Ph.)	44,58 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	42,53 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Westen Ph.)	82,49 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	79,40 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Westen Ph.)	35,72 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	33,67 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramate (TOPAMAX, Westen Ph.)	81,85 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	74,17 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	16,29 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)	14,24 €(25mg Filmtabletten, 28 Stück)
Topiramate (TOPIRAMAT Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	32,43 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	30,38 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramat (TOPIRAMAT Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	54,31 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	52,26 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,37 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	50,30 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	48,25 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	90,06 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	88,01 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	46,66 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)	44,61 €(100mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,94 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	141,74 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,69 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAMAT Winthrop, Winthrop Arzneimittel)	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,82 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAGAMMA, Woerwag)	21,46 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)	19,41 €(25mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAGAMMA, Woerwag)	32,43 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)	30,38 €(25mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAGAMMA, Woerwag)	54,31 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)	52,26 €(25mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAGAMMA, Woerwag)	30,42 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)	28,37 €(50mg Filmtabletten, 50 Stück)
Topiramat (TOPIRAGAMMA, Woerwag)	50,30 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)	48,25 €(50mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAGAMMA, Woerwag)	90,06 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)	88,01 €(50mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAGAMMA, Woerwag)	82,78 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)	80,73 €(100mg Filmtabletten, 100 Stück)
Topiramat (TOPIRAGAMMA, Woerwag)	154,99 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)	152,94 €(100mg Filmtabletten, 200 Stück)
Topiramat (TOPIRAGAMMA, Woerwag)	141,74 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)	139,69 €(200mg Filmtabletten, 100 Stück)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Topiramate (TOPIRAGAMMA, Woerwag)	272,87 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)	270,82 €(200mg Filmtabletten, 200 Stück)

Quelle: (Lauer-Fischer 2012) Preis- und Produktstand: 15.07.2012

*Begründen Sie die Angaben in Anhang 3-A: Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Anhang 3-A: Tabelle 3-6 sind die Apothekenabgabepreise sowie die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten für Topiramamat dargestellt. Zusätzlich zu den Apothekenabgabepreisen sind die verfügbaren Festbeträge für alle Wirkstärken und Packungsgrößen dargestellt. Diese werden später zur Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. Die Apothekenabgabepreise und Festbeträge wurden der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 15.07.2012 entnommen (Lauer-Fischer 2012).

Die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden anhand des Apothekenabgabepreises nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe §130 und §130a SGB V mit Ausnahme der in §130a Absatz 8 genannten Rabatte) berechnet. Die entsprechenden Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen (Lauer-Fischer 2012).

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird zunächst anhand der DDD die passende Kombination an Wirkstärken gewählt. Für die passende Kombination an Wirkstärken erfolgt die Kostenberechnung für Topiramamat anhand des Festbetrages. Zur Berechnung wurde die günstigste Packungsgröße (GKV-relevanter Preis pro Gabe) angesetzt.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für Topiramamat werden die Kosten von drei Tabletten mit einer Wirkstärke von 100mg pro Behandlungstag berücksichtigt. Für diese Dosierung ergeben sich die niedrigsten Kosten (Festbetrag) pro Gabe bei der Packungsgröße von 200 Tabletten.

#### **Anhang 3-A: 3.3.4      Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Anhang 3-A: Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie,*

*jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden alle verfügbaren Fachinformationen für Topiramat auf Vorgaben und Empfehlungen des jeweiligen Herstellers hin untersucht, die zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation erfordern. Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden solche Vorgaben und Empfehlungen betrachtet, die die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV nach sich ziehen.

Im Vergleich hat sich gezeigt, dass die Vorgaben und Empfehlungen der einzelnen Fachinformationen von Topiramat inhaltlich soweit übereinstimmen, dass sich die Bandbreite aller Vorgaben und Empfehlungen für den Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand folgender Fachinformationen vollständig darstellen lässt:

- Topiramat (Handelsname, Darreichungsform, Hersteller):
  - o Topamax, Filmtabletten, Hartkapseln Hersteller Janssen-Cilag (Janssen-Cilag 2011a)
  - o Topiramat Neuraxpharm, Filmtabletten, Neuraxpharm (Neuraxpharm Arzneimittel 2009)

Die Fachinformation von Neuraxpharm wird zusätzlich zur Fachinformation des Originalherstellers von Topiramat (Janssen-Cilag) hinaus angeführt, weil sie detailliertere Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung beinhaltet (Janssen-Cilag 2011a; Neuraxpharm Arzneimittel 2009).

Tabelle 3-Q: Potenzielle zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Betrachteter Wirkstoff	Betreffende Patientengruppe (sofern Einschränkungen der Population getroffen werden)	Potenzielle zusätzlich notwendige GKV-Leistung	Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen
Topiramate	Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Zusatztherapie angezeigt ist	Gewichtsüberwachung	Kontinuierlich
	Patienten mit Metabolischer Azidose	Messung des Serum-Bicarbonat Spiegels	Keine Angabe
	Patienten mit Zeichen klinischer Toxizität	Phenytoin-Spiegel	Beim Auftreten von Zeichen klinischer Toxizität
	Patienten unter Digoxin Therapie	Überwachung des Serum-Digoxins	Bei Neuaufnahme und Absetzen von Topiramate
	Patienten mit gleichzeitiger Verabreichung von Lithium	Überwachung des Lithium-Spiegels	Kontinuierlich
	Diabetes-Patienten unter Metformin/ Pioglitazon/ Glibenclamid	Routineüberwachung zur adäquaten Kontrolle der diabetischen Erkrankung	Bei Neuaufnahme und Absetzen von Topiramate

Quellen: (Janssen-Cilag 2011a; Neuraxpharm Arzneimittel 2009)

Die in Tabelle 3-Q dargestellten potenziell zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung von Topiramate erfordern den Fachinformationen zufolge die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung zusätzlicher Leistungen. (Janssen-Cilag 2011a; Neuraxpharm Arzneimittel 2009). Dabei ist zu klären, inwieweit diese zusätzlichen Leistungen finanziell zu Lasten der GKV gehen und ob regelhafte Unterschiede bei der Inanspruchnahme ebendieser Leistungen bestehen.

### Therapie mit Topiramate

Für Patienten, die mit Topiramate behandelt werden, wird die Gewichtsüberwachung empfohlen (Janssen-Cilag 2011a; Neuraxpharm Arzneimittel 2009). Daher stellt die Kontrolle des Körpergewichts im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung dar.

Für die Topiramate-Therapie bei Patienten mit metabolischer Azidose wird für die Topiramate-Behandlung „eine geeignete Bewertung einschließlich Messung des Serum-Bicarbonat Spiegels empfohlen“. (Neuraxpharm Arzneimittel 2009) Metabolische Azidose tritt laut Fachinformation „gelegentlich“, also bei 0,1-1% der behandelten Patienten, auf. Vor diesem Hintergrund kann die Messung des Serum-Bicarbonat Spiegels bei Patienten mit metabolischer Azidose nicht als regelhaft notwendige zusätzliche GKV-Leistung angesehen werden. (Janssen-Cilag 2011a; Neuraxpharm Arzneimittel 2009).

Bei Patienten mit kombinierter Therapie mit Topiramat und Phenytoin und Zeichen klinischer Toxizität ist die Überwachung des Phenytoin-Spiegels angezeigt (Neuraxpharm Arzneimittel 2009). Die Fachinformation von Topiramat beschreibt das Auftreten als „vereinzelt“ und kann daher nicht als regelhaft notwendige zusätzliche GKV-Leistung bei Behandlung mit Topiramat angesehen werden. (Janssen-Cilag 2011a; Neuraxpharm Arzneimittel 2009).

Patienten, die gleichzeitig mit Topiramat und Digoxin behandelt werden, sind bei der Neuaufnahme oder beim Absetzen einer gleichzeitigen Therapie mit Topiramat hinsichtlich des Serum-Digoxins zu überwachen (Janssen-Cilag 2011a; Neuraxpharm Arzneimittel 2009). Die Aufnahme oder das Absetzen der Therapie kann nicht als regelhaft angesehen werden, daher kann die Überwachung des Serum-Digoxins nicht als regelhaft notwendige zusätzliche GKV-Leistung angesehen werden.

Für Patienten, die gleichzeitig mit Topiramat und Lithium behandelt werden, ist die Überwachung des Lithium-Spiegels empfohlen (Janssen-Cilag 2011a; Neuraxpharm Arzneimittel 2009). Die gleichzeitige Behandlung mit Topiramat und Lithium kann nicht als regelhafte Komedikation bei Epilepsiepatienten angesehen werden. Daher wie die Überwachung des Lithium-Spiegels nicht als zusätzliche GKV-Leistung betrachtet.

Weiterhin ist die Routineüberwachung zur adäquaten Kontrolle der diabetischen Erkrankung empfohlen, wenn die Therapie mit Topiramat zusammen mit Metformin, Pioglitazon oder Glibenclamid erfolgt (Janssen-Cilag 2011a; Neuraxpharm Arzneimittel 2009). Diabetes kann jedoch nicht als regelhafte Komorbidität bei Epilepsiepatienten angesehen werden und wird daher nicht als zusätzliche GKV-Leistung betrachtet.

Entsprechend ist als zusätzlich notwendige GKV-Leistung bei Topiramat-Behandlung nur die Gewichtsüberwachung aller behandelten Patienten zu berücksichtigen.

Anhang 3-A: Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
Topiramat	Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Zusatztherapie angezeigt ist	Gewichtsüberwachung	kontinuierlich	In Fachinformation nicht spezifiziert

*Begründen Sie die Angaben in Anhang 3-A: Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Bei der Behandlung mit Topiramat ist ausschließlich das Gewicht der Patienten zu überwachen. Dabei ist die Kontrolle des Gewichts für Patienten jeden Alters angezeigt (Janssen-Cilag 2011a).

Die in Tabelle 3-Q und Anhang 3-A: Tabelle 3-7 gemachten Angaben wurden den Fachinformationen von Topiramat entnommen (Janssen-Cilag 2011a; Neuraxpharm Arzneimittel 2009).

*Geben Sie in der nachfolgenden Anhang 3-A: Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Anhang 3-A: Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Anhang 3-A: Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit:

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro</b>
Gewichtsüberwachung	0 €

*Begründen Sie die Angaben in Anhang 3-A: Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Gewichtsüberwachung muss bei der Behandlung mit Topiramat durchgeführt werden. Diese Leistung ist der Grund- bzw. Versichertenpauschale je Quartal bereits abgegolten. (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2012) Bei Patienten mit Epilepsie ist davon auszugehen, dass unabhängig von der gewählten Medikation mindestens ein Arztbesuch je Quartal zur Routinekontrolle erfolgt. Daher wird angenommen, dass die Gewichtsüberwachung im Rahmen dieser Routinekontrolle erfolgt und die Routinekontrolle nicht primär zur Gewichtsüberwachung durchgeführt wird. Somit entstehen durch die Gewichtsüberwachung keine zusätzlichen Kosten.

*Geben Sie in Anhang 3-A: Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Anhang 3-A: Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Anhang 3-A: Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit),*

Anhang 3-A: Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Anhang 3-A: Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Anhang 3-A: Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Topiramate	Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Zusatztherapie angezeigt ist	Gewichtsüberwachung	0€	0€

### Anhang 3-A: 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Anhang 3-A: Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Anhang 3-A: Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Anhang 3-A: Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Anhang 3-A: Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Topiramate	Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Zusatztherapie angezeigt ist	774,77€	55.002.276,61 € (Untergrenze: 43.300.192,07 € Obergrenze: 65.534.462,61 €) <sup>1</sup>
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Anhang 3-A: Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Anhang 3-A: Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

<sup>1</sup> Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden zunächst für den Basiswert der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Zusätzlich wurden die Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt anhand des in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Konfidenzintervalls ermittelt.

### Anhang 3-A: 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben zu Versorgungsanteilen von Perampanel sind in Modul 3A dargestellt.

### Anhang 3-A: 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten Anhang 3-A: 3.3.1 bis Anhang 3-A: 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramate wurden auf drei Wegen beschafft:

- Über die Internetseite [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (ALIUD Pharma 2010; CT Arzneimittel 2009; Desitin Arzneimittel 2010a; Desitin Arzneimittel 2010b; Heumann Pharma 2011; Janssen-Cilag 2011a; Janssen-Cilag 2011b; mibe GmbH Arzneimittel 2009; Mylan dura 2011; ratiopharm GmbH 2009; Sandoz Pharmaceuticals 2009; WÖRWAG PHARMA 2010)
- Direkt auf den Internetseiten der Hersteller heruntergeladen (AAA Pharma 2009; Actavis Deutschland 2010; AxiCorp Pharma 2011; Betapharm Arzneimittel 2011; EurimPharm Arzneimittel 2011; Hormosan Pharma 2011; Neuraxpharm Arzneimittel 2009; STADapharm 2010; TAD Pharma 2009; Winthrop Arzneimittel 2009)
- Auf Anfrage bei den jeweiligen Herstellern (Pharma Gerke 2011a; Pharma Gerke 2011b)
- Die Informationen wurden dabei zunächst über [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) oder direkt auf den Internetseiten der Hersteller heruntergeladen. Stünden im Internet keine Fachinformationen zur Verfügung, wurden die Hersteller direkt kontaktiert.

Die Daten zum Verbrauch von Topiramate (Abschnitt Anhang 3-A: 3.3.2) wurden dem amtlichen ATC-Index für Deutschland entnommen (Wissenschaftliches Institut der AOK 2012). Zusätzlich wurde der ATC-Index der WHO herangezogen (World Health Organisation 2011).

Die Methodik zur Ermittlung der DDD von Perampanel wurde dem Methodenpapier zur Berechnung der DDD entnommen. Demnach wird die mittlere Erwachsenendosis in der Erhaltungstherapie von Perampanel als DDD verwendet (Fricke et al. 2011).

Die Preis- und Rabattinformationen (Abschnitt Anhang 3-A: 3.3.3) wurden der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 15.07.2012 entnommen (Lauer-Fischer 2012). Zur Berechnung der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Abschnitt Anhang 3-A: 3.3.4) wurde der einheitliche Bewertungsmaßstab herangezogen (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2012).

**Anhang 3-A: 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten Anhang 3-A: 3.3.1 bis Anhang 3-A: 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. AAA Pharma. Fachinformation Topiramat AAA Pharma<sup>®</sup>. 2009. [www.aaa-pharma.de](http://www.aaa-pharma.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
2. Actavis Deutschland. Fachinformation Topiramat-Actavis . 2010. [www.actavis.de](http://www.actavis.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
3. ALIUD Pharma. Fachinformation Topiramat AL Filmtabletten. 2010. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
4. AxiCorp Pharma. Fachinformation Topamax 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg Filmtabletten; 25 mg, 50 mg Hartkapseln. 2011. [www.axicorp.de](http://www.axicorp.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
5. Betapharm Arzneimittel. Fachinformation Topiramat beta. 2011. [www.betapharm.de](http://www.betapharm.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
6. CT Arzneimittel. Fachinformation Topiramat CT-Filmtabletten. 2009. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
7. Desitin Arzneimittel. Fachinformation Topiramat Desitin 100 mg/quadro 200 mg Filmtabletten. 2010a. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012a).
8. Desitin Arzneimittel. Fachinformation Topiramat Desitin 25 mg/50 mg Filmtabletten. 2010b. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012b).
9. EurimPharm Arzneimittel. Fachinformation Topamax Filmtabletten. 2011. [www.eurim.de](http://www.eurim.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
10. Fricke, U., Günter, J., Zawinell, A., & Zeidan, R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. 2011.
11. Heumann Pharma. Fachinformation Topiramat Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg/- 400 mg Filmtabletten. 2011. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
12. Hormosan Pharma. Fachinformation Topiramat-Hormosan<sup>®</sup>. 2011. [www.hormosan.com](http://www.hormosan.com). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
13. Janssen-Cilag. Fachinformation TOPAMAX<sup>®</sup> 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten TOPAMAX<sup>®</sup> 25 mg/- 50 mg Hartkapseln. 2011a. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012a).

14. Janssen-Cilag. Fachinformation TOPIRAMAT-JANSSEN® 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten. 2011b. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012b).
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2012.
16. Lauer-Fischer. WINAPO Lauer-Taxe (Preis- und Produktstand: 15.07.2012). 2012.
17. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Topiramed® 25/50/100/200 mg Filmtabletten. 2009. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
18. Mylan dura. Fachinformation Topiramamat dura®. 2011. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
19. Neuraxpharm Arzneimittel. Fachinformation Topiramamat-neuraxpharm®. 2009. [www.neuraxpharm.de](http://www.neuraxpharm.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
20. Pharma Gerke. Fachinformation TOPAMAX 200 mg. 2011a. 03.04.2012a.
21. Pharma Gerke. TOPAMAX 25 mg 50 mg 100 mg Filmtabletten. 2011b. 03.04.2012b.
22. ratiopharm GmbH. Fachinformation Topiramamat-ratiopharm® Filmtabletten. 2009. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
23. Sandoz Pharmaceuticals. Fachinformation Topiramamat Sandoz® Filmtabletten. 2009. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
24. STADAPharm. Fachinformation Topiramamat STADA® 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten. 2010. [www.stada.de](http://www.stada.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
25. TAD Pharma. Fachinformation Topiramamat TAD® 25 mg/-50 mg/-100 mg Filmtabletten. 2009. [www.tad.de](http://www.tad.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
26. Winthrop Arzneimittel. Fachinformation Topiramamat Winthrop. 2009. [www.winthrop.de](http://www.winthrop.de). (Letzter Aufruf am 28.06.2012).
27. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. 2012.
28. World Health Organisation. WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. 2011. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N03AX22](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX22). (Letzter Aufruf am 16.05.2012).
29. WÖRWAG PHARMA. Fachinformation Topiragamma®. 2010. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

Die hier aufgeführten Referenzen entsprechen den Referenzen Nr. 3-31 in Referenzliste 3.4.6 und werden hier nur der Vollständigkeit halber nochmals aufgeführt.

**Anhang 3-A: 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung****Anhang 3-A: 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben zu Perampanel sind in Modul 3A dargestellt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Die Angaben zu Perampanel sind in Modul 3A dargestellt.

**Anhang 3-A: 3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben zu Perampanel sind in Modul 3A dargestellt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Die Angaben zu Perampanel sind in Modul 3A dargestellt.

**Anhang 3-A: 3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben zu Perampanel sind in Modul 3A dargestellt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Die Angaben zu Perampanel sind in Modul 3A dargestellt.

**Anhang 3-A: 3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben zu Perampanel sind in Modul 3A dargestellt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Die Angaben zu Perampanel sind in Modul 3A dargestellt.

**Anhang 3-A: 3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten Anhang 3-A: 3.4.1 bis Anhang 3-A: 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu Perampanel sind in Modul 3A dargestellt.

**Anhang 3-A: 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten Anhang 3-A: 3.4.1 bis Anhang 3-A: 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

Die Angaben zu Perampanel sind in Modul 3A dargestellt.